Industria y
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-196737- -00000-0000
Fecha: 2012-10-31 16:21:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 751

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 403/04**

71. SOLICITANTE **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED**

DOMICILIO CAMBRIDGE, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 31 OCT 2012

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-196737- -00000-0000

Fecha: 2012-10-31 16:21:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 751

adicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/GB2011/050851	Fecha	28/04/11
Publicación Internacional No.	WO 2011/135376 A1	Fecha	03/11/11

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07D 403/04

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Inglaterra.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Cambridge	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Inglaterra
PAÍS DE RESIDENCIA	Inglaterra		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	SAXTY	Gordon	Reino Unido
2.	MURRAY	Christopher William	Reino Unido
3.	BERDINI	Valerio	Italia
4.	BESONG	Gilbert Ebai	Alemania
5.	HAMLETT	Charles Frederick	Reino Unido
6.	JOHNSON	Christopher Norbert	Reino Unido
7.	WOODHEAD	Steven John	Reino Unido
8.	READER	Michael	Reino Unido

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Reino Unido		Cambridge	1. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.
Reino Unido		Cambridge	2. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.
Reino Unido		Cambridge	3. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.
Alemania		Bad Duerkheim	4. Kaiserslauterer Str.32, 67098 Bad Duerkheim, Alemania.
Reino Unido		Cambridge	5. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.
Reino Unido		Cambridge	6. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.
Estados Unidos de América	California	San Diego	7. 10300 Campus Point Drive, Suite 200, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América.
Reino Unido		Cambridge	8. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/329,884	10/04/30
	2. Reino Unido	GB	10007286.6	10/04/30

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-109956	Fecha 22-10-2012

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 107
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 25
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☐ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO

5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD

6	(72) INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
9.	REES	David Charles	Reino Unido
10.	MEVELLEC	Laurence Anne	Francia
11.	ANGIBAUD	Patrick René	Francia
12.	FREYNE	Eddy Jean Edgard	Bélgica
13.	GOVAERTS	Tom Cornelis Hortense	Bélgica
14.	WEERTS	Johan Erwin Edmond	Bélgica
15.	PERERA	Timothy Pietro Suren	Reino Unido
16.	GILISSEN	Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph	Bélgica
17.	WROBLOWSKI	Berthold	Alemania
18.	LACRAMPE	Jean Fernand Armand	Francia
19.	PAPANIKOS	Alexandra	Austria
20.	QUEROLLE	Oliver Alexis Georges	Francia
21.	PASQUIER	Elisabeth Thérèse Jeanne	Francia
22.	PILATTE	Isabelle Noëlle Constance	Francia
23.	BONNET	Pascal Ghislain André	Francia
24.	EMBRECHTS	Werner Constant Johan	Bélgica
25.	AKKARI	Rhalid	Francia
26.	MEERPOEL	Lieven	Bélgica

7	DATOS INVENTOR (ES)			
	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
9.	c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.	Cambridge		Reino Unido
10.	c/o: JANSSEN-CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, Val de Reuil Cedex, F-27106 Cedex, Francia.	Cedex		Francia
11.	c/o: JANSSEN-CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, Val de Reuil Cedex, F-27106 Cedex, Francia.	Cedex		Francia
12.	Jan Van Eycklei 8, B-2840 Rumst, Bélgica	Rumst		Bélgica
13.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
14.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
15.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
16.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
17.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
18.	15, Chemin du Pont de 1'Arche, F-76240 Le Mesnil-Esnard, Francia.	Le Mesnil-Esnard		Francia
19.	Belgiëlei 138, bus 6, B-2018 Antwerpen, Bélgica.	Antwerpen		Bélgica
20.	c/o: JANSSEN-CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.	Cedex		Francia
21.	c/o: JANSSEN-CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.	Cedex		Francia
22.	c/o: JANSSEN-CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.	Cedex		Francia
23.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
24.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica
25.	4 rue du four, F-34270 Vacquières, Francia.	Vacquières		Francia
26.	c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	Beerse		Bélgica

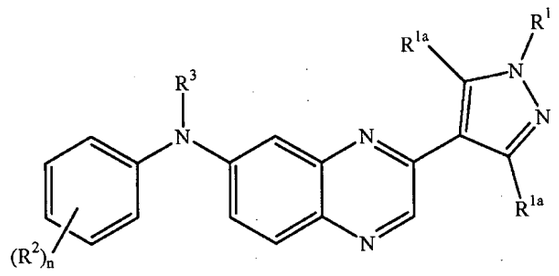
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA

Descripción de la Invención

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

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6},

$-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o $-NH$(cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, alquilo C_{1-4} sustituido con -

$C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula:

$-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

$-X-CH=CH-$; o

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

R^3 representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, hidroxialquenilo C_{2-6}, hidroxialquinilo C_{2-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con

-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquenilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquinilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -NR^{12}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -NH-$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, alquilo C_{1-6} sustituido con -P(=O)$(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con -P(=O)(Oalquilo $C_{1-6})_2$;

R^4 y R^5 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-

alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13};

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos, opcionalmente y, de modo independiente, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente,

hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de =O, alquilo C_{1-4}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquil C_{1-4}-C(=O)-, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, fenilo opcionalmente sustituido con R^{16}, fenillquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está

opcionalmente sustituido con R^{16}, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

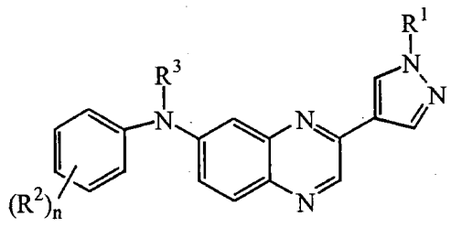
R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, de modo independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o -$NR^{14}R^{15}$;

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

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

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

En una modalidad, se proporcionan compuestos de la fórmula (I^0):



(I)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente

isomérica de los mismos, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada

alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$;

R^3 representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquenilo C_{2-6}, hidroxialquinilo C_{2-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquenilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$,

alquenilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquinilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

R^4 y R^5 representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13};

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8},

fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos, opcionalmente y, de modo independiente, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando el cicloalquilo C_{3-8},

cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de =O, alquilo C_{1-4}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquil C_{1-4}-C(=O)-, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, fenilo opcionalmente sustituido con R^{16}, fenillquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16}, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo

monocíclico saturado de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes

seleccionados cada uno, de modo independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

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

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

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

Los documentos WO 2006/092430, WO 2008/003702, WO 01/68047, WO 2005/007099, WO 2004/098494, WO 2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947 y WO 00/42026, que describen cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

A menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (incluyendo los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las otras subfórmulas (por ejemplo, I', I'', I''', I^0, $I^{0\prime}$, $I^{0\prime\prime}$, $I^{0\prime\prime\prime}$), subgrupos, preferencias, modalidades y ejemplos tal como se definen en la presente.

El prefijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros) tal como se usa en la presente se refiere a la cantidad de

átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo alquilo C_{1-6} contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C_{3-6} contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C_{1-4} contiene de 1 a 4 átomos de carbono, etc.

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

El término 'alquilo C_{1-4}' o 'alquilo C_{1-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 ó 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término 'alquenilo C_{2-4}' o 'alquenilo C_{2-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 ó 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace doble de carbono-carbono.

El término 'alquinilo C_{2-4}' o 'alquinilo C_{2-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 ó 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace triple de carbono-carbono.

El término 'alcoxi C_{1-4}' o 'alcoxi C_{1-6}' tal como se

usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4} o un grupo -O-alquilo C_{1-6}, en donde alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} son tal como se definen en la presente. Los ejemplos de estos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

El término 'alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}' o 'alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4} o un grupo alquil C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, en donde alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} son tal como se definen en la presente. Los ejemplos de estos grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

El término 'cicloalquilo C_{3-8}' tal como se usa en la presente se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de estos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

El término 'cicloalquenilo C_{3-8}' tal como se usa en la presente se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un enlace doble de carbono-carbono.

El término 'hidroxialquilo C_{1-4}' o 'hidroxialquilo C_{1-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente en donde uno o más que un átomo

de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo. Los términos 'hidroxialquilo C_{1-4}' o 'hidroxialquilo C_{1-6}' incluyen, en consecuencia, monohidroxialquilo C_{1-4}, monohidroxialquilo C_{1-6} alquilo y también polihidroxialquilo C_{1-4} y polihidroxialquilo C_{1-6}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-6} puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de estos grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

El término 'haloalquilo C_{1-4}' o 'haloalquilo C_{1-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente en donde uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. El término 'haloalquilo C_{1-4}' o 'haloalquilo C_{1-6}' del mismo, incluye, monohaloalquilo C_{1-4}, monohaloalquilo C_{1-6} y también polihaloalquilo C_{1-4} y polihaloalquilo C_{1-6}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el haloalquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de estos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término 'hidroxihaloalquilo C_{1-4}' o 'hidroxihaloalquilo C_{1-6}' tal como se usa en la presente como

grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente en donde uno o más que un átomo de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo y uno o más que un átomo de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. El término 'hidroxihaloalquilo C_{1-4}' o 'hidroxihaloalquilo C_{1-6}' se refiere, en consecuencia, a un grupo alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en donde uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno.

El término 'hidroxialcoxi C_{1-4}' o 'hidroxialcoxi C_{1-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4} o un grupo -O-alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} es como se definió con anterioridad y uno o más que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo hidroxilo. El término 'hidroxialcoxi C_{1-4}' o 'hidroxialcoxi C_{1-6}' del mismo, incluye monohidroxialcoxi C_{1-4}, monohidroxialcoxi C_{1-6} y también polihidroxialcoxi C_{1-4} y polihidroxialcoxi C_{1-6}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialcoxi C_{1-4} o hidroxialcoxi C_{1-6} puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de estos grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

El término 'haloalcoxi C_{1-4}' o 'haloalcoxi C_{1-6}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4} o un grupo -O-alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente en donde uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. Los términos 'haloalcoxi C_{1-4}' o 'haloalcoxi C_{1-6}' del mismo, incluyen, monohaloalcoxi C_{1-4}, monohaloalcoxi C_{1-6} y también polihaloalcoxi C_{1-4} y polihaloalcoxi C_{1-6}. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el haloalcoxi C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-6} puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de estos grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término 'hidroxihaloalcoxi C_{1-4}' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4}, en donde el grupo alquilo C_{1-4} es tal como se define en la presente y en donde uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo y uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. El término 'hidroxihaloalcoxi C_{1-4}' se refiere, en consecuencia, a un grupo -O-alquilo C_{1-4} en donde uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno.

El término 'haloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}' tal como se

usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4} en donde el alquilo C_{1-4} es tal como se define en la presente y en donde en uno o los dos de los grupos alquilo C_{1-4} uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. El término 'haloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}' se refiere, en consecuencia, a un grupo alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4} en donde en uno o los dos de los grupos alquilo C_{1-4} uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno y en donde el alquilo C_{1-4} es tal como se define en la presente. Con preferencia, en uno de los grupos alquilo C_{1-4} uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. Con preferencia, haloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} implica alquilo C_{1-4} sustituido con haloalcoxi C_{1-4}.

El término 'hidroxihaloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}' tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} es tal como se define en la presente y en donde en uno o los dos grupos alquilo C_{1-4} uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo y uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. Los términos 'hidroxihaloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}' se refiere, en consecuencia, a un grupo alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4}, en donde en uno o los dos grupos alquilo C_{1-4} uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más

átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno y en donde el alquilo C_{1-4} es tal como se define en la presente.

El término 'hidroxialquenilo C_{2-6}' tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquenilo C_{2-6} en donde uno o más que un átomo de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo y en donde el alquenilo C_{2-6} es tal como se define en la presente.

El término 'hidroxialquinilo C_{2-6}' tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquinilo C_{2-6} en donde uno o más que un átomo de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo y en donde el alquinilo C_{2-6} es tal como se define en la presente.

El término fenilalquilo C_{1-6} tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente que está sustituido con un grupo fenilo.

El término cianoalquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-6} tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente que está sustituido con un grupo ciano.

El término "heterociclilo" tal como se usa en la presente puede incluir, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas tanto aromáticos como no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados o

completamente saturados. En general, a menos que el contexto indique otra cosa, estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 elementos del anillo, más usualmente 5 a 10 elementos del anillo. La referencia a 4 a 7 elementos del anillo incluyen 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 elementos del anillo incluyen 4, 5 ó 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 elementos del anillo, más usualmente 3 a 7 y con preferencia 5, 6 ó 7 elementos del anillo, con mayor preferencia 5 ó 6 elementos del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 elementos del anillo y más usualmente 9 ó 10 elementos del anillo. Cuando se hace una referencia en la presente a grupos heterociclilo, el anillo heterociclilo puede ser, a menos que el contexto indique otra osa, opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) con uno o varios sustituyentes tal como se trató en la presente.

Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo con 5 a 12 elementos del anillo, más usualmente de 5 a 10 elementos del anillo. El término "heteroarilo" se usa en la presente para denotar un grupo heterociclilo con carácter aromático. El término "heteroarilo" comprende sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos), en donde uno o varios anillos son no aromáticos, siempre que

al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo se puede unir por medio de un anillo aromático o por medio de un anillo no aromático.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce elementos del anillo y más usualmente de cinco a diez elementos del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco elementos o seis elementos o una estructura bicíclica formada de anillos se cinco y seis elementos fusionados o dos anillos de seis elementos fusionados o elementos de cinco elementos fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un heteroátomo individual. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, la cantidad de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluso cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco elementos incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis elementos incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

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

a) un anillo benceno fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

b) un anillo piridina fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

c) un anillo pirimidina fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

d) un anillo pirrol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

e) un anillo pirazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

f) un anillo imidazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del

anillo;

g) un anillo oxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

h) un anillo isoxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

i) un anillo tiazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

j) un anillo isotiazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

k) un anillo tiofeno fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

l) un anillo furano fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

m) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo; y

n) un anillo ciclopentilo fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco elementos

fusionado con otro anillo de cinco elementos incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) y imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis elementos fusionado con un anillo de cinco elementos incluyen, pero sin limitación, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benztiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis elementos incluyen, pero sin limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y no aromático incluyen grupos

tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenztieno, dihidrobenzfurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), indolina e indano.

Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Cada anillo puede contener, además, hasta aproximadamente cuatro otros heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo, 1, 2 ó 3, más usualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo, un nitrógeno individual. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos como en el caso de un imidazol o piridina o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, la cantidad de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo,

piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benztiazolilo y benzisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno con un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo e indolinilo.

El término "grupo no aromático" comprende, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos heterociclilo parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en los que las estructuras de anillos contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "completamente saturado" se refiere a anillos en los que no hay enlaces múltiples entre átomos de anillos. Los grupos

heterociclilo saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina. Los grupos heterociclilo parcialmente saturados incluyen pirazolinas, por ejemplo, 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 elementos del anillo, más usualmente 5 a 10 elementos del anillo. Estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 heteroátomo elementos del anillo (más usualmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elementos del anillo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo, porciones de éter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), porciones de tioéter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), porciones de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), porciones de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), porciones de éster cíclico (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-

piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como, N-metilpiperazina. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como, piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquilpiperazinas.

En un anillo heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, porciones de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como, una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como un 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 1,1-dióxido de [1,2]tiazepan) y combinaciones de los mismos. Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-

pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como, N-metilpiperazina.

Los grupos heterociclilo pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos en puente tales como los análogos de oxa y aza de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y en puente, ver *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Los grupos heterociclilo pueden estar cada uno no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterociclilo es monocíclico o bicíclico, típicamente no está sustituido o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes.

El término 'arilo' tal como se usa en la presente se refiere a grupos aromáticos carbociclilo que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

En una modalidad, R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},

hidroxihaloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$.

En una modalidad, R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$.

En una modalidad, R^1 representa hidrógeno.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$. En una modalidad, R^1 representa $-CH_3$. En otra modalidad, R^1 representa $-CD_3$.

En una modalidad, R^1 representa alquenilo C_{2-4}. R^1 puede representar $-CH_2-CH=CH_2$.

En una modalidad, R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$.

En una modalidad, R^1 representa haloalquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br.

En una modalidad, R^1 representa alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^1 puede representar $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$.

En una modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, R^4 y R^5 representan cada uno hidrógeno. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_3$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6}

sustituido con $-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} representan cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$.

En una modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, R^4 y R^5 representan cada uno alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2C(=O)NHCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$. R^1 puede representar $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa

hidrógeno y el otro representa alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$. R^1 puede representar $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13}. R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene al menos un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidina. R^1 puede representar $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$(pirrolidin-1-ilo).

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, R^1 representa $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, R^1 representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} y R^{15} puede representar cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, R^{14} y R^{15} pueden ambos representar $-CH_3$. R^1 puede representar $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}. R^1 puede representar -

$CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-$alquilo C_{1-6}. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$.

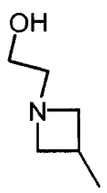
En una modalidad, R^1 representa R^6. R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que opcionalmente puede estar sustituido.

En una modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa piperidinilo, por ejemplo, 4-piperidinilo.

En una modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa tetrahidropiranilo, por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo.

En una modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa tetrahidrofuranilo, por ejemplo, 3-tetrahidrofuranilo.

En otra modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa azetidinilo sustituido con un grupo hidroxialquilo C_{1-6}. El grupo hidroxialquilo C_{1-6} puede ser $-CH_2CH_2OH$. R^6 puede representar



En otra modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa piperidinilo sustituido con un grupo alquil C_{1-6}-O-

C(=O)-. El grupo alquil C_{1-6}-O-C(=O)- puede ser $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-. R^6 puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-. En otra modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa piperidinilo sustituido con un grupo -S(=O)$_2$-alquilo C_{1-6}. El grupo -S(=O)$_2$-alquilo C_{1-6} puede ser $-S(=O)_2CH_3$. R^6 puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-S(=O)_2CH_3$. En otra modalidad, cuando R^1 representa R^6, R^6 representa piperidinilo sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}. El grupo alquilo C_{1-6} puede ser $-CH_3$. R^6 puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_3$.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6. R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que opcionalmente puede estar sustituido. R^6 puede representar pirrolidinilo, tiofenilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo. R^1 puede representar metilo o etilo sustituido cada uno con 4-piperidinilo, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo o 4-tetrahidropiranilo. R^1 puede representar propilo sustituido con morfolinilo, donde el morfolinilo está ligado al propilo a través del heteroátomo de N. En otra modalidad, el heterociclilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi

C_{1-6}, alquil C_{1-6}-O-C(=O)-. El sustituyente puede ser -Cl, -CH_3, -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, -OCH_3, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-.

R^1 puede representar metilo, etilo o propilo, cada uno sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH_3, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno (N1) con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno (N1) con -CH_2CH_2OH, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno (N1) con -$CH_2CH_2CH_2OH$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -OH o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -O-CH_3. R^1 puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro. En otra modalidad, el heterociclilo puede ser sustituido por dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_1-C_6-O-C(=O). El sustituyente puede ser -OH, -OCH_3, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-. R^1 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- y en la posición 4 por -OH.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-R^6. R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que opcionalmente puede estar sustituido. R^6 puede representar piperazinilo o pirrolidinilo.

En una modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, R^6 representa piperazinilo. R^1 puede representar $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ilo).

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, R^6 representa piperazinilo sustituido con un grupo alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo, $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$. R^1 puede representar $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$.

En otra modalidad, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, R^6 representa pirrolidinilo sustituido con un grupo hidroxilo. R^1 puede representar $-CH_2-C(=O)-$(pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 con $-OH$.

En una modalidad, R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que opcionalmente puede estar sustituido. R^6 puede representar piperidinilo, por ejemplo, 1-piperidinilo. R^1 puede representar $-CH_2CHOHCH_2$-piperidin-1-ilo.

En una modalidad, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$. R^1 puede representar $-CH_2Si(CH_3)_3$.

En una modalidad, R^1 representa cianoalquilo C_{1-4}. R^1 puede representar $-CH_2CH_2CN$.

En una modalidad, cada R^{1a} está seleccionado, de

modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o -NH(cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor.

En una modalidad, cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con di(alquil C_{1-4})amino y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor.

En una modalidad, uno o varios R^{1a} representa hidrógeno. En una modalidad, cada R^{1a} representa hidrógeno.

En una modalidad, uno o varios R^{1a} representa alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$. En una modalidad, cada R^{1a} representa alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$.

En una modalidad, uno o varios R^{1a} representa hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$.

En una modalidad, uno o varios R^{1a} representa alquilo C_{1-4} sustituido con di(alquil C_{1-4})amino, por ejemplo, $-CH_2N(CH_3)_2$. En una modalidad, uno o varios R^{1a} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor, por ejemplo, $-CF_3$.

En una modalidad:

(i) un R^{1a} representa hidrógeno y el otro R^{1a} representa alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$;

(ii) un R^{1a} representa hidrógeno y el otro R^{1a} representa hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$;

(iii) un R^{1a} representa hidrógeno y el otro R^{1a} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor, por ejemplo, $-CF_3$; o

(iv) cada R^{1a} representa, de modo independiente, alquilo C_{1-4}, por ejemplo, cada R^{1a} representa $-CH_3$.

En una modalidad, R^1 es metilo y R^{1a} es hidrógeno o metilo.

En una modalidad, cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en donde R^{17} representa hidrógeno o flúor y p representa 1 ó 2.

En una modalidad, cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con

NR^7R^8, alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$;

En una modalidad, uno o varios R^2 representa hidroxilo.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa ciano.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alquenilo C_{2-4}, por ejemplo, $-CH=CH_2$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O- o CD_3O-.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa hidroxialcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2OH$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa haloalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CF_3$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2F$ u $-O-CHF_2-$. En una modalidad, uno o varios R^2 representa $-OCH_2CH_2F$ u $-O-CHF_2$ u $-OCF_3$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa R^{13}. R^{13}

puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene dos heteroátomos de oxígeno, por ejemplo, dioxolanilo, en particular, 2-dioxolanilo.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}. R^{13} puede representar cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclopropilo. Uno o varios R^2 pueden representar $-OCH_2C_3H_5$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa $-C(=O)-R^{13}$. R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo. R^2 puede representar $-C(=O)-$(1-pirrolidinilo).

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$. En una modalidad, R^7 y R^8 representan cada uno hidrógeno. Uno o varios R^2 puede representar $-CH_2NH_2$. En otra modalidad, R^7 y R^8 pueden representar cada uno, de modo independiente, alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_3$ o $-CH_3$. Uno o varios R^2 puede representar $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$. En una modalidad, uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. Uno o varios R^2 puede representar $-OCH_2CH_2NHCH_3$. En una modalidad, R^7 y R^8 representan cada uno hidrógeno. Uno o varios R^2 puede representar $-OCH_2CH_2NH_2$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa $-NR^7R^8$. En una modalidad, uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. En una modalidad, cada uno de R^7 y R^8 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa $-C(=O)-NR^7R^8$. En una modalidad, uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$.

En una modalidad, cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en donde R^{17} representa hidrógeno y p representa 1.

En una modalidad, n es igual a 0. En una modalidad, n es igual a 1. En una modalidad, n es igual a 2. En una modalidad, n es igual a 3. En una modalidad, n es igual a 4.

En una modalidad, n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar

(i) haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-O-CHF_2$;

(ii) alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- o $(CH_3)_2CHO-$;

(iii) ciano; o

(iv) $-NR^7R^8$, por ejemplo, $-NHCH_3$.

En una modalidad, n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCF_3$.

En una modalidad, n es igual a 1. R^2 puede estar en

la posición 3. R^2 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-. En una modalidad, n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-N(CH_3)_2$.

En una modalidad, n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5:

(i) cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada R^2 puede ser CH_3O- o el R^2 en la posición 3 puede ser $(CH_3)_2CHO-$ y el R^2 en la posición 5 puede ser CH_3O- o el R^2 en la posición 3 puede ser CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede ser CD_3O-;

(ii) el R^2 en la posición 3 puede representar halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, CD_3O- o CH_3CH_2O;

(iii) el R^2 en la posición 3 puede representar alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(iv) el R^2 en la posición 3 puede representar ciano y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(v) el R^2 en la posición 3 puede representar alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, por ejemplo, $-CH_2NH_2$ o $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ y el R^2 en la

posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(vi) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar $-C(=O)-NR^7R^8$, por ejemplo, $-C(=O)NHCH_3$ o $-C(=O)NH_2$;

(vii) el R^2 en la posición 3 puede representar hidroxialcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2OH$ y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(viii) el R^2 en la posición 3 puede representar $-C(=O)-R^{13}$, por ejemplo, $-C(=O)-$(pirrolidin-1-ilo) y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(ix) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, por ejemplo, $-OCH_2C_3H_5$ y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(x) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, por ejemplo, $-OCH_2CH_2NHCH_3$ u $-OCH_2CH_2NH_2$;

(xi) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar alquenilo C_{2-4}, por ejemplo, $-CH=CH_2$;

(xii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede

representar alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$; o el R^2 en la posición 3 puede ser CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede ser CH_3OCH_2-;

(xiii) el R^2 en la posición 3 puede representar R^{13}, por ejemplo, 2-dioxolanilo y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(xiv) el R^2 en la posición 3 puede representar hidroxialcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2OH$ y el R^2 en la posición 5 puede representar halógeno, por ejemplo, flúor;

(xv) el R^2 en la posición 3 puede representar haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2F$ y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(xvi) el R^2 en la posición 3 puede representar halógeno, por ejemplo, flúor y el R^2 en la posición 5 puede representar $-C(=O)-NR^7R^8$, por ejemplo, $-C(=O)NHCH_3$;

(xvii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar halógeno, por ejemplo, flúor; o

(xviii) el R^2 en la posición 3 puede representar representa hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2OH$ y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5:

(i) el R^2 en la posición 3 puede representar

hidroxilo y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-;

(ii) cada R^2 puede representar halógeno, por ejemplo, cloro;

(iii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 pueden representar cada uno, de modo independiente, alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$;

(iv) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCHF_2$;

(v) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar haloalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CHF_2$; o

(vi) cada R^2 puede representar hidroxilo.

En una modalidad, n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5. Cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada R^2 puede ser CH_3O-, $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O-, CD_3O-. En una modalidad, ambos R^2 son, por ejemplo, CH_3O- o CD_3O-. En una modalidad, ambos R^2 son CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 4 y el otro puede estar en la posición 5. Cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada R^2 puede

ser CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 5 y el otro puede estar en la posición 6. Cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada R^2 puede ser CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 2 y el otro puede estar en la posición 5:

(i) cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada R^2 puede ser CH_3O- o

(ii) el R^2 en la posición 2 puede ser halógeno, por ejemplo, cloro y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 3. Un R^2 puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3 y uno puede estar en la posición 5:

(i) el R^2 en la posición 2 puede representar halógeno, por ejemplo, cloro, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 puede representar cada uno alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada uno de estos R^2 puede ser CH_3O-; o

(ii) el R^2 en la posición 2 puede representar alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 puede representar cada uno alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, cada uno de estos R^2 puede ser CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 3. Un R^2 puede estar en la posición 3, uno puede estar en la posición 4 y uno

puede estar en la posición 5:

(i) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, el R^2 en la posición 4 y la posición 5 puede representar cada uno halógeno, por ejemplo, flúor; o

(ii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, el R^2 en la posición 4 y la posición 5 se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en donde R^{17} representa hidrógeno y p representa 1.

En una modalidad, n es igual a 3. Un R^2 puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3 y uno puede estar en la posición 5: (i) el R^2 en la posición 2 puede representar halógeno, por ejemplo, flúor, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 puede representar cada uno alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-.

En una modalidad, n es igual a 4. Un R^2 puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3, uno puede estar en la posición 5 y uno puede estar en la posición 6, el R^2 en la posición 2 y la posición 6 puede representar cada uno halógeno, por ejemplo, cloro o flúor, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 puede representar cada uno alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-.

R^3 puede representar alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, hidroxialquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con

-O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -NR^{12}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}$-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con y R^9 y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)- alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-R^9, alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, hidroxialcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{13}, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-C(=O)- o alquilo C_{1-6} sustituido con -P(=O)(Oalquilo C_{1-6})$_2$.

R^3 puede representar alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}

sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, hidroxialcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-C(=O)-.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$. R^3 puede representar $-CD_2CD_2OH$ o $-CD_2CD_2CD_2OH$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2OH$.

En una modalidad, R^3 representa haloalquilo C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2Cl$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$. R^3 puede

representar $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CH_2I$.

En una modalidad, R^3 representa haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_2CH(CF_3)-O-C(=O)CH_3$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, R^3 puede representar $-CH_2CHOHCF_3$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquinilo C_{2-6}, por ejemplo, R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-CH_2OH$ o $-CH_2-C\equiv C-C(CH_3)_2OH$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, por ejemplo, R^3 puede representar $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$.

En una modalidad, R^3 representa alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o

ciclopentilo. R^3 puede representar $-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$.

En una modalidad, donde el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo, está sustituido con un hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$.

En una modalidad, donde el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo, está sustituido con un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, 4-piridinilo.

En otra modalidad, donde el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo, está sustituido con un alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, por ejemplo, CH_3CH_2-O-C(=O)-.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno, por ejemplo, isoxazolilo. En una modalidad, el heterociclilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4}, por ejemplo, grupos $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 5-isoxazolilo sustituido en la posición 3 con $-CH_3$ o metilo sustituido con 3-isoxazolilo sustituido en la posición 5 con $-CH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno, por ejemplo,

morfolinilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-morfolinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-morfolinilo. En una modalidad, el heterociclilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4}, por ejemplo, grupos $-CH_3$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-morfolinilo sustituido en la posición 5 en dos $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-morfolinilo sustituido en la posición 4 con $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad, el heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$ y un =O. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-morfolinilo sustituido en la posición 3 con =O y posición 4 con $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad, el heterociclilo está sustituido con fenilalquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16}, por ejemplo, $-CH_2-C_6H_5$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-morfolinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2-C_6H_5$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 ó 6 elementos que contiene uno o dos heteroátomos de oxígeno, por ejemplo, óxido de etileno, óxido de trimetileno, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo o furanilo. R^3 puede ser

metilo sustituido con 2-tetrahidrofuranilo, 2-dioxolano, óxido de etileno, 2-furanilo o 4-tetrahidropiranilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo de 4 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, oxetanilo y el heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede ser metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 con $-CH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo de 4 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, oxetanilo y el heterociclilo está sustituido con un alquilo C_{1-4} sustituido con grupo $-NR^{14}R^{15}$ donde uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede ser metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 con $-CH_2NHCH(CH_3)_2$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo o pirazinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-piridinilo o -pirazinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con 4-piridinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, pirimidinilo. R^3 puede representar metilo o propilo sustituido con 2-pirimidinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo, sustituido con un halógeno, por ejemplo, cloro o bromo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-piridinilo sustituido en la posición 6 con cloro o 2-piridinilo sustituido en la posición 6 con bromo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo, sustituido con:

(i) un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_3$; o

(ii) un alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo

sustituido con 2-piridinilo sustituido en la posición 2 con -OCH_3;

(iii) un alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$. En una modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2NH_2$; o

(iv) un $-NR^{14}R^{15}$ En una modalidad, uno de R^{14} y R^{15} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 con $-NHCH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, pirimidinilo, sustituido con:

(i) uno o dos grupos alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, -OCH_3. R^3 puede representar propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en las posiciones 4 y 6 con $-OCH_3$;

(ii) un grupo hidroxilo, por ejemplo, -OH. R^3 puede representar propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con -OH.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico

saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piperazinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-piperazinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piperazinilo sustituido con R^{13}, por ejemplo, donde el R^{13} representa piperidinilo sustituido con un alquil C_{1-4}-C(=O)-, por ejemplo, $-C(=O)-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-C(=O)-CH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piperazinilo sustituido con alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno que opcionalmente puede estar sustituido. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 4 elementos saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinilo y el heterociclilo está sustituido con uno o dos halógenos, por ejemplo, flúor. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-azetidinilo sustituido en la posición 3 con dos fluoros. En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico de 4 elementos saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinilo y el heterociclilo está sustituido con un grupo hidroxilo. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-azetidinilo sustituido en la posición 3 con un -OH.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico

saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) uno o dos halógenos, por ejemplo, flúor. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con dos fluoros o con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con un flúor;

b) un haloalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2Cl$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2Cl$;

c) un grupo hidroxilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con -OH;

d) un grupo =O. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con =O;

e) un grupo $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4} y el alquilo C_{1-4} puede ser $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-S(=O)_2-CH_3$;

f) un grupo $-NR^{14}R^{15}$. En una modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-NH_2$. En otra modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, alquilo C_{1-4} opcionalmente

sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-N(CH_3)_2$. En otra modalidad, uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-NHCH_3$;

g) uno o dos grupos alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_3$, 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 y 5 con $-CH_3$ o 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con dos $-CH_3$;

h) un grupo carboxilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-C(=O)OH$;

i) un hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$;

j) R^{13}. En una modalidad, R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno. En otra modalidad, R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno. En otra modalidad, R^{13} representa un heterociclilo

monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno y el heterociclilo está sustituido, por ejemplo, sustituido con dos grupos alquilo C_{1-6}, por ejemplo, dos grupos $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con 1-piperidinilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$;

k) un grupo ciano. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-CN$;

l) un cianoalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CN$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2CN$; R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2CN$;

m) un alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-$haloalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$; o

n) un alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo, $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o $CH_3-O-C(=O)-$. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido con 2-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $CH_3-O-C(=O)-$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo y opcionalmente sustituido con R^{16}. En una modalidad, R^{16} representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 con 2-piridinilo sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo y el heterociclilo está

sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) uno o dos halógenos, por ejemplo, flúor. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con dos fluoros;

b) un grupo hidroxilo. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con un -OH o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con un -OH;

c) un grupo $-NR^{14}R^{15}$. En una modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 o la posición 4 con $-NH_2$. En otra modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-N(CH_3)_2$;

d) uno o dos grupos alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_3$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 y 6 con $-CH_3$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-CH(CH_3)_2$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-CH_3$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 y 5 con $-CH_3$;

e) un hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$, -

$C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-C(CH_3)_2OH$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2CH_2OH$; 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2OH$;

f) un grupo ciano. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 con -CN;

g) un alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, por ejemplo, CH_3CH_2-O-C(=O)-, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- o CH_3-O-C(=O)-. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con CH_3CH_2-O-C(=O)-, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-;

h) un alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, por ejemplo, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- y un grupo hidroxilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con -OH y en la posición 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-;

i) un alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, por ejemplo, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- y un grupo alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$ y en la posición 1 con $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-;

j) un grupo alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$ ó 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$;

k) un grupo haloalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CF_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-CF_3$; o

l) un $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan ambos hidrógeno. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 con $-C(=O)-NH_2$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 con $-C(=O)-NH_2$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) un =O. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con =O o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 con =O;

b) un alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan ambos hidrógeno. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2NH_2$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de

nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, pirimidinilo y opcionalmente sustituido con R^{16}. En una modalidad, R^{16} representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo benceno fusionado con un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo. En una modalidad, el heterociclilo bicíclico contiene un anillo benceno fusionado con un anillo de 5 elementos que contiene 1 heteroátomo de anillo. En una modalidad, el heteroátomo de anillo es un heteroátomo de nitrógeno. En una modalidad, el heterociclilo bicíclico está sustituido con dos grupos =O en el anillo de 5 elementos que contiene un heteroátomo de anillo. R^3 puede representar etilo, propilo o butilo sustituido con isoindolil-1,3-diona (por ejemplo, isoindol-2-il-1,3-diona, también conocida como ftalimidilo). R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2-$ sustituido con isoindolil-1,3-diona.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o propilo) sustituido con R^9, R^9

representa un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. En una modalidad, R^9 representa un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 ó 6 elementos sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; y R^3 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo o propilo) sustituido con un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 ó 6 elementos sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Por ejemplo, R^3 puede representar etilo sustituido con 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano o R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con 1,4-dioxolano por ejemplo, para formar 1, 4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre, por ejemplo, tiofeno. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo. En una modalidad, el heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos que contiene un heteroátomo de azufre está

sustituido con un cloro. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro. En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre y de nitrógeno, por ejemplo, tiazol. El heterociclilo de 5 elementos puede estar sustituido con por ejemplo, un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-tiazolilo sustituido en la posición 2 con $-CH_3$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piperazinilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piperazinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) un alquil C_{1-4}-C(=O)-, por ejemplo, CH_3-C(=O)-. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con CH_3-C(=O)-;

b) un hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo

sustituido en la posición 4 con $-CH_2CH_2OH$;

c) uno o dos alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en las posiciones 3 y 5 con $-CH_3$ o 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_3$;

d) un =O. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 3 con =O; o

e) un $-C(=O)-R^{13}$. R^{13} puede ser cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclopropilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con $-C(=O)-C_3H_5$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piperazinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con dos grupos fenilalquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está sustituido con R^{16}. R^{16} puede representar alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-piperazinilo sustituido en la posición 1 y 4 con metilfenilo sustituido en la posición 4 con CH_3O-.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, tetrazolilo. R^3 puede representar

etilo sustituido con 5-tetrazoilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos que contiene un heteroátomo de oxígeno y dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, 1, 3, 4-oxadiazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con un grupo $-NR^{14}R^{15}$, donde cada uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno. De modo alternativo, uno de R^{14} y R^{15} puede ser hidrógeno y el otro puede representar alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-(1,3,4-oxadiazolilo) sustituido en la posición 5 con $-NH_2$ o 2-(1,3,4-oxadiazolilo) sustituido en la posición 5 con $-NH-CH_2CH_2OH$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, pirazolilo o imidazolilo. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazolilo o 2-imidazolilo.R^3 puede representar metilo sustituido con 5-pirazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con uno o dos alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-imidazolilo sustituido en la

posición 2 con $-CH_3$, 3-pirazolilo sustituido en las posiciones 1 y 5 con $-CH_3$, 1-imidazolilo sustituido en las posiciones 2 y 5 con $-CH_3$, 1-imidazolilo sustituido en las posiciones 2 y 4 con $-CH_3$, 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 con $-CH_3$ o 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 5 con $-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirazolilo sustituido en la posición 3 con $-CH_3R^3$ puede representar metilo sustituido con 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 con $-CH_3$. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ y con un $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} y R^{15} puede representar cada uno alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-imidazoilo sustituido en la posición 3 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ y en la posición 5 con $-CH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, pirazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por

ejemplo, el heterociclilo está sustituido con R^{13}. R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de oxígeno. R^3 puede representar metilo sustituido con 5-pirazolilo sustituido en la posición 2 con 2-tetrahidropirano.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} y R^{15} puede representar cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-imidazoilo sustituido en la posición 1 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, triazolilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1, 2, 3-triazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con

a) un grupo hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1,2,3-

triazolilo) sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_2OH$ o 4-(1,2,3-triazolilo) sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$; o

b) un alquilo C_{1-4} sustituido con grupo alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, por ejemplo, $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) sustituido en la posición 1 con $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, triazolilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo). El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno, por ejemplo, oxazolidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un =O. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 con =O. R^3

puede representar metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 con =O. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un =O y un alquilo C_{1-6}. R^3 puede representar metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 con =O y en la posición 3 con $-CH(CH_3)_2$.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de azufre, por ejemplo, tiomorfolinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con dos grupos =O en un heteroátomo de azufre. R^3 puede representar propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo sustituido en la posición 1 con dos grupos =O.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 7 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, homopiperazinilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-homopiperazinilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 7 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno, por ejemplo, homomorfolinilo. R^3 puede representar etilo sustituido con homomorfolinilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6}

sustituido con R^9, R^9 representa fenilo o naftilo, en particular fenilo. R^3 puede representar $-CH_2-C_6H_5$. Cuando R^9 representa fenilo o naftilo, en particular fenilo, el grupo fenilo o naftilo puede estar sustituido, por ejemplo, con un cloro. R^3 puede representar metilo sustituido con fenilo sustituido en la posición 2, 3 ó 4 con cloro.

En una modalidad, R^3 representa cianoalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CH_2CN$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, halo o $-NR^{10}R^{11}$. En otra modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo o $-NR^{10}R^{11}$. En otra modalidad más, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, halo o $-NR^{10}R^{11}$, en donde el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo, 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$. En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido $-NR^{10}R^{11}$, en donde el grupo alquilo C_{1-4} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo, 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, en donde el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo etilo ($-CH_2CH_2-$).

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6}

sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:

a) cada uno de R^{10} y R^{11} representan hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, -CD2-CD2-$NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$;

c) cada uno de R^{10} y R^{11} representan, de modo independiente, alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$. Cada uno de R^{10} y R^{11} pueden representar, de modo independiente, alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$;

d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$. Haloalquilo C_{1-6} puede ser $-C(CH_3)_2CH_2F$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, -CD2-CD2-CD2-$NHCH_2CF_3$;

e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa -C(=O)-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -C(=O)-Me. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$;

f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$;

g) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} representan cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ se proporciona un compuesto $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$;

h) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$;

i) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa -C(=O)-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$;

j) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)-R^6$. R^6 puede representar cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclopropilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$. De modo alternativo, R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que

contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ para formar N-metilpiperidinilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-$(piperidin-3-ilo), donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$;

k) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa cianoalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2CN$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$;

l) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa R^6. R^6 puede representar cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclopropilo o ciclopentilo o R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con cuatro grupos alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ para formar por ejemplo, 2,2,6.6-tetrametil-piperidinilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ o $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6.6-tetrametil-piperidin-4-il). Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con un $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-S(=O)_2NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-$(piperidin-4-ilo), donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con $-S(=O)_2NH_2$;

m) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro

representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6. R^6 puede representar cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclopropilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$. De modo alternativo, R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de oxígeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2$-(tetrahidrofuran-2-ilo). De modo alternativo, R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico aromático de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2$-(piridin-6-ilo);

n) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-C(=O)-CF_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$;

o) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$; o

p) uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6} y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6. R^6 puede representar fenilo. R^6 puede representar fenilo sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. En una modalidad, uno de R^{10} y R^{11} representa $-CH_3$ y el otro representa $-CH_2-C_6H_5$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$. En una modalidad, uno de R^{10} y R^{11} representa $-CH(CH_3)_2$ y el otro representa $-CH_2-C_6H_5$ en donde el fenilo está sustituido en la posición 4 con $-NH_2$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6}

sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:

a) uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$ y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$;

c) uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y el otro representa alcoxi C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)-OCH_3$.

d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alcoxi C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-OCH_3$; o

e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CHOHCF_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2CHOHCF_3$.

f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa carboxilo (es decir, $-C(=O)-OH$); R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCOOH$.

En una modalidad, R^{10} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por ejemplo, hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad, R^{10} es hidrógeno.

En una modalidad, R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)-R^6$, cianoalquilo C_{1-6}, R^6, $-C(=O)-R^6$, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$.

En una modalidad, R^{11} representa hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-C(=O)-$ ciclopropilo, $-CH_2CH_2CN$, ciclopropilo, ciclopentilo, 2,2,6.6-tetrametil-piperidinilo, $-CH_2C_3H_5$, $-CH_2$-tetrahidrofuranilo, $-C(=O)-$(1-metil-piperidin-3-ilo), $-C(=O)-CF_3$, $-CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2-C_6H_5$.

En una modalidad, R^3 representa $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, $CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$, $-CH_2CH_2$-NHCO- (piperidin-3-ilo), donde el piperidin-3-ilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, -

$CH_2CH_2NHCH_2$(tetrahidrofuran-2-il), $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6.6-tetrametil-piperidin-4-ilo), $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, cada uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CHOHCH_2NH_2$. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CF_3$. R^3 puede representar $-CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$ y el otro representa $-C(=O)-$haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $C(=O)-CH_2Cl$. R^3 puede representar $-CH_2CHOHCH_2N(CH(CH_3)_2)-C(=O)CH_2Cl$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6}, en donde hidroxialquilo C_{1-6} incluye $-CD_2CD_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CD_2CD_2CD_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de halo y $-NR^{10}R^{11}$. En una modalidad, cada uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CHFCH_2NH_2$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$-alquilo C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)-O-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)C(=O)-O-CH_2CH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-C(=O)-$. R^3 puede representar $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$.

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

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, en donde el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo, n-etilo, n-propilo, n-butilo. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, en donde el grupo alquilo C_{1-4} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo, n-etilo, n-propilo, n-butilo. En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, en donde el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo etilo ($-CH_2CH_2-$).

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6}

sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:

a) R^{10} y R^{11} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)NH_2$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)NHCH_3$; alquilo C_{1-6} puede ser $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$;

c) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$;

d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6. R^6 puede ser un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo. De modo alternativo, R^6 puede ser un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pirrolidin-1-ilo) o $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imidazol-2-ilo);

e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$; o

f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} son ambos hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:

a) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CF_3$. R^3 puede representar - $CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y el otro representa alcoxi C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$.

c) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa R^6. R^6 puede ser un heterociclo monocíclico de 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente está sustituido con un alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-2-ilo), en donde el piridin-2-ilo está sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-6-ilo), en donde el piridin-6-ilo está sustituido en la posición 4 con $-CH_3$ o $-CH_2C(=O)NH-$(pirimidin-2-ilo), en donde el pirimidin-2-ilo está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-3-ilo), $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-6-il) o $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-4-ilo).

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo. R^3 puede representar $-CH_2C(=O)OH$ o $-CH_2CH_2C(=O)OH$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$. En una modalidad, uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}. En una modalidad, R^{12} representa hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. En una modalidad, R^{12} representa hidrógeno y R^{14} y R^{15} representan cada uno $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$. En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y está opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, R^9 representa anillo insaturado de 5 elementos fusionado con un anillo insaturado de 6 elementos, por ejemplo, un anillo furano fusionado con un anillo piridina o un anillo pirrol fusionado con un anillo piridina,

en donde el anillo pirrol está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. En una modalidad, R^9 representa 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con

a) dos halo, por ejemplo, dos fluoros. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo, donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con dos fluoros; o

b) un grupo ciano. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo, donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con un grupo ciano.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno y de oxígeno, por ejemplo, morfolinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 4-morfolinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 1-piperidinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene tres heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, 1,2,4-triazolilo. El heterociclo puede estar sustituido con un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo. El heterociclo puede estar sustituido con un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 1-imidazolilo sustituido en la posición 2 con $-CH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, R^9 representa un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, donde el heterociclilo bicíclico puede estar sustituido por ejemplo, con dos grupos =O. R^3 puede representar propilo sustituido con hidroxilo e isoindol-1,3-diona.

En una modalidad, R^3 representa -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$. R^{12} puede estar seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alquil C_{1-4}-oxi, por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2C(CH_3)=N-O-H$, $-CH_2C(CH_2OCH_3)=N-O-H$ o $-CH_2C(CH(CH_3)_2)=N-O-H$.

En una modalidad, R^3 representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} puede ser cada uno alquilo C_{1-4}. R^3 puede ser $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}. R^3 puede ser $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$. R^9 puede representar un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo. R^3 puede representar $-CH_2-C(=O)-R^9$ y R^9 es 1-pirrolidinilo.

En una modalidad, R^3 representa alquenilo C_{2-6}

sustituido con R^9. R^9 puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, con un alquilo C_{1-4} o un sustituyente de alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ u $-OCH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH=CH-$(2-pirimidinilo), $-CH_2CH=CH-$(2-pirimidinilo), en donde el 2-pirimidinilo está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, $-CH_2CH=CH-$(6-piridinilo), en donde el 6-piridinilo está sustituido en la posición 4 con $-CH_3$ o $-CH_2CH=CH-$(2-piridinilo), en donde el 2-pirimidinilo está sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9. R^9 puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un sustituyente de alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(2-imidazolilo) en donde el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$ o $-CH-C\equiv C-$(5-imidazolilo) en donde el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo

C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(3-piridinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirazinilo).

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo y el heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con:

a) un hidroxialquilo C_{1-4}. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 ó 4 con $-CH_2OH$;

b) un al coxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinilo) sustituido en la posición 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 ó 5 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 ó 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2, 4 ó 5 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(5-pirazinilo) sustituido en la posición 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-$

C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con $-OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH(CH_3)_2$;

c) un ciano. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 ó 4 con ciano, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinilo) sustituido en la posición 5 ó 6 con ciano;

d) un - $NR^{14}R^{15}$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 ó 4 con $-NH_2$-, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirazinilo) sustituido en la posición 6 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 5 con $-NHCH_3$,

e) un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 3 ó 4 con $-CH_3$-, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con $-CH_2CH_3$,

f) un alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$ y un - $NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con $-CH_3$ y en la posición 4 con $-NH_2$;

g) un halógeno, por ejemplo, -Cl y un - $NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo)

sustituido en la posición 2 con $-NH_2$ y en la posición 4 con -Cl,

h) un halógeno, por ejemplo, -Br, -Cl o -F. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirazinilo) sustituido en la posición 3 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirazinilo) sustituido en la posición 5 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con -F, $-CH_2-C\equiv C-$(5-piridinilo) sustituido en la posición 6 con -Br;

i) un $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 4 con $-C(=O)-NH_2$;

j) un alquil C_{1-4}-O-C(=O)-. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 5 con CH_3-O-C(=O)-, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con CH_3-O-C(=O)-;

k) un haloalquilo C_{1-4}. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-CF_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de azufre, por ejemplo, tiazolilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(5-tiazolilo).

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un fenilo opcionalmente sustituido. R^3 puede ser $-CH_2-C\equiv C-$(fenilo). El fenilo puede

estar sustituido, por ejemplo, con un alcoxi C_{1-4}. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(fenilo), donde el fenilo está sustituido en la posición 5 con $-OCH_3$.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 4 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, con:

a) un hidroxilo y un alquil C_{1-4}-O-C(=O)-. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(3-azetidinilo) sustituido en la posición 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)- y en la posición 3 con -OH;

b) un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(3-azetidinilo) sustituido en la posición 3 con -OH.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, con:

a) un hidroxilo y un alquil C_{1-4}-O-C(=O)-. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirrolidinilo) sustituido en la posición 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)- y en la posición 3 con -OH;

b) un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirrolidinilo) sustituido en la posición 3 con -OH.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, piperidinilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-piperidinilo). El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, con:

a) un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-piperidinilo) sustituido en la posición 4 con -OH;

b) un alquil C_{1-4}-O-C(=O)-. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-piperidinilo) sustituido en la posición 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, tetrahidrofuranilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, con un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-tetrahidrofuranilo) sustituido en la posición 3 con -OH.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, tetrahidropiranilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, con un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(4-tetrahidropiranilo) sustituido en la posición 4 con -OH.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, R^9 representa a cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclohexilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$(ciclohexilo).

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9, en donde R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes tal como se define en la presente.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico o en puente de 4-8 elementos opcionalmente sustituido, por ejemplo, R^9 representa un azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptinilo opcionalmente sustituido.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9, en donde R^9 representa

- un heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 elementos aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o

pirazinilo.

- un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo.

- un grupo heterociclilo en puente de 6-8 elementos opcionalmente sustituido, por ejemplo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptanilo.

- un cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclohexilo.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9, en donde R^9 representa

- un heterociclo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, imidazolilo,

- un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógenos, por ejemplo, piridinilo,

- un heterociclo monocíclico aromático de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo, pirrimidinilo o pirazinilo,

- un heterociclilo monocíclico aromático de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de azufre, por ejemplo, tiazolilo,

- un heterociclo monocíclico saturado de 4 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinilo,
- un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo,
- un heterociclo monocíclico saturado de 5 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, tetrahidrofuranilo,
- un heterociclo monocíclico saturado de 6 elementos opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo, tetrahidropiranilo,
- un cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, ciclohexilo o
- grupo heterociclilo en puente de 6-8 elementos, por ejemplo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptanilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa un grupo heterociclilo en puente de 6-8 elementos opcionalmente sustituido, por ejemplo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_4.

En una modalidad, R^3 representa alquil C_{1-6}-oxialquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

En una modalidad, R^3 representa alquenilo C_{2-6}. R^3

puede representar $-CH_2-CH=CH_2$.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo C_{2-6}. R^3 puede representar -CH2-C≡C-H. R^3 puede representar $C(CH_3)_2H$-C≡C-H.

En una modalidad, R^3 representa R^{13}.

En una modalidad, cuando R^3 representa R^{13}, R^{13} representa un heterociclo monocíclico saturado de 4 elementos que contiene un heteroátomo de oxígeno. R^3 puede representar 3-oxetanilo.

En otra modalidad, cuando R^3 representa R^{13}, R^{13} representa un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el cicloalquilo C_{3-8} puede estar sustituido con un $NR^{14}R^{15}$, donde uno de R^{14} y R^{15} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar ciclohexanilo sustituido en la posición 4 con $-NH-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, de la invención R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, en donde R^9 es un heterociclilo saturado sustituido con R^{13}, en donde R^{13} es un heterociclilo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}. En una modalidad, R^9 es piperazinilo sustituido con R^{13}, en donde R^{13} es piperidinilo sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}.

En una modalidad, de la invención R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$. R^3 puede

representar $-CH_2CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

En otra modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

En otra modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH_2$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo).

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquinilo C_{2-6}

sustituido con $-R^9$, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CD_3O- y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, R^3 puede representar $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 con $-NH_2$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CD_3O- y R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$(4-

piridinilo).

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 4 con $-CH_3$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa hidroxihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CHOHCF_3$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 4 y dos R^2 representan alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y dos R^2 representan halógeno, por ejemplo, F y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -

$NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$.

En una modalidad, de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O- y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $- CH_2CH_2CH_2NH_2$.

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente está seleccionado de los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 84)

3-{4-[3-(4-{7-[(Ciclopropilmetil)(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)propil]piperazin-1-il}propan-1-ol o su sal de HCl (compuesto 130)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 4)

2-[4-(7-{(Ciclopropilmetil)[3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol o su sal de HCl (compuesto 131)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 300)

1-(3-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-

il)quinoxalin-6-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona (compuesto 132)

(3S)-1-(2-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}etil)pirrolidina-3-carbonitrilo (compuesto 133)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diamina (compuesto 5)

2-(4-{7-[(3,5-Dimetoxifenil){2-[(1-metiletil)amino]etil}amino]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida o su sal de HCl (compuesto 134)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(1-metiletil)etan-1,2-diamina o su sal de HCl (compuesto 135)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-{3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}etan-1,2-diamina o su sal de HCl (compuesto 136)

(2S)-3-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}propano-1,2-diol (compuesto 98)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina o su sal de HCl (compuesto 137)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 99)

3-{(Ciclopropilmetil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-

il)quinoxalin-6-il]amino}-5-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 138)

1-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propan-2-ol (compuesto 139)

3-[(2-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}etil)amino]propanonitrilo (compuesto 140)

4-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-2-metilbutan-2-ol (compuesto 141)

(2S)-1-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propan-2-ol (compuesto 142)

N-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etil]-N-(3,5-dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 143)

4-(2-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}etil)piperazin-2-ona (compuesto 144)

(2S)-1-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-3-[(1-metiletil)amino]propan-2-ol o su sal de HCl (compuesto 145)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(pirazin-2-ilmetil)quinoxalin-6-amina (compuesto 146)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-{3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-

1,3-diamina o su sal de HCl (compuesto 147)

(2R*)-3-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (estereoquímica relativa) (compuesto 148)

(2S*)-3-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (estereoquímica relativa) (compuesto 149);

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En una modalidad adicional, el compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente está seleccionado de los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diamina (compuesto 5)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 4)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 84)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-{3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diamina o su sal de HCl (compuesto 147)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-

pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina o su sal de HCl (compuesto 137)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-{3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}etan-1,2-diamina o su sal de HCl (compuesto 136)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(1-metiletil)etan-1,2-diamina o su sal de HCl (compuesto 135)

2-(4-{7-[(3,5-Dimetoxifenil){2-[(1-metiletil)amino]etil}amino]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida o su sal de HCl (compuesto 134)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 300) ;

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente está seleccionado de los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,3-diamina (compuesto 5)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 4)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 84);

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente está seleccionado de los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]propan-1,3-diamina; (compuesto 93)

2-(4-{7-[(3,5-Dimetoxifenil){2-[(1-metiletil)amino]etil}amino]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)etanol; (compuesto 691)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-(3-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-pirazol-4-il}quinoxalin-6-il)etan-1,2-diamina; (compuesto 678)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-piridin-2-ilprop-2-in-1-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 691)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(3-metoxipiridin-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 652)

N-{3,5-Bis[($^{2}H_3$)metiloxi]fenil}-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]($^{2}H_4$)etan-1,2-diamina; (compuesto 618)

N-[3-(6-Aminopiridin-2-il)prop-2-in-1-il]-N-(3,5-

dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 689)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(4-metoxipirimidin-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 688)

N-{3,5-Bis][($^{2}H_3$)metiloxi]fenil}-3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-N-(3-piridin-4-ilprop-2-in-1-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 653)

1-[(3,5-Dimetoxifenil){3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}amino]-3-metoxipropan-2-ol; o su sal de ácido clorhídrico; (compuesto 657)

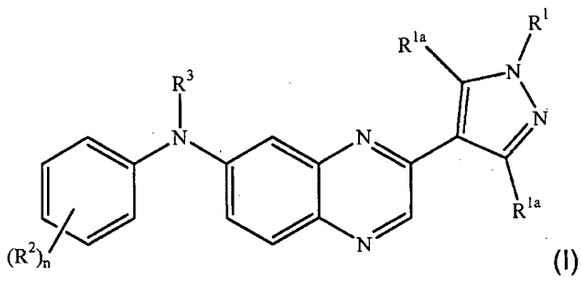
N-(3,5-Dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[3-(4-metilpiridin-2-il)prop-2-in-1-il]quinoxalin-6-amina; (compuesto 634)

3-[{3-[1-(3-Aminopropil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}(3,5-dimetoxifenil)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; o un enantiómero del mismo; (compuesto 660 y 661)

N-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto 687);

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$;

cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con di(alquil C_{1-4})amino, y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4},

alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical de la fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en donde R^{17} representa hidrógeno o flúor y p representa 1 ó 2;

R^3 representa alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, hidroxialquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con y R^9 y opcionalmente sustituido con

-O-C(=O)- alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-R^9, alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, hidroxialcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-C(=O)- o alquilo C_{1-6} sustituido con -P(=O)(Oalquilo C_{1-6})$_2$;

R^4 y R^5 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -NH-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -NH-$S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13};

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos, opcionalmente y, de modo independiente, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5

sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de =O, alquilo C_{1-4}, hidroxilo, carboxilo,

hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquil C_{1-4}-C(=O)-, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, fenilo opcionalmente sustituido con R^{16}, fenillquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16}, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido

con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, de modo independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

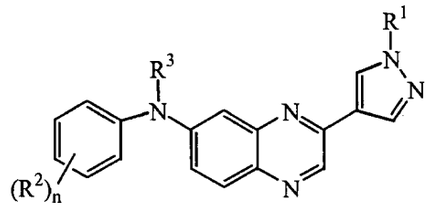
R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo

independiente, hidrógeno o haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino;

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

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

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (I^0):



(I^0)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6}

sustituido con R^6 o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ o $-C(=O)-NR^7R^8$;

R^3 representa alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxi, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, -alquil $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, hidroxialcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi $C_{1-6}-$alquil $C_{1-6}-C(=O)-$;

R^4 y R^5 representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13};

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 elementos, opcionalmente y, de modo independiente, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con -

$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo o a heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, arilo o a heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos está opcional e independientemente sustituido con 1 to 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de =O, alquilo C_{1-4}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, alquil C_{1-4}-C(=O)-, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2$-

$NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, fenilo opcionalmente sustituido con R^{16}, fenillquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16}, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}

sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

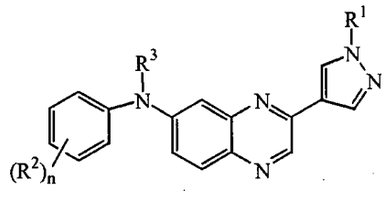
R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, de modo independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, $-(C=O)-$alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

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

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

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (I^0):



(I⁰)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^1 representa hidrógeno,

alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,

alquenilo C_{2-4}, por ejemplo, $-CH_2-CH=CH_2$,

hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$,

haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br,

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, por ejemplo, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$, -

$CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$(pirrolidin-1-ilo). $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$,

R^6, por ejemplo, 4-piperidinilo, 2-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrofuranilo, 3-azetidinilo sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-S(=O)_2CH_3$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, por ejemplo, metilo o etilo, cada uno sustituido con 4-piperidinilo, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo o 4-tetrahidropiranilo; propilo sustituido con morfolinilo, donde el morfolinilo está ligado al propilo a través del heteroátomo de N; metilo, etilo o propilo, cada uno sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_3$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -

CH_2CH_2OH, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_2CH_2CH_2OH$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 con -OH, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-O-CH_3$; metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro; metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ y en la posición 4 con -OH,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, por ejemplo, $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ilo), $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$(pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 con -OH,

hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, por ejemplo, $-CH_2CHOHCH_2-$ susitituido con 1-piperidinilo,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, por ejemplo, $-CH_2Si(CH_3)_3$, o

cianoalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2CN$;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de

hidroxilo,

halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo,

ciano,

alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$,

alquenilo C_{2-4}, por ejemplo, $-CH=CH_2$,

alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O-,

CD_3O-,

hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$,

hidroxialcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2OH$,

haloalquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CF_3$,

haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2F$, CHF_2O- u $-OCF_3$,

alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$,

R^{13}, por ejemplo, 2-dioxolanilo,

alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, por ejemplo, $-OCH_2C_3H_5$,

$-C(=O)-R^{13}$, por ejemplo, -C(=O)-(1-pirrolidinilo),

alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, por ejemplo, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$,

alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, por ejemplo, $-OCH_2CH_2NH_2$,

$-NR^7R^8$, por ejemplo, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$,

$-C(=O)-NR^7R^8$; por ejemplo, $-C(=O)-NHCH_3$, o

dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes y forman juntos un radical de la fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en donde R^{17} representa hidrógeno y p representa 1;

R^3 representa

alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$,

hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$, -

$CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, CD_2CD_2OH, $-CD_2CD_2CD_2OH$ o $-CH(CH_3)CH_2OH$,

hidroxihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CHOHCF_3$,

haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CH_2I$,

haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH(CF_3)-O-C(=O)CH_3$,

hidroxialquinilo C_{2-6}, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-CH_2OH$ o $-CH_2-C\equiv C(CH_3)_2OH$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$,

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxi, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, por ejemplo,

$-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$,

alquilo C_{1-6} sustituido con ciclopropilo sustituido con $-CH_2OH$, $CH_3CH_2-O-C(=O)$-4-piridinilo,

metilo sustituido con 5-isoxazolilo, que está

sustituido en la posición 3 con $-CH_3$. O sustituido con 3-isoxazolilo que está sustituido en la posición 5 con $-CH_3$, 3

etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo, metilo sustituido con 3-morfolinilo, metilo sustituido con 6-morfolinilo,

etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo que está sustituido en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$

metilo sustituido con 2-morfolinilo que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2-C_6H_5$ metilo sustituido con 3-morfolinilo sustituido en la posición 5 con dos $-CH_3$, metilo sustituido con 6-morfolinilo sustituido en la posición 4 con $-CH(CH_3)_2$, metilo sustituido con 6-morfolinilo sustituido en la posición 3 con =O y posición 4 con $-CH(CH_3)_2$, metilo sustituido con 2-morfolinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2-C_6H_5$, metilo sustituido con 2-tetrahidrofuranilo, 2-dioxolano, óxido de etileno, 2-furanil o 4-tetrahidropiranilo,

metilo sustituido con 3-oxetanilo que está sustituido en la posición 3 con $-CH_3$, metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 con $-CH_2NHCH(CH_3)_2$,

metilo sustituido con 3-piridinilo o 2-pirazinil o propilo sustituido con 4-piridinilo

metilo o propilo sustituido con 2-pirimidinilo,

metilo sustituido con 3-piridinilo, que está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo sustituido con

2-piridinilo, que está sustituido en la posición 6 con bromo,

propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_3$, propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$, metilo sustituido con 2-piridinilo sustituido en la posición 2 con $-OCH_3$, metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2NH_2$, metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 con $-NHCH_3$,

propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, metilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en las posiciones 4 y 6 con $-OCH_3$, propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OH$,

metilo sustituido con 3-piperazinilo,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-C(=O)-CH_3$, etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$,

etilo o propilo sustituido con 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina,

alquilo C_{1-6} sustituido con azetidinilo,

propilo sustituido con 1-azetidinilo, que está sustituido en la posición 3 con dos fluoros,

propilo sustituido con 1-azetidinilo, que está

sustituido en la posición 3 con un -OH,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con dos fluoros o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con un flúor,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2Cl$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con -OH,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con =O,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-S(=O)_2-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-NH_2$,

etilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-N(CH_3)_2$, propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-NHCH_3$,

etilo o propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$; b) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 y 5 con $-CH_3$; o c) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición

2 con dos $-CH_3$,

etilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-C(=O)OH$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$ o con pirrolidinilo, que está sustituido con $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$,

propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con 1-piperidinilo o b) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con 4-morfolinilo en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-CN$,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2CN$,or etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2CN$,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$,

metilo o etilo sustituido con a) 2-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o b) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $CH_3-O-C(=O)-$, metilo sustituido con 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 con 2-piridinilo sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$ o metilo sustituido con 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$,

metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con dos fluoros,

metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con un -OH o b) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con un -OH,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 o la posición 4 con $-NH_2$,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-N(CH_3)_2$,

metilo, etilo o propilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$, b) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 2 y 6 con $-CH_3$, c) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH(CH_3)_2$, d) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$, e) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 y 5 con $-CH_3$,

etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-C(CH_3)_2OH$, b) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2CH_2OH$, c) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2OH$,

etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo, que

está sustituido en la posición 3 con -CN,

metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con CH_3CH_2-O-C(=O)- o b) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-,

metilo sustituido con 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con -OH y en la posición 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-,

metilo sustituido con 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$ y en la posición 1 con $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- ,

metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$ o b) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$,

propilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CF_3$,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-C(=O)-NH_2$, etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 con $-C(=O)-NH_2$, etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con =O o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 con =O,

etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2NH_2$,

metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en

la posición 1 con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$,

etilo, propilo o butilo sustituido con isoindol-1,3-diona,$-CH(CH_3)CH_2-$ sustituido con isoindolil-1,3-diona,

etilo sustituido con 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano,

etilo sustituido con 1, 4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano,

metilo sustituido con 2-tiofenilo,

metilo sustituido con 2-tiofenilo, que está sustituido en la posición 5 con cloro,

metilo sustituido con 4-tiazolilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $CH_3-C(=O)-$,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2CH_2OH$,

etilo o propilo sustituido con a) 1-piperazinilo, que está sustituido en las posiciones 3 y 5 con $-CH_3$ o b) 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_3$,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 3 con =O,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-C(=O)-C_3H_5$,

metilo sustituido con 2-piperazinilo sustituido en la posición 1 y 4 con metilfenilo sustituido en la posición 4 con CH_3O-, etilo sustituido con 5-tetrazolilo,

metilo sustituido con a) 2-(1,3,4-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 con $-NH_2$ o b) 2-(1,3,4-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 con $-NH-CH_2CH_2OH$,

metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazoilo o 2-imidazoilo, metilo sustituido con 5-pirazolilo,

metilo, etilo o propilo sustituido con a) 1-imidazoilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$, b) 3-pirazolilo, que está sustituido en las posiciones 1 y 5 con $-CH_3$, c) 1-imidazolilo, que está sustituido en las posiciones 2 y 5 con $-CH_3$, d) 1-imidazolilo, que está sustituido en las posiciones 2 y 4 con $-CH_3$, e) 2-imidazolilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$ o f) 2-imidazolilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_3$, metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 5 con $-CH_3$, etilo sustituido con 1-pirazolilo sustituido en la posición 3 con $-CH_3$

metilo sustituido con 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 con $-CH_3$metilo sustituido con 2-imidazoilo sustituido en la posición 3 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ y en la posición 5 con $-CH_3$, metilo sustituido con 5-pirazoilo sustituido en la posición 2 con 2-tetrahidropiran, metilo

sustituido con 2-imidazolilo, que está sustituido en la posición 1 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo),

metilo sustituido con a) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_2OH$ o b) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$,

metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 con $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$,

etilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo),

etilo o propilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con =O, metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 con =O, metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 con =O y en la posición 3 con $-CH(CH_3)_2$,

propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo, que está sustituido en la posición 1 con dos grupos =O,

etilo sustituido con 1-homopiperazinilo,

etilo sustituido con homomorfolinilo

$-CH_2-C_6H_5$,

metilo sustituido con fenilo, que está sustituido en la posición 2, 3 ó 4 con cloro, cianoalquilo C_{1-6}, por

ejemplo, $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CH_2CN$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, -CD2-CD2-$NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, -CD2-CD2-CD2-$NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-$(piperidin-3-ilo), donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ o $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6.6-tetrametil-piperidin-4-ilo), $-CH_2CH_2NH-$(piperidin-4-ilo), donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con $-S(=O)_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2-$(tetrahidrofuran-2-ilo), $-CH_2CH_2NHCH_2-$(piridin-6-ilo) $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$; $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$.

uno de R^{10} y R^{11} representa $-CH(CH_3)_2$ y el otro

representa $-CH_2-C_6H_5$ en donde el fenilo está sustituido en la posición 4 con $-NH_2$,

$-CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)-OCH_3$, $-CH_2CH_2NH-OCH_3$, o $-CH_2CH_2NHCH_2CHOHCF_3$; $-CH_2CH_2CH_2NHCOOH$.

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CHOHCH_2N(CH(CH_3)_2)-C(=O)CH_2Cl$,

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CHFCH_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)C(=O)-O-CH_2CH_3$,

alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-$C(=O)-$, por ejemplo, $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2-C(=O)NH_2$, $-CH_2-C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pirrolidin-1-ilo) o $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imidazol-2-ilo), $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$ $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-2-ilo), en donde el piridin-2-ilo está sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-6-ilo), en donde el piridin-6-ilo está sustituido en la posición 4 con $-CH_3$ o

$-CH_2C(=O)NH-$(pirimidin-2-ilo), en donde el pirimidin-2-ilo está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-3-ilo), $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-6-ilo) o $-CH_2C(=O)NH-$(piridin-4-ilo),

alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, por ejemplo, $-CH_2C(=O)OH$ o $-CH_2CH_2C(=O)OH$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, R^9 representa 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, por ejemplo

propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo,

propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo, donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con dos fluoros,

propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con un

grupo ciano,

propilo sustituido con -OH y 4-morfolinilo,

propilo sustituido con -OH y 1-piridinilo,

propilo sustituido con -OH y 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$,

propilo sustituido con -OH y 1-imidazolilo sustituido en la posición 2 con $-CH_3$,propilo sustituido con -OH e isoindol-1,3-diona,

-alquil C_{1-6}-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, por ejemplo, -$CH_2C(CH_3)$=N-O-H, -$CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H o -$CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, -$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -CH_2CH_2-$S(=O)_2$-CH_3,

alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, por ejemplo

-$CH_2C(=O)NH_2$,

-$CH_2C(=O)NHCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(pirrolidin-1-ilo) o -$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(imidazol-2-ilo),-$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OH$,-$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-R^9, por ejemplo, -$CH_2C(=O)$-R^9 y R^9 es 1-pirrolidinilo,

alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9, por ejemplo, -CH_2CH=CH-(2-pirimidinilo), -CH_2CH=CH-(2-pirimidinilo), en

donde el 2-pirimidinilo está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, $-CH_2CH=CH-$(6-piridinilo), en donde el 6-piridinilo está sustituido en la posición 4 con $-CH_3$ o $-CH_2CH=CH-$(2-piridinilo), en donde el 2-pirimidinilo está sustituido en la posición 3 con $-OCH_3$,

alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, por ejemplo,

$-CH_2-C\equiv C-$(2-imidazolilo) en donde el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$ o $-CH_2-C\equiv C-$(5-imidazolilo) en donde el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(3-piridinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirazinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 ó 4 con $-CH_2OH$,

$-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinilo) sustituido en la posición 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 ó 5 con $-OCH_3-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 ó 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2, 4 ó 5 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(5-pirazinilo) sustituido en la posición 6 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con $-OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$; $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-OCH(CH_3)_2$; $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 ó 4 con ciano, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piridinilo) sustituido

en la posición 5 ó 6 con ciano; $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 ó 4 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirazinilo) sustituido en la posición 6 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 5 con $-NHCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 3 ó 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con $-CH_2CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con $-CH_3$ y en la posición 4 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-$(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con $-NH_2$ y en la posición 4 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(2-pirazinilo) sustituido en la posición 3 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirazinilo) sustituido en la posición 5 con -Cl, $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con -F, $-CH_2-C\equiv C-$(5-piridinilo) sustituido en la posición 6 con -Br; $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 4 con $-C(=O)-NH_2$; $-CH_2-C\equiv C-$(6-piridinilo) sustituido en la posición 5 con $CH_3-O-C(=O)-CH_2-C\equiv C-$(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con $CH_3-O-C(=O)-$; $-CH_2-C\equiv C-$(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con $-CF_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(5-tiazolilo), $-CH_2-C\equiv C-$(fenilo), $-CH_2-C\equiv C-$(fenilo), donde el fenilo está sustituido en la posición 5 con $-OCH_3$, $-CH_2-C\equiv C-$(3-azetidinilo) sustituido en la posición 1 con $C(CH_3)_3-O-$

C(=O)- y en la posición 3 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(3-azetidinilo) sustituido en la posición 3 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirrolidinilo) sustituido en la posición 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)- y en la posición 3 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(3-pirrolidinilo) sustituido en la posición 3 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piperidinilo), $-CH_2-C\equiv C-$(4-piperidinilo) sustituido en la posición 4 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(4-piperidinilo) sustituido en la posición 1 con $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-, $-CH_2-C\equiv C-$(4-tetrahidrofuranilo) sustituido en la posición 3 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(4-tetrahidropiranilo) sustituido en la posición 4 con -OH, $-CH_2-C\equiv C-$(ciclohexilo),

alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, R^9 representa a grupo heterocíclico en puente de 6-8 elementos, por ejemplo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptanilo opcionalmente sustituido con -C(=O)-O-C_4alquilo, alquil C_{1-6}-oxialquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo, $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

alquenilo C_{2-6}, por ejemplo, $-CH_2-CH=CH_2$,

alquinilo C_{2-6}, por ejemplo,$-CH_2-C\equiv C-H$ o $-C(CH_3)_2-C\equiv C-H$,

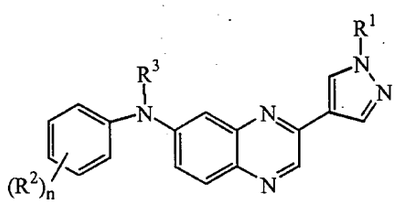
alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-C(=O)-, por ejemplo, $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$ o

R^{13}, por ejemplo, 3-oxetanilo, ciclohexanilo sustituido en la posición 4 con $-NH-CH(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, en donde R^9 es un

heterociclilo sustituido saturado con R^{13}, en donde R^{13} es un heterociclilo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}. En una modalidad, R^9 es piperazinilo sustituido con R^{13}, en donde R^{13} es piperidinilo sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, en donde R^9 es un heterociclilo sustituido saturado con R^{13}, en donde R^{13} es un heterociclilo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}. En una modalidad, R^9 es piperazinilo sustituido con R^{13}, en donde R^{13} is piperidinilo sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-6}.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (I^0):



(I^0)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2 ó 3;

R^1 representa hidrógeno,

alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,

alquenilo C_{2-4}, por ejemplo, $-CH_2-CH=CH_2$,

hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$,

haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br,

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, por ejemplo, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$ - $C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$, - $CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$(pirrolidin-1-ilo). $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$,

R^6, por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-azetidinilo sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-S(=O)_2CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, por ejemplo, metilo

o etilo cada uno sustituido con 4-piperidinilo, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo o 4-tetrahidropiranilo; propilo sustituido con morfolinilo, donde el morfolinilo está ligado al propilo a través del heteroátomo de N; metilo, etilo o propil each sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_3$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_2CH_2OH$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-CH_2CH_2CH_2OH$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 con -OH, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-O-CH_3$; metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro; metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ y en la posición 4 con -OH,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, por ejemplo, $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ilo), $-C(CH_3)_2-C(=O)-$(piperazin-4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$(pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 con -OH,

hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, por ejemplo, $-CH_2CHOHCH_2-$ sustituido con 1-piperidinilo; o

alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, por ejemplo, $-CH_2Si(CH_3)_3$;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de

halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo,

ciano,

alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_3$,

alquenilo C_{2-4}, por ejemplo, $-CH=CH_2$,

alcoxi C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O-, $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O-, CD_3O-,

hidroxialquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2OH$,

hidroxialcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2OH$,

haloalcoxi C_{1-4}, por ejemplo, $-OCH_2CH_2F$ o CHF_2O-,

alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$,

R^{13}, por ejemplo, 2-dioxolanilo,

alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, por ejemplo, $-OCH_2C_3H_5$,

$-C(=O)-R^{13}$, por ejemplo, -C(=O)-(1-pirrolidinilo),

alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, por ejemplo, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$,

alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, por ejemplo, $-OCH_2CH_2NH_2$,

$-NR^7R^8$, por ejemplo, $-NHCH_3$ o

$-C(=O)-NR^7R^8$; por ejemplo, $-C(=O)-NHCH_3$;

R^3 representa

alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$,

hidroxialquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

hidroxihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CHOHCF_3$,

haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2Cl$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$,

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxi, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, por ejemplo

$-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$,

alquilo C_{1-6} sustituido con ciclopropilo sustituido con $-CH_2OH$ o $CH_3CH_2-O-C(=O)-$

metilo sustituido con 5-isoxazoilo, que está sustituido en la posición 3 con $-CH_3$ o sustituido con 3-isoxazoilo, que está sustituido en la posición 5 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo

etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo, que está sustituido en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$

metilo sustituido con 2-morfolinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2-C_6H_5$

metilo sustituido con 2-tetrahidrofuranilo, 2-

dioxolano, óxido de etileno, 2-furanilo o 4-tetrahidropiranilo,

metilo sustituido con 3-oxetanilo, que está sustituido en la posición 3 con $-CH_3$.

metilo sustituido con 3-piridinilo o 2-pirazinilo.

metilo sustituido con 3-piridinilo, que está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo sustituido con 2-piridinilo, que está sustituido en la posición 6 con bromo,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-C(=O)-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina,

alquilo C_{1-6} sustituido con azetidinilo,

propilo sustituido con 1-azetidinilo, que está sustituido en la posición 3 con dos fluoros,propilo sustituido con 1-azetidinilo, que está sustituido en la posición 3 con un -OH,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con dos fluoros o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con un flúor,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está

sustituido en la posición 2 con $-CH_2Cl$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con -OH,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con =O,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-S(=O)_2-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-NH_2$, etilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-N(CH_3)_2$, propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-NHCH_3$,

etilo o propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$; b) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 y 5 con $-CH_3$; o c) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con dos $-CH_3$,

etilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-C(=O)OH$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$ o con pirrolidinilo, que está sustituido con $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$,

propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con 1-piperidinilo o b) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con 4-

morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 3 con -CN, propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2CN$,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$,

metilo o etilo sustituido con a) 2-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o b) 1-pirrolidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $CH_3-O-C(=O)-$,

metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con dos fluoros,

metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con un -OH o b) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con un -OH,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 o la posición 4 con $-NH_2$,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-N(CH_3)_2$,

metilo, etilo o propilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$,

b) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 2 y 6 con $-CH_3$, c) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH(CH_3)_2$, d) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$, e) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 y 5 con $-CH_3$,

etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-C(CH_3)_2OH$, b) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2CH_2OH$, c) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2OH$,

etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 con -CN,

metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ o b) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$,

metilo sustituido con 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con -OH y en la posición 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$,

metilo sustituido con 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$ y en la posición 1 con $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$,

metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$ o b) 4-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-OCH_3$,

propilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CF_3$,

etilo sustituido con 1-piperidinilo, que está sustituido en la posición 3 con $-C(=O)-NH_2$,

etilo, propilo o butilo sustituido con isoindol-1,3-diona,

etilo sustituido con 2-oxa-6-aza-espiro[3,3.]heptano,

etilo sustituido con 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano,

metilo sustituido con 2-tiofenilo,

metilo sustituido con 2-tiofenilo, que está sustituido en la posición 5 con cloro, metilo sustituido con 4-tiazolilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $CH_3-C(=O)-$,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_2CH_2OH$,

etilo o propilo sustituido con a) 1-piperazinilo, que está sustituido en las posiciones 3 y 5 con $-CH_3$ o b) 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 4 con $-CH_3$,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está sustituido en la posición 3 con =O,

etilo sustituido con 1-piperazinilo, que está

sustituido en la posición 4 con $-C(=O)-C_3H_5$,

etilo sustituido con 5-tetrazolilo,

metilo sustituido con a) 2-(1,3,4-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 con $-NH_2$ o b) 2-(1,3,4-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 con $-NH-CH_2CH_2OH$,

metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazoilo o 2-imidazoilo,

metilo, etilo o propilo sustituido con a) 1-imidazoilo, que está sustituido en la posición 2 con $-CH_3$, b) 3-pirazolilo, que está sustituido en las posiciones 1 y 5 con $-CH_3$, c) 1-imidazolilo, que está sustituido en las posiciones 2 y 5 con $-CH_3$, d) 1-imidazolilo, que está sustituido en las posiciones 2 y 4 con $-CH_3$, e) 2-imidazolilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$ o f) 2-imidazolilo, que está sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_3$, metilo sustituido con 2-imidazolilo, que está sustituido en la posición 1 con $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo),

metilo sustituido con a) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 con $-CH_2CH_2OH$ o b) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$,

metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 con $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$,

etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo, que

está sustituido en la posición 2 con =O,

propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo, que está sustituido en la posición 1 con dos grupos =O,

etilo sustituido con 1-homopiperazinilo,

$-CH_2-C_6H_5$,

metilo sustituido con fenilo, que está sustituido en la posición 2, 3 ó 4 con cloro,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$ $-CH_2CH_2NH-C(=O)-$(piperidin-3-ilo), donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con $-CH_3$; $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ $-CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ o $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6.6-tetrametil-piperidin-4-il)$-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$ $-CH_2CH_2NHCH_2-$(tetrahidrofuran-2-ilo), $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$ $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2NH-$(piperidin-4-ilo), donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 con $-S(=O)_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CHFCH_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2-C(=O)NH_2$, $-CH_2-C(=O)NHCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pirrolidin-1-ilo) o $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imidazol-2-ilo), $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, por ejemplo, $-CH_2C(=O)OH$ o $-CH_2CH_2C(=O)OH$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, por ejemplo

propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo,

propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo, donde

el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con dos fluoros,

propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 con un grupo ciano,

propilo sustituido con -OH y 4-morfolinilo,

propilo sustituido con -OH y 1-piridinilo,

propilo sustituido con -OH e isoindol-1,3-diona,

-alquil C_{1-6}-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, por ejemplo, -$CH_2C(CH_3)$=N-O-H, -$CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H o -$CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H

alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, por ejemplo

-$CH_2C(=O)NH_2$,

-$CH_2C(=O)NHCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(pirrolidin-1-ilo) o -$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(imidazol-2-ilo), -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OH$, -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-R^9, por ejemplo, -$CH_2C(=O)$-R^9 y R^9 es 1-pirrolidinilo,

alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, por ejemplo, -CH_2-C≡C-(2-imidazoilo) en donde el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con -CH_3 o -CH_2-C≡C-(5-imidazolilo) en donde el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 con -CH_3,

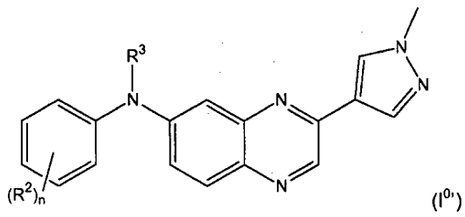
alquenilo C_{2-6}, por ejemplo, -CH_2-CH=CH_2,

alquinilo C_{2-6}, por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-H$,

alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}-$C(=O)-$, por ejemplo, $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$ o

R^{13}.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o formula (I^0) es un compuesto de la fórmula ($I^{0'}$):

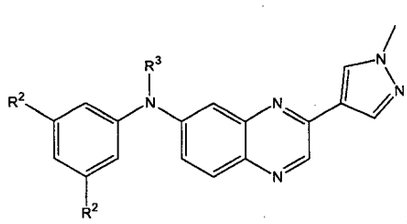


($I^{0'}$)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en donde n, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o formula (I^0) es un compuesto de la fórmula ($I^{0''}$)



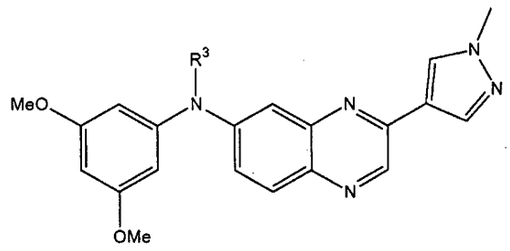
($I^{0''}$)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

y un N-óxido de los mismos, una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en donde R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o formula (I^0) es un compuesto de la fórmula ($I^{0'''}$)



($I^{0'''}$)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en donde R^3 es tal como se define en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula ($I^{0'''}$), en donde R^3 es como se definió en cualquiera de las modalidades anteriores, en particular tal como se definió en la página 86 línea 20 a la página 92 línea 17.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto en donde un R^{1a} está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o -NH(cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor; y el otro R^{1a} está

seleccionado de alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o -NH(cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor; y en donde n, R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto en donde cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o -NH(cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor; y el otro R^{1a} está seleccionado de alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o -NH(cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor; y en donde n, R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

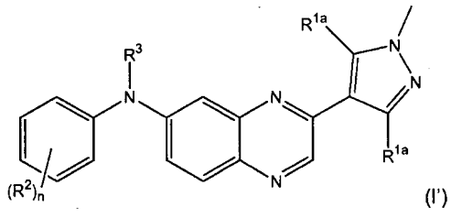
En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto en donde cada R^{1a} es hidrógeno; y en donde n, R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

En una modalidad, cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-4}.

En una modalidad, cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} lineal, en

particular un grupo alquilo C_{1-4} lineal.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I'):

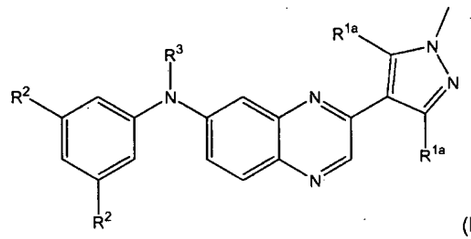


(I')

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en donde n, R^{1a}, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I'')

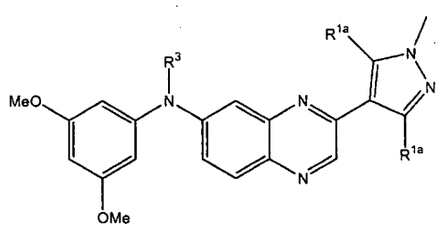


(I'')

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en donde R^{1a}, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I''')



(I''')

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en donde R^{1a} y R^3 is tal como se define en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) o ($I^{0'''}$), en donde cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} lineal. En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) o ($I^{0'''}$), en donde cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-4}. En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) o ($I^{0'''}$), en donde cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} lineal.

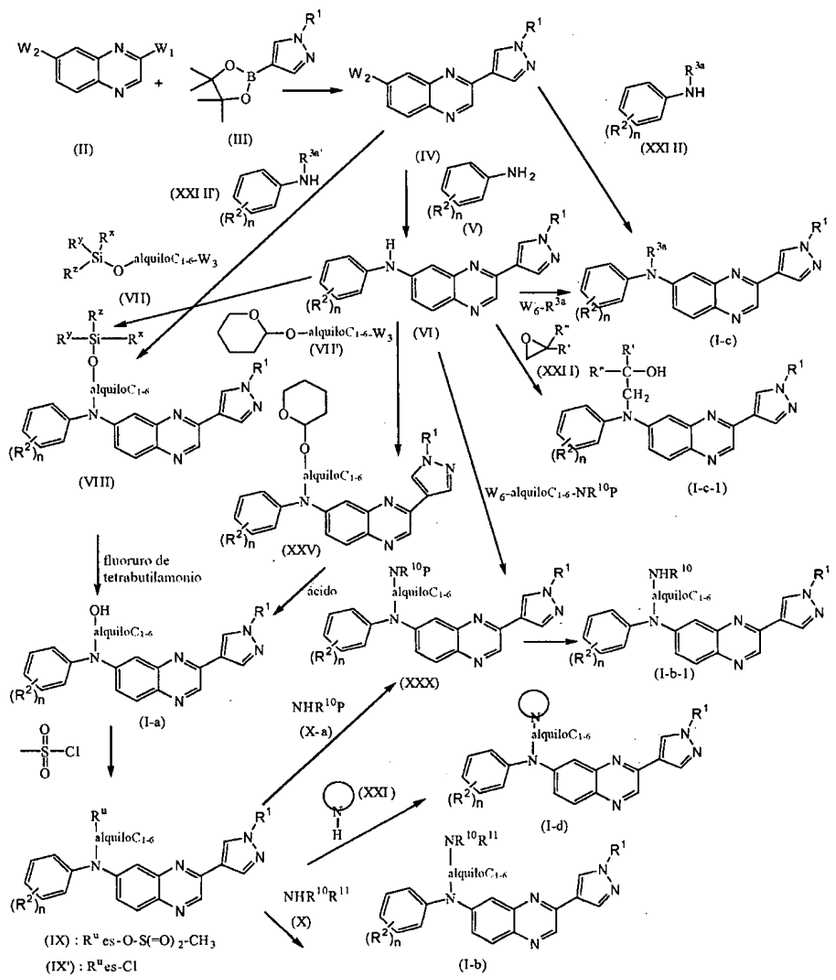
Para evitar dudas, se ha de entender que cada preferencia, modalidad y ejemplo general y específico de un sustituyente se puede combinar con cualquier preferencia, modalidad y ejemplo general y específico para uno o varios, con preferencia, todos los sustituyentes tal como se definen en la presente y todas estas modalidades están comprendidas por esta solicitud.

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

En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos del mismo tal como se definen en la presente.

En general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



En el esquema de reacción 1, un intermediario de la fórmula (IV) se prepara haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (II), en donde W_1 y W_2, representan cada uno, de modo independiente, un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro o bromo y similares, con un intermediario de la fórmula (III) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, trifenilfosfina y un solvente apropiado o mezcla de solventes, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter y agua. Un intermediario de la fórmula (II), en donde W_1 es cloro y W_2 es bromo se pueden preparar haciendo reaccionar 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona con oxicloruro de fósforo o, de modo alternativo, con cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno. Un intermediario de la fórmula (IV) también se puede preparar haciendo reaccionar 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina con un intermediario W_{10}-R^1 en donde W_{10} representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares. Un intermediario de la fórmula (IV), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado se pueden preparar de acuerdo con el mismo protocolo pero en donde la 7-bromo-2-

(1H-pirazol-4-il)quinoxalina se hace reaccionar con un intermediario W_{10}-R^1-P en donde P representa un grupo protector apropiado, tales como, por ejemplo, -C(=O)-O-C(CH_3)$_3$. El intermediario de la fórmula (IV) se hace reaccionar luego en una segunda etapa con un intermediario de la fórmula (V) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, terc-butóxido de sodio o Cs_2CO_3, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] y un solvente apropiado o mezcla de solventes, tales como, por ejemplo, dioxano o etilenglicoldimetiléter y agua, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VI). Este intermediario de la fórmula (VI) se puede hacer reaccionar luego con un intermediario de la fórmula (VII), en donde W_3 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y en donde R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} y R^z representan alquilo C_{1-4} o fenilo, por ejemplo, R^x y R^y representan CH_3 y R^z representa $C(CH_3)_3$ o fenilo, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VIII). Los intermediarios de la fórmula (VIII) o los intermediarios de la fórmula (VIII), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector

apropiado también se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (IV) o un intermediario de la fórmula (IV), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado con un intermediario de la fórmula (XXIII'), en donde $R^{3a'}$ representan -alquil C_{1-6}-O-$Si(R^x)(R^y)(R^z)$ en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, una base apropiada, tales como, por ejemplo, Cs_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano. Los intermediarios de la fórmula (VIII) se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa -alquil C_{1-6}-OH, estando representados los compuestos por la fórmula (I-a) o compuestos de la fórmula (I-a), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado, por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también se puede realizar en presencia de un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido acético o HCl y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano. De modo alternativo, un intermediario de la fórmula (VI) puede reaccionar con un intermediario de la fórmula (VII'), en donde W_3 representa un grupo saliente apropiado, tales como,

por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXV) que luego se puede desproteger en presencia de un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o isopropanol, para dar un compuesto de la fórmula (I-a). Los compuestos de la fórmula (I-a) o los compuestos de la fórmula (I-a), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado se pueden hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano, para dar como resultado un intermediario de la fórmula (IX) (derivado de mesilato) o un intermediario de la fórmula (IX') (derivado de cloruro) o los intermediarios de la fórmula (IX) o (IX'), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado. Los intermediarios de la fórmula (IX) o (IX') se puede hacer reaccionar luego con un intermediario de la fórmula (X) para obtener un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $NR^{10}R^{11}$, estando

representados los compuestos por la fórmula (I-b) o compuestos de la fórmula (I-b), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado. Esta reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina, K_2CO_3, Na_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidinona, un alcohol apropiado, por ejemplo, 1-butanol y similares. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal apropiada del intermediario de la fórmula (X), por ejemplo, sal HCl del intermediario de la fórmula (X) o se puede llevar a cabo en presencia de yoduro de potasio. Por esta vía, se pueden obtener compuestos en los que R^3 representa yodoalquilo C_{1-6}. Los compuestos de la fórmula (I-b), en donde el sustituyente de R^1 lleva un grupo protector apropiado se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I-b) por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los intermediarios de la fórmula (IX) también pueden reaccionar con un anillo que contiene nitrógeno apropiado dentro de la definición de R^9, estando representado este anillo por la fórmula (XXI) o una sal apropiada de un intermediario de la fórmula (XXI), en

presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona o un alcohol, por ejemplo, 1-butanol, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio o una base apropiada, tales como, por ejemplo, Na_2CO_3, K_2CO_3 o trietilamina, dando como resultado un compuesto de la fórmula (I-d). Los intermediarios de la fórmula (IX) también pueden reaccionar con un intermediario de la fórmula (X-a), en donde P representa un grupo protector apropiado, tales como, por ejemplo, -C(=O)-O-$C(CH_3)_3$, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dimetilacetamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXX) que se puede desproteger en un compuesto de la fórmula (I-b-1) en presencia de un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano o un alcohol, por ejemplo, metanol. Los intermediarios de la fórmula (XXX) también se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (VI) con un intermediario de la fórmula W_6-alquil C_{1-6}-$NR^{10}P$ en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares u -O-$S(=O)_2$-CH_3 y P es como se definió con anterioridad, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, por ejemplo, N,N-

dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. De modo alternativo, los compuestos de la fórmula (1-d) o (1-b-1) también se pueden preparar haciendo reaccionar respectivamente un intermediario de la fórmula (VI) con un intermediario de la fórmula W_6-alquil C_{1-6}-Nciclo o W_6-alquil C_{1-6}-NHR^{10} en donde W_6 es como se definió con anterioridad.

Los intermediarios de la fórmula (VI) pueden reaccionar con W_6-R^{3a} en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares u $-O-S(=O)_2-CH_3$ y R^{3a} representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, tales como, por ejemplo, $-CH_2-C_3H_5$, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o Cs_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo, dando como resultado un compuesto de la fórmula (I-c). Por esta vía, los compuestos de la fórmula (I-c), en donde R^3 representa $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (VI) con cloruro de dimetilsulfamoílo, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

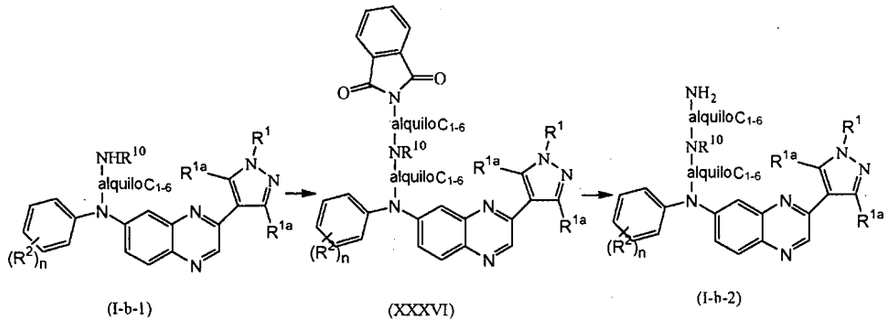
Los compuestos de la fórmula (I-c), en donde R^{3a} representa $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$, en donde R' representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-4} y R'' representa

hidrógeno o opcionalmente sustituido alquilo C_{1-4}, estando representados los compuestos por la fórmula (I-c-1), se pueden preparar haciendo reaccionar el intermediario de la fórmula (VI) con un intermediario de la fórmula (XXII) en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o agua.

Los intermediarios de la fórmula (IV) también pueden reaccionar con un intermediario de la fórmula (XXIII) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano, dando como resultado un compuesto de la fórmula (I-c).

Los compuestos de la fórmula (I-b), en donde R^{11} es alquilo C_{1-6} sustituido con amino, estando representados los compuestos por la fórmula (I-b-2), también se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1A.

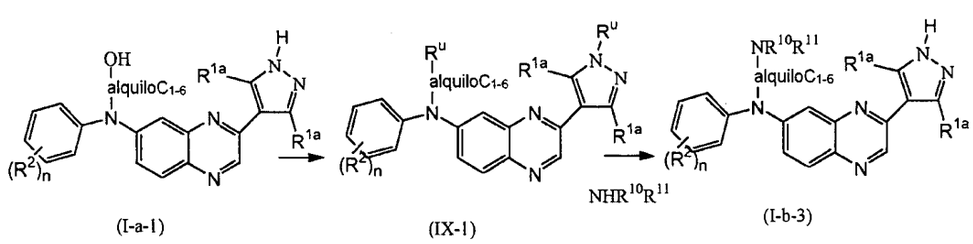
Esquema de reacción 1ª



En el Esquema de reacción 1A, un compuesto de la fórmula (I-b-1) se hace reaccionar con N-(3-bromopropil)ftalimida en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXVI) que se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I-b-2) por reacción con hidrazina en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de la fórmula (I-b), en donde R^1 es hidrógeno, estando representados los compuestos por la fórmula (I-b-3) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 1A1.

Esquema de reacción 1A1



En el Esquema de reacción 1A1, un intermediario de la fórmula (I-a-1) se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano dando como resultado un intermediario de la fórmula (IX-1), en donde R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, que se convierte en un compuesto de la fórmula (I-b-3) por reacción con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo.

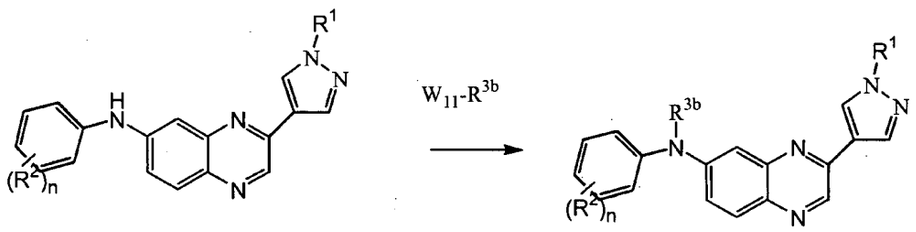
Se considera que están dentro del conocimiento del experto en la técnica el hecho de reconocer en qué condición y para qué definiciones de R^{1a} en las reacciones del Esquema de reacción 1a y del Esquema de reacción 1a1 puede ser apropiado un grupo protector para las reacciones que se deben llevar a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R^{1a} se puede proteger con una porción de terc-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^{1a} se puede proteger con un grupo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

También se consideran dentro del conocimiento del experto en la técnica reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa opcionalmente sustituido alquinilo C_{2-6}, estando representados los compuestos por la fórmula (I-k), se pueden

preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 1B.

Esquema de reacción 1B

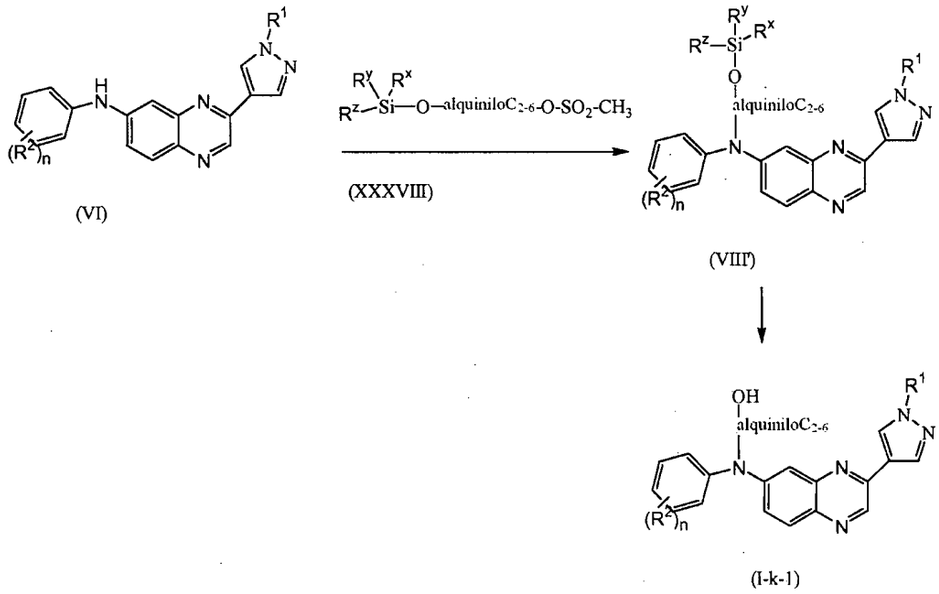


(VI) (I-k)

En el Esquema de reacción 1B, un intermediario de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula W_{11}-R^{3b} en donde R^{3b} representa alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro u $-O-S(=O)_2-CH_3$, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. El intermediario W_{11}-R^{3b} en donde W_{11} representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, se pueden preparar haciendo reaccionar el correspondiente derivado de alcohol con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I-k), en donde R^{3b} representa alquinilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, estando representados los compuestos por la fórmula (I-k-1), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1C.

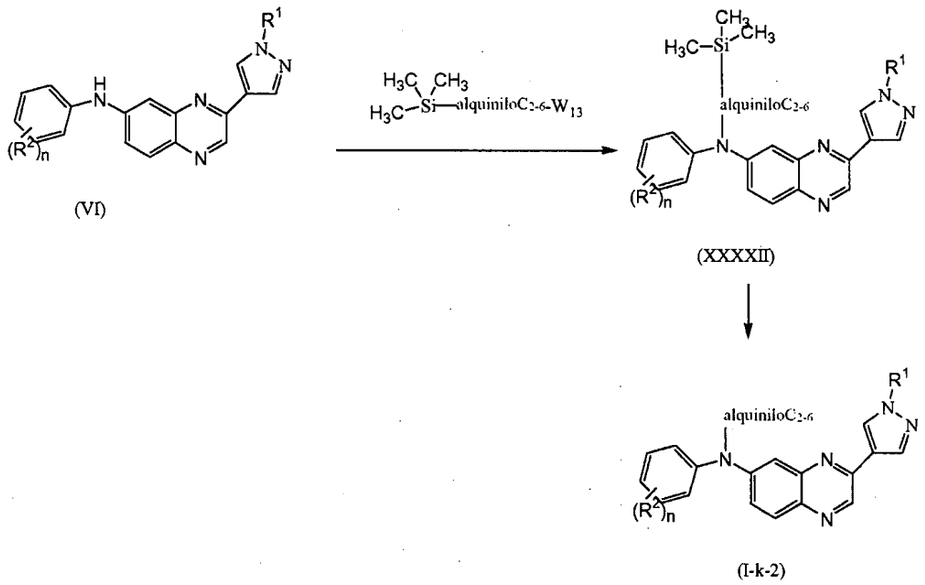
Esquema de reacción 1C



En el Esquema de reacción 1C, un intermediario de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (XXXVIII) en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,n-dimetilformamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VIII'), que se convierte en un compuesto de la fórmula (I-k-1) por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I-k), en donde R^{3b} representa alquinilo C_{2-6}, estando representados los compuestos por la fórmula (I-k-2), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1D.

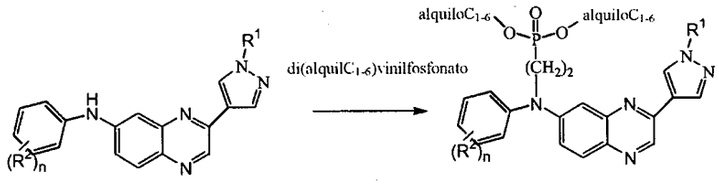
Esquema de reacción 1D



En el Esquema de reacción 1D, un compuesto de la fórmula (I-k-2) se prepara desprotegiendo un intermediario de la fórmula (XXXXII) en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Este intermediario de la fórmula (XXXXII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (VI) con W_{13}-alquinil C_{2-6}-$Si(CH_3)_3$ en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa etilo sustituido con -P(=O)(Oalquilo C_{1-6})$_2$, estando representados los compuestos por la fórmula (I-l), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1E.

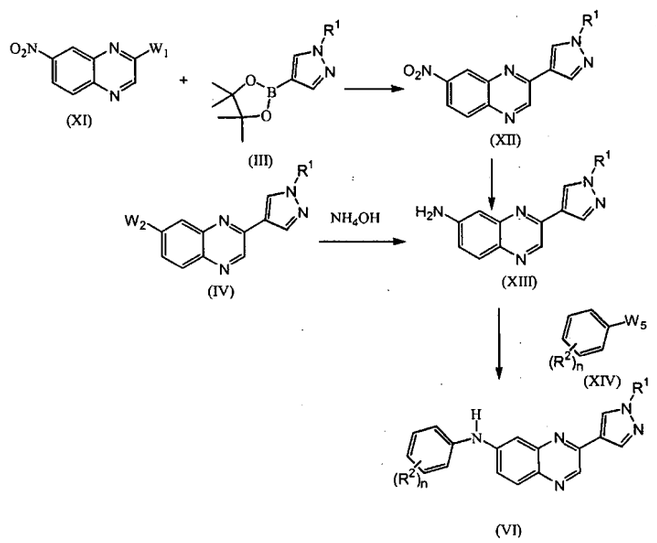
Esquema de reacción 1E



En el esquema de reacción 1E, un intermediario de la fórmula (VI) se hace reaccionar con di(alquil C_{1-6})vinilfosfonato en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tri-N-butilfosfina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo dando como resultado un compuesto de la fórmula (I-l).

Los intermediarios de la fórmula (VI) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2



En el Esquema de reacción 2, un intermediario de la fórmula (XII) se prepara haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (XI), en donde W_1 representa un grupo saliente

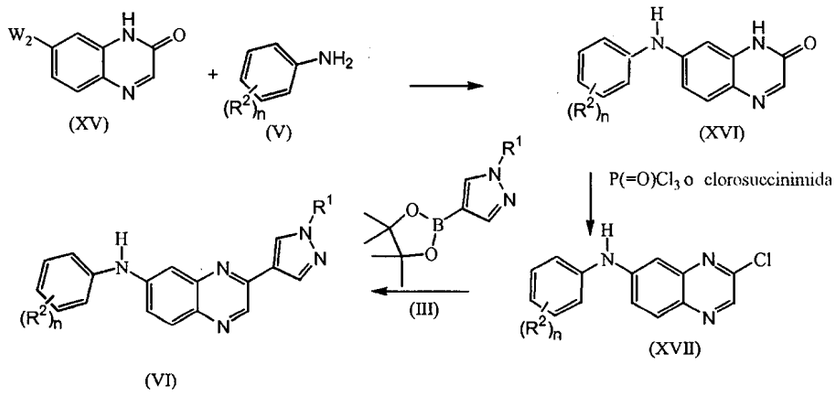
apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, con un intermediario de la fórmula (III) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), una base apropiada, tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 y un solvente apropiado o mezcla de solventes, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter y agua. El intermediario de la fórmula (XII) se hidrogena en una segunda etapa en un intermediario de la fórmula (XIII) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, níquel y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Los intermediarios de la fórmula (XIII) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (IV) con NH_4OH en presencia de Cu_2O. En una siguiente etapa, el intermediario de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (XIV), en donde W_5 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter o dioxano, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VI). Esta reacción también se puede llevar a cabo en presencia de $Pd_2(dba)_3$ como

catalizador, Xphos como ligando, una base apropiada, tales como, por ejemplo, Cs_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, butanol.

Los intermediarios de la fórmula (IV), en donde R^1 es hidrógeno se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (IV), en donde R^1 es distinto de hidrógeno, estando representado R^1 con $R^{1'}$, por reacción con W_{14}-$R^{1'}$ en donde W_{14} es un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

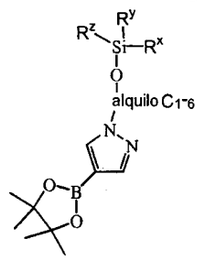
Los intermediarios de la fórmula (VI) también se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3.

Esquema de reacción 3



En el Esquema de reacción 3, un intermediario de la fórmula (XV) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (V) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como,

por ejemplo, terc-butóxido de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XVI). En una siguiente etapa, el intermediario de la fórmula (XVI) se hace reaccionar con $P(=O)Cl_3$ o clorosuccinimida, opcionalmente en presencia de un solvente, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XVII) que se convierte en un intermediario de la fórmula (VI) por reacción con un intermediario de la fórmula (III) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base apropiada, tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 o K_3PO_4, opcionalmente en presencia de un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter.

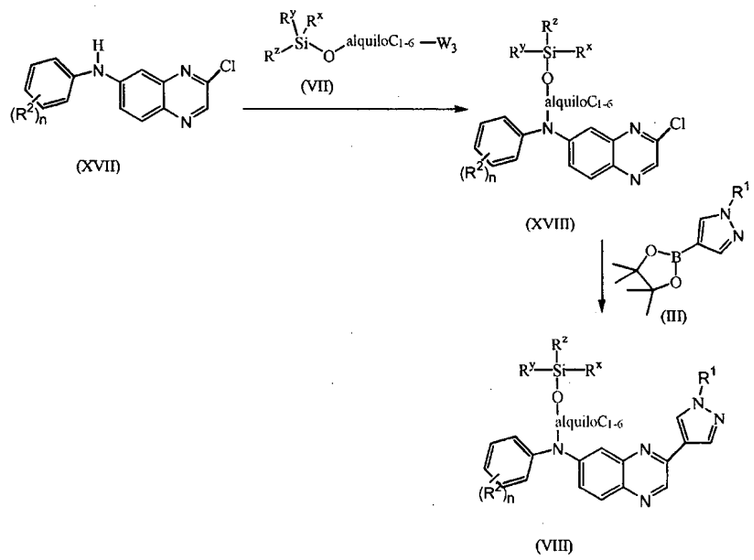
En la reacción anterior, un intermediario de la fórmula (III) puede reaccionar en su forma protegida, tales como, por ejemplo, 

. El intermediario protegido resultante de la fórmula (VI) se puede convertir en el intermediario desprotegido -alquil C_{1-6}-OH por reacción con fluoruro

de tetrabutilamonio, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este -alquil C_{1-6}-OH se puede convertir en -alquil C_{1-6}-NH_2 haciendo reaccionar primero el -alquil C_{1-6}-OH con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano, seguido de la reacción del intermediario obtenido con di-terc-butil-iminocarboxilato en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, seguido por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los intermediarios de la fórmula (VIII) también se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4.

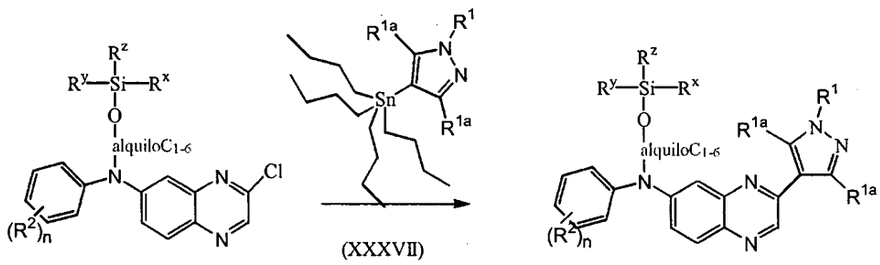
Esquema de reacción 4



En el Esquema de reacción 4, un intermediario de la fórmula (XVII) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (VII) en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XVIII). El intermediario de la fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar luego con un intermediario de la fórmula (III) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$, una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_3PO_4, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo o S-Phos y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano o agua o mezclas de los mismos.

Los intermediarios de la fórmula (VIII') se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4A.

Esquema de reacción 4A



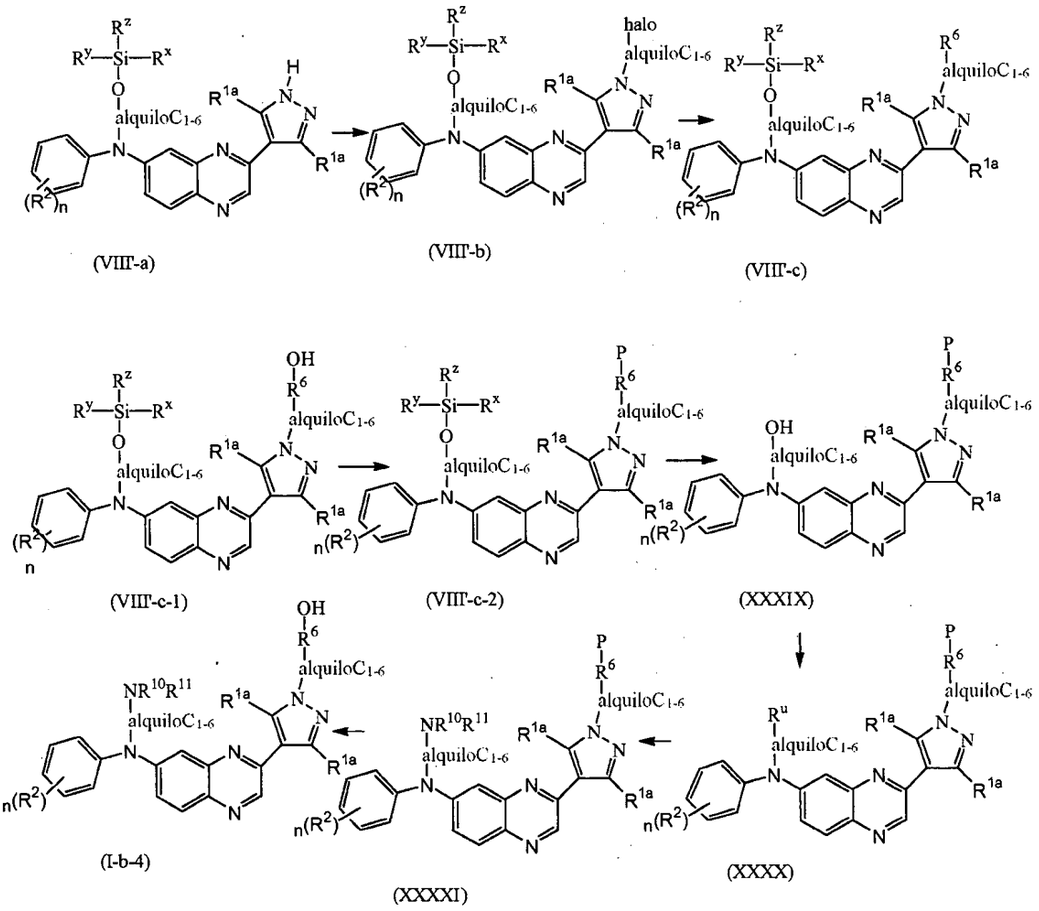
(XVIII) (VIII')

En el Esquema de reacción 4A, un intermediario de la fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (XXXVII) en presencia de un catalizador apropiado, tales

como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tolueno.

Los intermediarios de la fórmula (VIII') también se pueden hacer reaccionar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4B.

Esquema de reacción 4B



En el Esquema de reacción 4B, los intermediarios de la fórmula (VIII'), en donde R^1 representa hidrógeno, estando representados los intermediarios por la fórmula (VIII'-a), se

pueden convertir en un intermediario de la fórmula (VIII'), en donde R^1 representa haloalquilo C_{1-6}, estando representados los intermediarios por la fórmula (VIII'-b) por reacción con W_{12}-alquil C_{1-6}-halo en donde W_{12} representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Estos intermediarios de la fórmula (VIII'-b) se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (VIII'-c), en donde R^1 representa un R^6 opcionalmente sustituido, por reacción con opcionalmente sustituido R^6 en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo. Cuando en un intermediario de la fórmula (VIII'-c) el R^6 lleva un grupo hidroxilo as en un intermediario de la fórmula (VIII'-c-1), entonces este grupo hidroxilo se pueden proteger con un grupo protector apropiado P, tales como, por ejemplo, -O-C(=O)-alquilo C_{1-6}, por reacción con alquil C_{1-6}-C(=O)-W_{12}, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VIII'-c-2) que se puede convertir en un intermediario de la fórmula (XXXIX) por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente apropiado,

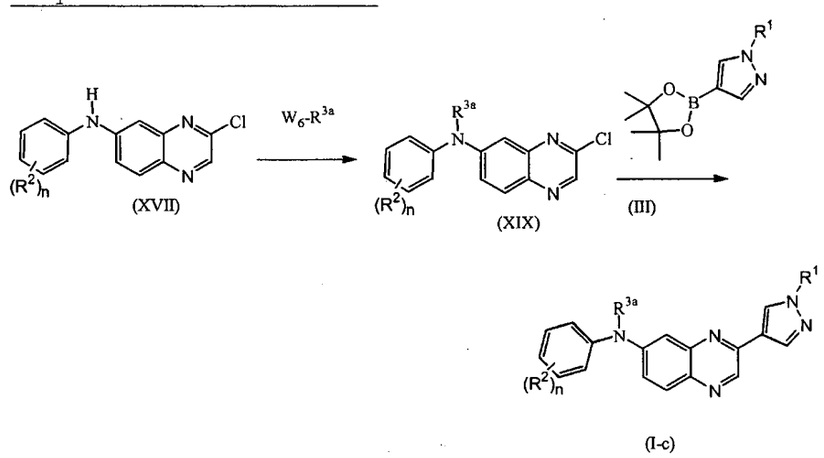
tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este intermediario de la fórmula (XXXIX) se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (XXXX) por reacción con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano, que se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (XXXXI) por reacción con un intermediario de la fórmula (X) en un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo. Este intermediario de la fórmula (XXXXI) se puede desproteger luego en un compuesto de la fórmula (I-b-4) en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y similares.

Los intermediarios de la fórmula (VIII') también se pueden hacer reaccionar para preparar compuestos de la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción de reacción presentados en el Esquema de reacción 1. Se considera dentro del conocimiento del experto en la técnica el hecho de reconocer en qué condición y para qué definiciones de R^{1a} puede ser apropiado un grupo protector para las reacciones a llevar a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R^{1a} se puede proteger con una porción de terc-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^{1a} se puede proteger con un grupo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

También se consideran dentro del conocimiento del experto en la técnica el hecho de reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, estando representados los compuestos por la fórmula (I-c), también se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 5

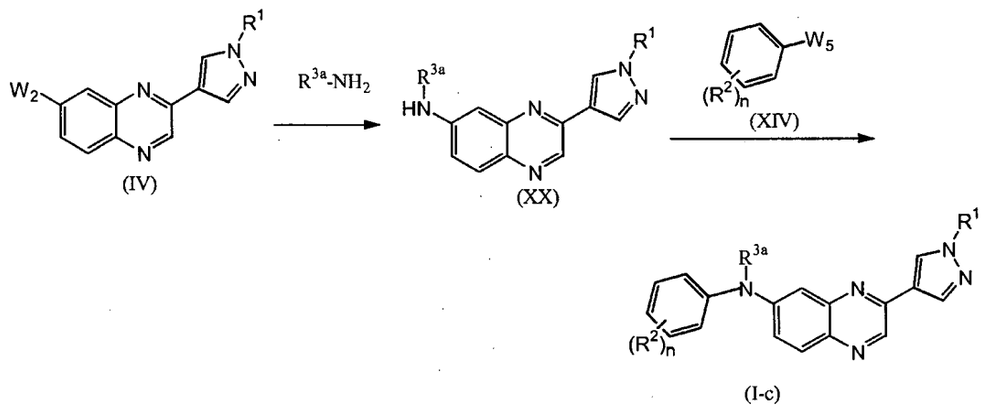


En el Esquema de reacción 5, un intermediario de la fórmula (XVII) se hace reaccionar con W_6-R^{3a} en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares y R^{3a} representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, tales como, por ejemplo, $-CH_2-C_3H_5$, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XIX). En una

siguiente etapa, el intermediario de la fórmula (XIX) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (III) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenil)fosfinapaládio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)), un ligando apropiado, tales como, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base apropiada, tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 o K_3PO_4 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter o dioxano o agua.

Los compuestos de la fórmula (I-c) también se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6

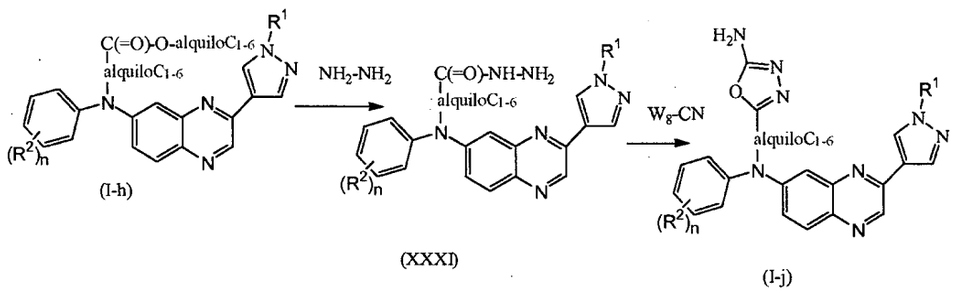


En el Esquema de reacción 6, un intermediario de la fórmula (IV) se hace reaccionar con R^{3a}-NH_2 en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio y un ligando apropiado, tales como,

por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], dando como resultado un intermediario de la fórmula (XX) que se hace reaccionar en una segunda etapa con un intermediario de la fórmula (XIV) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)), un ligando apropiado tales como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7

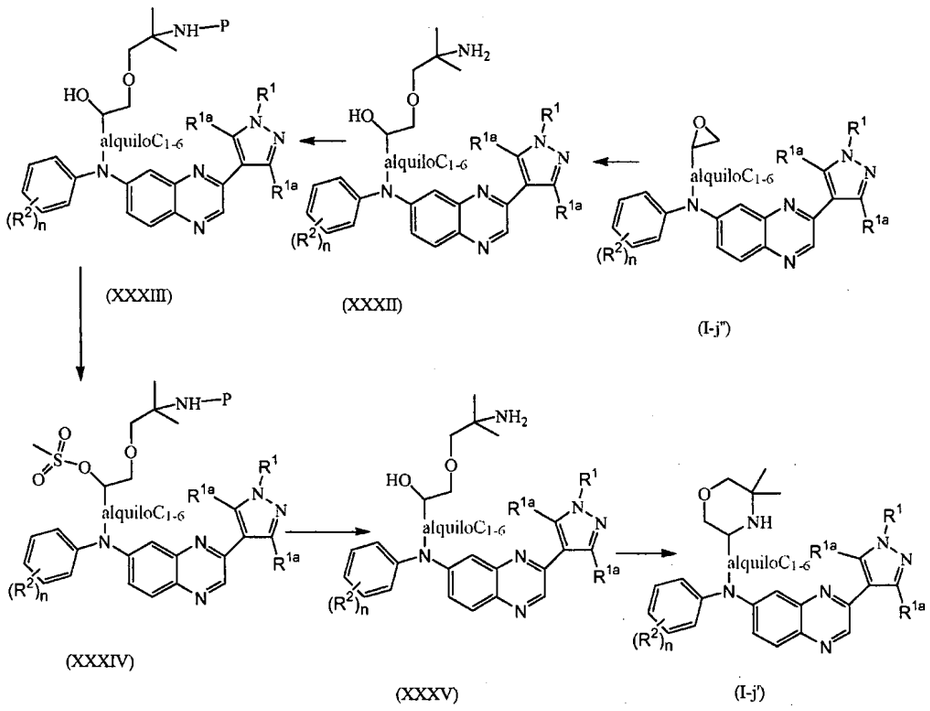


En el Esquema de reacción 7, un compuesto de la fórmula (I-h) se hace reaccionar con NH_2-NH_2 en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol,

por ejemplo, etanol dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXI) que luego se hace reaccionar en una segunda etapa con W_8-CN, en donde W_8 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, $NaHCO_3$ y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, agua o dioxano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 3,3-dimetil-morfolina, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7.A

Esquema de reacción 7A



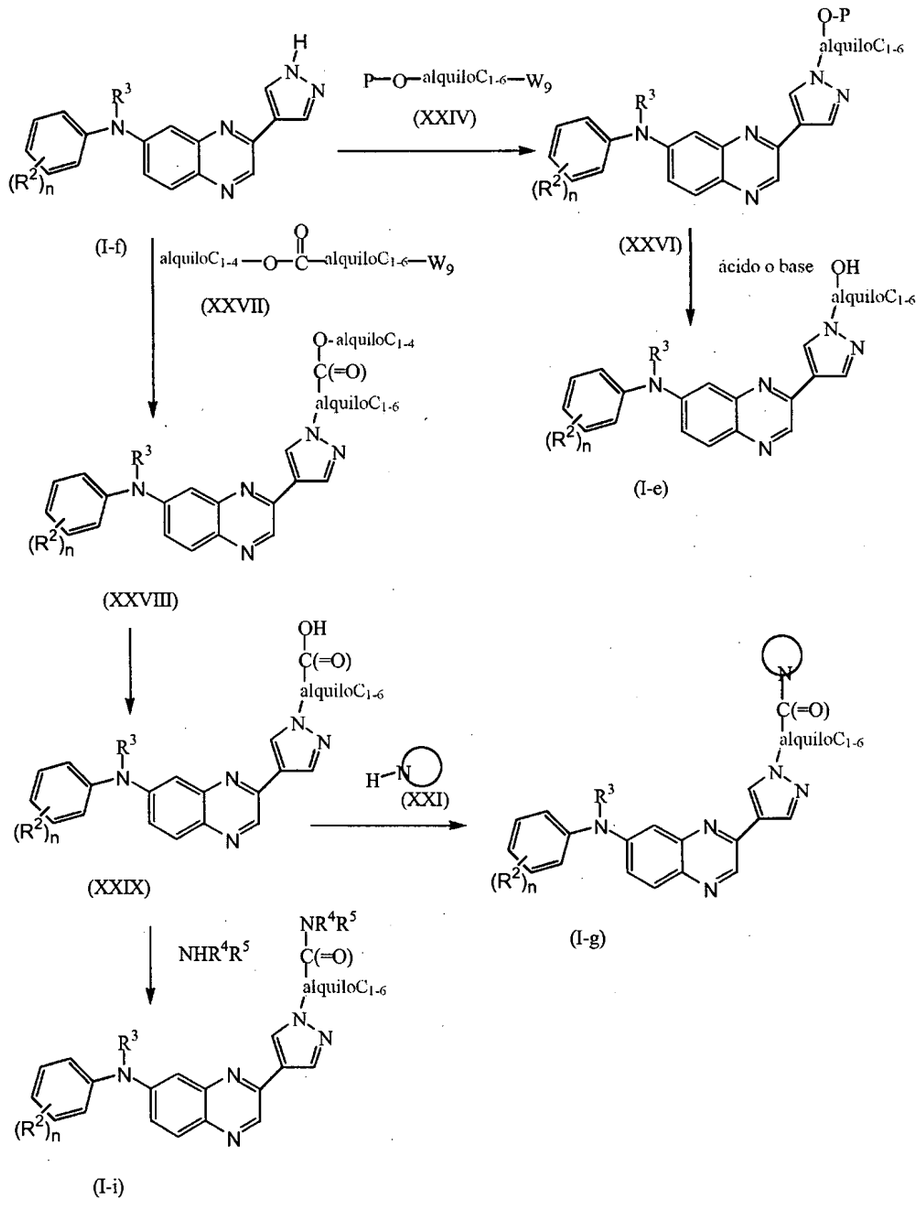
En el Esquema de reacción 7A, un compuesto de la fórmula (I-j'') se hace reaccionar con 2-amino-2-metil-1-

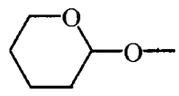
propanol en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXII) del cual la porción de NH2 se protege con un grupo protector P apropiado, tales como, por ejemplo, -C(=O)-O-C(CH3)3, por reacción con por ejemplo, dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano y una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaHCO3, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXIII). En una siguiente etapa, este intermediario se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano y una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXIV) que se convierte en un intermediario de la fórmula (XXXV) por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano. El intermediario de la fórmula (XXXV) se convierte en un compuesto de la fórmula (I-j') por reacción con una base apropiada, tales como, por ejemplo, *N, N*-diisopropiletilamina y trietilamina en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

Tal como ya se demostró, los compuestos de la

fórmula (I) o algunos de los intermediarios antes descritos se pueden preparar desprotegiendo los correspondientes compuestos protegidos. Otras reacciones de protección-desprotección se indican en el siguiente esquema de reacción 8.

Esquema de reacción 8



En el Esquema de reacción 8, compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6}, estando representados los compuestos por la fórmula (I-e), se pueden preparar desprotegiendo un intermediario de la fórmula (XXVI) en presencia de un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético o un agente de desililación apropiado, tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado, tales como, un alcohol, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano. Los intermediarios de la fórmula (XXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno, estando representados los compuestos por la fórmula (I-f), con un intermediario de la fórmula (XXIV), en donde W9 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares y P representa un grupo protector apropiado, tales como, por ejemplo, $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o  , en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

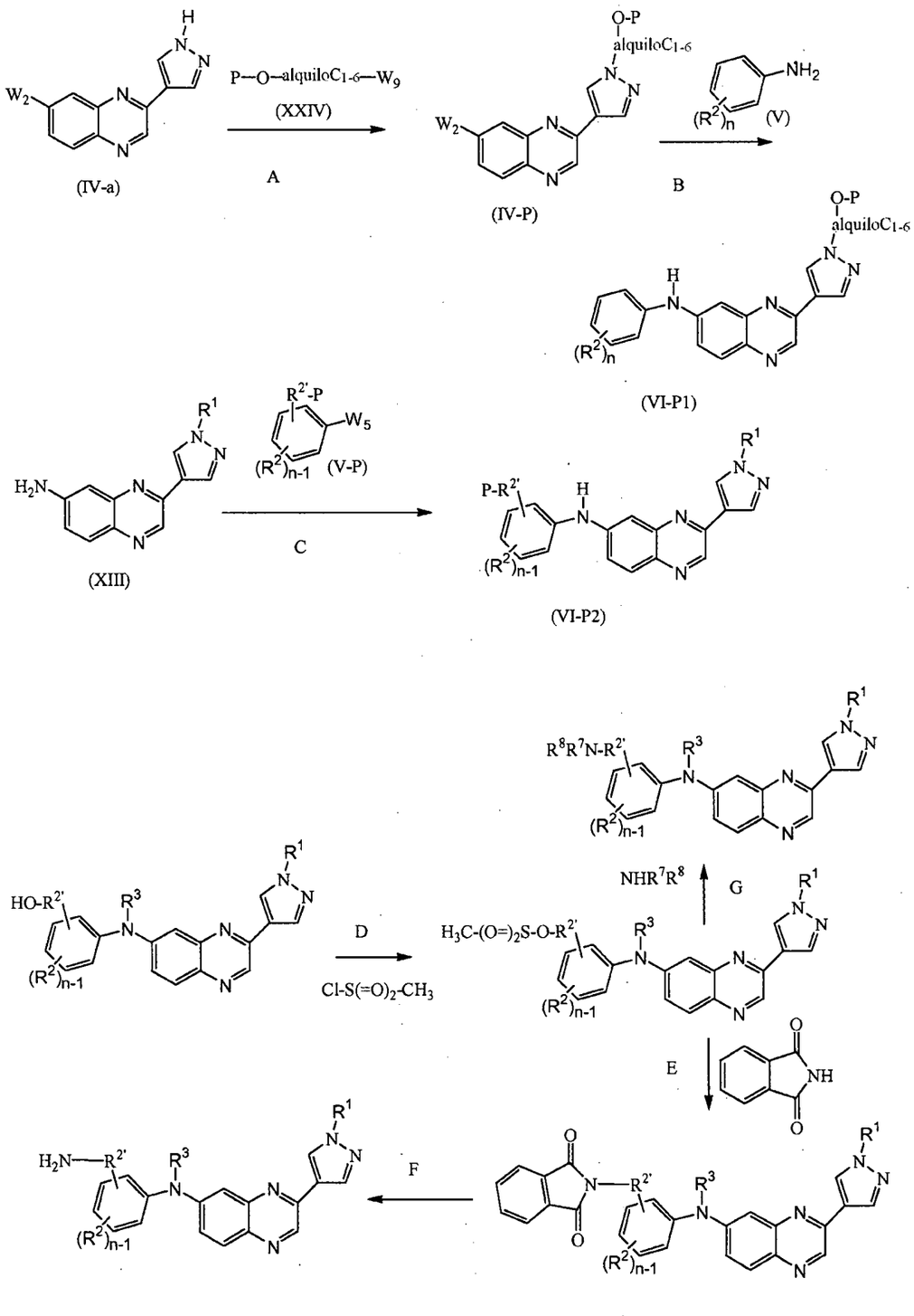
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$ en donde R^6 es un anillo que contiene nitrógeno apropiado ligado a la porción C(=O) por medio de un átomo de nitrógeno, estando

representados los compuestos por la fórmula (I-g), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (XXIX) con un intermediario de la fórmula (XXI) en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl. Los intermediarios de la fórmula (XXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (XXVIII) con LiOH en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o agua. Los intermediarios de la fórmula (XXVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I-f) con un intermediario de la fórmula (XXVII), en donde W_9 es como se definió con anterioridad, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I-i) se pueden preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXIX) por reacción con NHR^4R^5 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y una base apropiada, tales como, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Otras reacciones de protección-desprotección también se pueden usar tal como se destaca en el siguiente esquema de reacción 9.

Esquema de reacción 9



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

A : en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

B : en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano o etilenglicoldimetiléter.

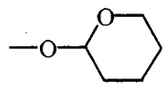
C : en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano o etilenglicoldimetiléter.

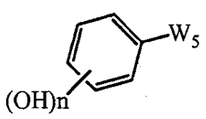
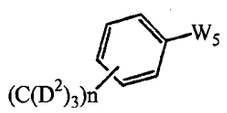
D : en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

E : en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona.

F : en presencia de monohidrato de hidrazina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

G : en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Se considera dentro del conocimiento del experto en la técnica el hecho de reconocer en qué condición y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, el grupo protector en el sustituyente de R^1 o en la porción de pirazol o el grupo protector en el sustituyente de R^3 o en el sustituyente de R^2 o combinaciones de los mismos. La persona experta en la técnica también se considera capaz de reconocer el grupo protector más viable, tales como, por ejemplo, -C(=O)-O-alquilo C_{1-4} o  o O-$Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$.

La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados se pueden preparar usando los intermediarios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo un intermediario de la fórmula (IV-a)  se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (IV-b)  por reacción

con yodometano-D3 en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de cesio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden convertir en otros por medio de reacciones conocidas en el arte o transformaciones del grupo funcional.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa tetrahidropiranilo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano, dioxano o un alcohol, por ejemplo, metanol, isopropanol y similares.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan monohaloalquilo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con una porción de anillo tal como se define en la presente con anterioridad con el intermediario de la fórmula (XXI) y está ligado a la porción de alquilo C_{1-6} con el átomo de nitrógeno, por reacción con un intermediario de la fórmula (XXI) opcionalmente en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina o K_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-

dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representa alquil C_{1-6}-OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquil C_{1-6}-F por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano y en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tales como, por ejemplo, etanol. Del mismo modo, un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en donde R^6 o R^9 está sustituido con OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9, en donde R^6 o R^9 está sustituido con F, por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en donde R^6 o R^9 está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 en donde R^6 o R^9 está sustituido con $-CH_2$-OH, por reacción con $LiAlH_4$ en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3

representa alquilo C_{1-6} sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con amino, por reacción con monohidrato de hidrazina en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con amino, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por reacción con $Cl-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6} en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con NR^4R^5 o $NR^{10}R^{11}$, por reacción con NHR^4R^5 o $NHR^{10}R^{11}$, usando tal amino en gran exceso o en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-pirrolidinona.

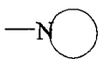
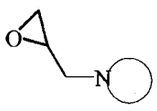
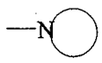
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa polihaloalquilo C_{1-6} o

polihidroxialquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por reacción con polihaloalquil C_{1-6}-W o polihidroxialquil C_{1-6}-W o alquil C_{1-6}-W o W-$S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o W-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, en donde W representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o K_2CO_3 o trietilamina o 4-dimetilamino-piridina o diisopropilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquil C_{1-6}-OH, por reacción con W-alquil C_{1-6}-O-$Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, también se pueden convertir en compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa etilo sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, por reacción con alquil C_{1-6}-vinilsulfona, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o por reacción con alquil C_{1-6}-2-bromoetilsulfona en presencia

de un agente de desprotonación apropiado, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dimetiformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa $-CH_2-CHOH-CH_2-$  , por reacción con  en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en donde  representa un anillo que contiene nitrógeno adecuado dentro de la definición de R^6.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 en donde R^6 está sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 en donde R^9 está sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el R^6 o R^9 no está sustituido, por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo, alcohol isopropílico. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 en donde R^6 es una porción de anillo que

comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con $-CH_2-OH$ o en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 en donde R^9 es una porción de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con $-CH_2-OH$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el R^6 o R^9 no está sustituido, por reacción con hidróxido de sodio, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, en donde R^6 o R^9 no está sustituido, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^6 o R^9 está sustituido con alquilo C_{1-6}, por reacción con W-alquilo C_{1-6} en donde W es como se definió con anterioridad, en presencia de una base apropiada tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan hidroxialquilo C_{1-6}, se pueden convertir en el correspondiente compuesto de carbonilo, por reacción con peryodinano de Dess-Martin, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, en donde R^6 o R^9 está

sustituido con alquil C_{1-6}-halo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^6 o R^9 está sustituido con alquil C_{1-6}-CN, por reacción con cianuro de sodio, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, agua o un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, en donde R^6 no está sustituido o en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 en donde R^9 no está sustituido, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^6 o R^9 está sustituido con $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, por reacción con formaldehído o acetona y $NaBH_3CN$, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo, metanol.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 contiene un sustituyente de R^6 sustituido con OH o en donde R^3 contiene un sustituyente de R^9 sustituido con OH, se puede convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el sustituyente de R^6 o R^9 está sustituido con alquil C_{1-6}-oxi, por reacción con W-alquilo C_{1-6}, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 contiene un sustituyente de R^6 sustituido con alquil C_{1-6}-oxi

o en donde R^3 contiene un sustituyente de R^9 sustituido con alquil C_{1-6}-oxi, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el sustituyente de R^6 o R^9 está sustituido con -OH por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 contiene un sustituyente de R^6 sustituido con halo o en donde R^3 contiene un sustituyente de R^9 sustituido con halo se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el sustituyente de R^6 o R^9 está sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ por reacción con $NHR^{14}R^{15}$ en un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, 1-metil-pirrolidinona.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con COOH, por reacción con LiOH en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con COOH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NH_2$ o $-C(=O)-NHCH_3$ o $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, por reacción con $NH(Si(CH_3)_3)_2$ o $MeNH_3^+Cl^-$ o $NHR^{10}R^{11}$ en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados tales como, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-

hidroxibenzotriazol, una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con 2-imidazolilo, por reacción bajo N_2 con etilendiamina y trimetilaluminio en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tolueno y heptano. Este compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con 2-imidazolilo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NH-(CH_2)_2-NH_2$ por reacción con hidróxido de sodio. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con COOH, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ por reacción con dimetilhidroxilamina, en presencia de carbonildiimidazol y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con  , se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con 2 OH, por reacción con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido

trifluoroacético y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano o agua. Estos compuestos de la fórmula (I),

en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con  , también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con OH y $NR^{10}R^{11}$, por reacción con $NH_2R^{10}R^{11}$ opcionalmente en forma salina, tales como, por ejemplo, $NHR^{10}R^{11+}Cl^-$, opcionalmente en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o Na_2CO_3 o trietilamina o KI y en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo, 1-butanol o etanol.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-3} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C1-3 sustituido con $-C(CH3)_2-OH$, por reacción con yodometano y Mg en polvo, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-5} sustituido con -C(=O)-O-alquilo C_{1-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -OH, por reacción con $LiAlH_4$ en un solvente apropiado, tales como, por

ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-5} sustituido con -OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-5} sustituido con -O-C(=O)-alquilo C_{1-6} por reacción con Cl-C(=O)-alquilo C_{1-6} en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

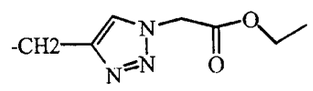
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa $-CH_2-CH=CH_2$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa $-CH_2-CHOH-CH_2-OH$, por reacción con permanganato de potasio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetona o agua.

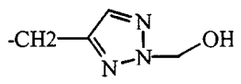
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -C(=O)-alquilo C_{1-4}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -C(alquil C_{1-4})=N-OH, por reacción con hidroxilamina, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, piridina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-C(=O)-R^6$ o con -NH-

C(=O)-alquilo C_{1-6} o con -NH-C(=O)-polihidroxialquilo C_{1-6} o con -NH-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6} o con -NH-C(=O)-polihidroxipolihaloalquilo C_{1-6}, por reacción con el correspondiente análogo de COOH, por ejemplo, R^6-COOH o CF_3-$C(CH_3)(OH)$-COOH y similares, en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados tales como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propil)carbodiimida opcionalmente en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH-C(=O)-CF_3, por reacción con anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con -NH-polihaloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, -NH-CH_2-CH_2-F, por reacción con polihaloalquil C_{1-6}-W, con W tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, yodo-2-fluoroetano, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dioxano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con tetrazolilo por reacción con azida de sodio y $NH_4^+Cl^-$ en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa -CH2-C≡CH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa  , por reacción con azidoacetato de sodio en presencia de CuI y una base apropiada, tales como, por ejemplo, diisopropilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa -CH2-C≡CH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa  por reacción con azida de sodio y formaldehído, en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, $CuSO_4$ y ascorbato de sodio L, un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido acético y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dioxano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3

representan alquinilo C_{2-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, por reacción con $W-R^9$ en donde W es como se definió con anterioridad, en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un cocatalizador apropiado tales como, CuI, una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 comprende R^9 sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 comprende R^9 sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ por reacción con $NHR^{14}R^{15}$ en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 comprende alquinilo C_{2-6}, se pueden hidrogenar en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 comprende alquilo C_{2-6} en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, paladio sobre carbón y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de etilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 comprende alquinilo C_{2-6}, se pueden hidrogenar en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 comprende alquenilo C_{2-6} en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por

ejemplo, catalizador de Lindlar y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de etilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(Oalquilo\ C_{1-6})_2$ se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ por reacción con bromotrimetilsilano en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde el sustituyente de R^9 está sustituido con =O, se pueden convertir en el correspondiente sustituyente de R^9 reducido por reacción con un agente de reducción apropiado, tales como, por ejemplo, $LiAlH_4$ en un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 comprende $-NHR^{10}$ se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 comprende $-NR^{10}-(C=O)-$opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, por reacción con el correspondiente W-(C=O)-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, en donde W representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3

representa alquilo C_{1-6} sustituido con NR^{10}(bencilo) se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NHR^{10}, por reacción con 1-cloroetilcloroformiato en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa piperidina no sustituida, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa 1-metil-piperidina, por reacción con yodometano en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, por reacción con opcionalmente sustituido alquil C_{1-6}-W, en donde W representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa halo, por ejemplo, bromo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 representa ciano, por reacción con cianuro de zinc, en presencia de un

catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$ y un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Este sustituyente de R^2 que es ciano se puede convertir en $-CH_2-NH_2$ por hidrogenación en presencia de NH_3 y níquel.

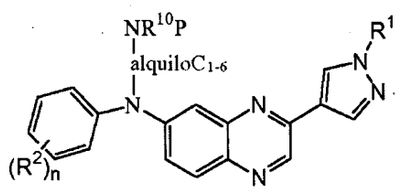
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa $-OCH_3$ se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 representa -OH por reacción con tribromuro de boro en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa -OH, se pueden convertir en a compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa $-OCH_3$ por reacción con metilyodo en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 representa $-CHOH-CF_3$ por reacción con trifluoroacetaldehído metilhemicetal.

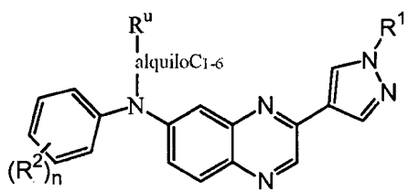
Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente, que comprende:

(i) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXX), en donde P representa un grupo protector apropiado, tales como, por ejemplo, un grupo butiloxicarbonilo (-$CO_2C(CH_3)_3$) en presencia de un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético;



(XXX) o

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



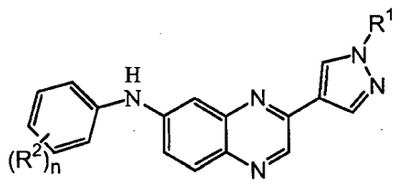
(IX) : R^u es -O-$(S=O)_2$-CH_3

(IX') : R^u es Cl

o una forma protegida del mismo, con una amina apropiadamente sustituida o uno derivado reactivo del mismo,  , tales como, por ejemplo, $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) o (XXI) por ejemplo, en un recipiente sellado, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y/o en presencia o ausencia de un solvente tales como, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N,N-

dimetilacetamida; o

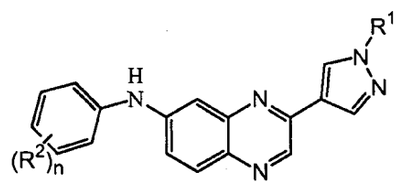
(iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

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

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

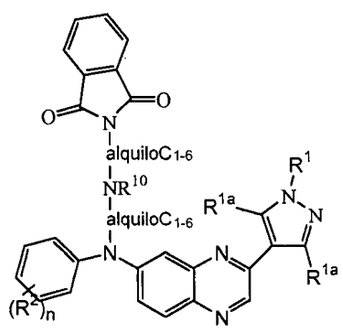


(VI)

o una forma protegida del mismo, con un compuesto de la fórmula W_6-alquil C_{1-6}-NHR^{10} en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo y similares u $-O-S(=O)_2-CH_3$, en presencia de

una base apropiada, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;

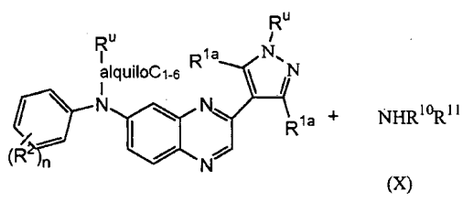
(v) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

con hidrazina en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol;

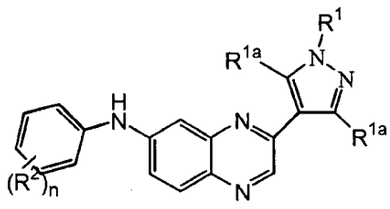
(vi) la reacción de un compuesto de la fórmula (IX-1), en donde R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$,



(IX-1)

con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, acetonitrilo;

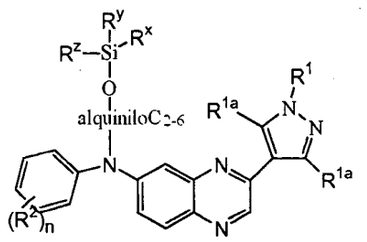
(vii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con un intermediario de la fórmula W_{11}-R^{3b} en donde R^{3b} representa alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro u $-O-S(=O)_2-CH_3$, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida;

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

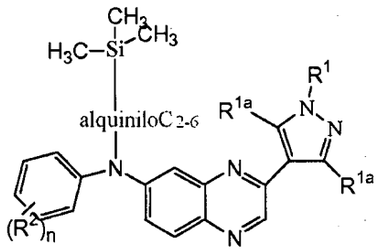


(VIII')

con un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

(viii) desprotección de un compuesto de la

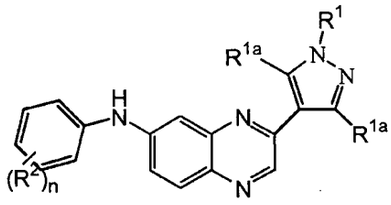
fórmula (XXXXII)



(XXXXII)

en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

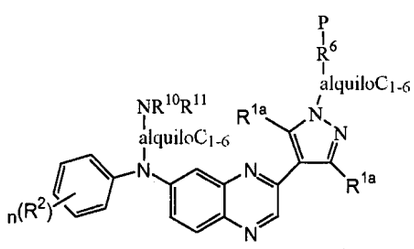
(ix) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

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

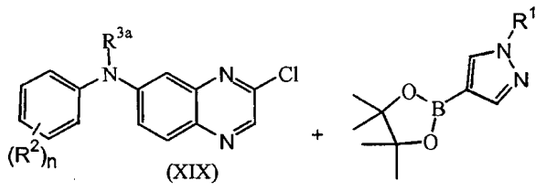
(x) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXXXI)



(XXXXI)

en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

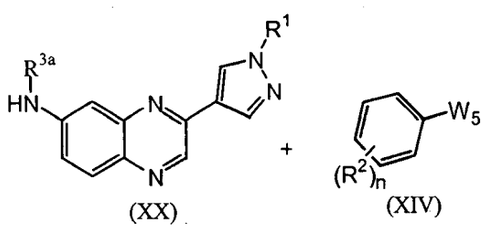
(xi) la reacción de un compuesto de la fórmula (XIX) con un compuesto de la fórmula (III)



(XIX) (III)

en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenil)fosfina paladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenciliden)acetona dipaladio (0)), un ligando apropiado, tales como, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base apropiada, tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 o K_3PO_4 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter o dioxano o agua;

(xii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XX), en donde R^{3a} representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, con un compuesto de la fórmula (XIV)

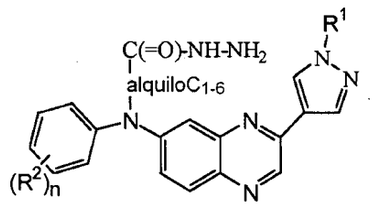


(XX) (XIV)

en presencia de un catalizador apropiado, tales

como, por ejemplo, acetato de paladio (II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)), un ligando apropiado tales como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], una base apropiada, tales como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter;

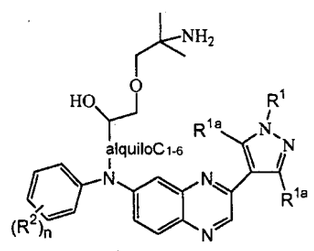
(xiii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXI)



(XXXI)

con W_8-CN, en donde W_8 representa un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, $NaHCO_3$ y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, agua o dioxano;

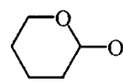
(xiv) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXV)

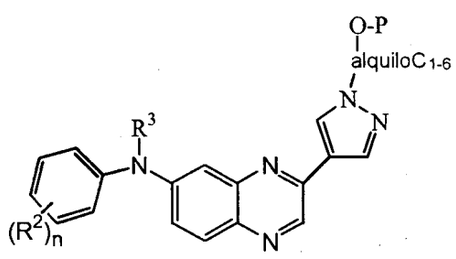


(XXXV)

con una base apropiada, tales como, por ejemplo,

N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, en presencia de un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol;

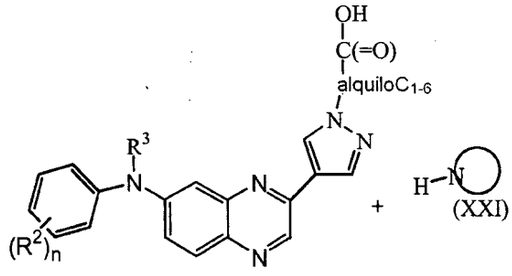
(xv) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXVI), en donde P representa un grupo protector apropiado tales como, por ejemplo, $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o  ,



(XXVI)

en presencia de un ácido apropiado, tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético o un agente de desililación apropiado, tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado, tales como, un alcohol, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano;

(xvi) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIX) con un compuesto de la fórmula (XXI)

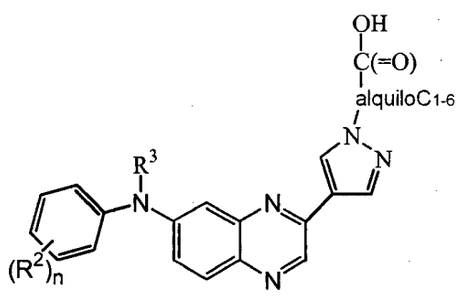


(XXIX)

en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados tales como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl;

(xvii) la reacción de un compuesto de la fórmula

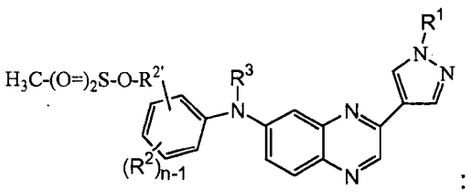
(XXIX)



(XXIX)

con NHR^4R^5 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados tales como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y una base apropiada, tales como, trietilamina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, diclorometano;

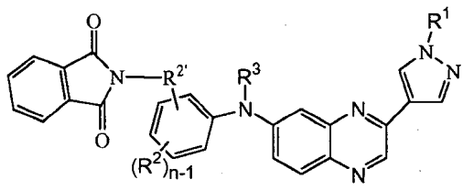
(xviii) reacción del siguiente compuesto



:

con NHR^7R^8 en presencia de una base apropiada, tales como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

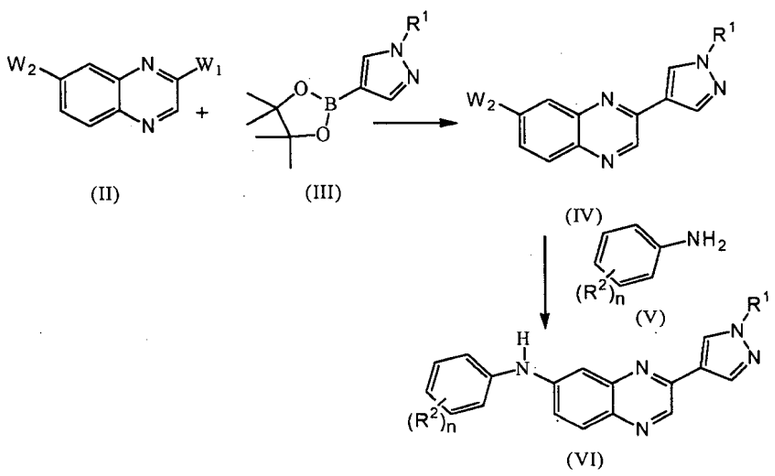
(xviii) desprotección del siguiente compuesto



en presencia de monohidrato de hidrazina y un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol;

en donde R^1, R^{1a}, R^2, R^{10} y n son tal como se definen en la presente; y opcionalmente después, conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

Otra modalidad es un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula (VI) en donde:



1) un compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (III) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de

paladio (II), una base apropiada, tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, trifenilfosfina y un solvente apropiado o mezcla de solventes, tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter y agua; en donde W_1 y W_2, representan cada uno, de modo independiente, un grupo saliente apropiado, tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro o bromo;

y luego

2) un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (V) en presencia de un catalizador apropiado, tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada, tales como, terc-butóxido de sodio o Cs_2CO_3, un ligando apropiado, tales como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] y un solvente apropiado o mezcla de solventes, tales como, por ejemplo, dioxano o etilenglicoldimetiléter y agua;

en donde opcionalmente el intermediario de la fórmula (II), en donde W_1 es cloro y W_2 is bromo se prepara haciendo reaccionar 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona con oxicloruro de fósforo o, de modo alternativo, con cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida en un solvente apropiado, tales como, por ejemplo, tolueno;

o viceversa, en donde un compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula

(V) primero y luego se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (III) usando los métodos descritos con anterioridad.

En otra modalidad, la invención proporciona un nuevo intermediario. En una modalidad, la invención proporciona un nuevo intermediario de la fórmula (II)-(XXXI). En otra modalidad, la invención proporciona un nuevo intermediario de la fórmula (VI) o de la fórmula (IX). En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I-a)-(I-i).

Sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de las mismas

En esta sección, así como en todas las otras secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los otros subgrupos, preferencias, modalidades y ejemplos de los mismos tal como se define en la presente.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, tal como se trata más abajo; con preferencia, las formas iónicas o sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y con mayor

preferencia, las formas iónicas o sales o tautómeros o solvatos o formas protegidas de los mismos, even con mayor preferencia las sales o tautómeros o solvatos de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales por adición de ácidos o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como, sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas salinas de los compuestos. Se apreciará que las referencias a "derivados" incluyan referencia a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

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

Las formas salinas de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables

y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se tratan en Berge *et al.* (1977) "Pharmaceuticalli Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como las formas intermediarias que se pueden convertir luego en sales farmacéuticamente aceptables. Estas formas salinas farmacéuticamente no aceptables que pueden ser de utilidad, por ejemplo, en la purificación o la separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto principal que contiene una porción básica o ácida por medio de métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002. En general, estas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de te dos; en general, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o disales según el pKa del ácido del que se forma la sal.

Las sales por adición de ácidos se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales por adición de ácidos incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencensulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónio, (+)-(1*S*)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etan-1,2-disulfónico, etansulfónico, 2-hidroxietansulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metansulfónico, naftalensulfónico (por ejemplo, naftalen-2-sulfónico), naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, toluensulfónico (por ejemplo, *p*-toluensulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y

resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácido acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencensulfónico, toluensulfónico, metansulfónico (mesilato), etansulfónico, naftalensulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales por adición de ácido incluye sales formadas a partir de ácido acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-Láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metansulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-COO^-$), luego una sal se puede formar con un catión apropiado. Los ejemplos de cationes inorgánicos apropiados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino tales como, Na^+ y K^+, cationes de metal alcalinotérreos tales como, Ca^{2+} y Mg^{2+} y otros cationes tales como, Al^{3+}. Los ejemplos de cationes orgánicos apropiados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+).

Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos apropiados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina,

diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como, lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amino, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, por reacción con un agente de alquilación de acuerdo con métodos bien conocidos por un experto en la técnica. Estos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) que contiene una función amino también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amino también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amino, uno o varios más que un átomo de nitrógeno se pueden oxidar para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la correspondiente amina con un agente oxidante tales como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience. Más en particular, los N-óxidos se pueden preparar por medio del procedimiento de L. W. Deady

(*Syn. Comm.* (1977), **7**, 509-514) en el cual el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Tal como se usa en la presente, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o varias moléculas de solventes. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o varias moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende incluir tanto solvatos en fase de solución o aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

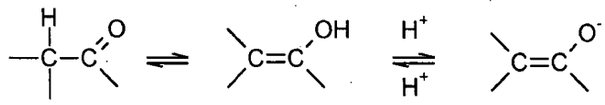
Los solvatos son bien conocidos en la química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo,

su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y forman parte a menudo de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la técnica puede determinar por medio de técnicas estándar y de larga data si un hidrato u otro solvato se formó por condiciones de aislamiento o condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto dado. Los ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétricos (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), cristalografía por rayos X (por ejemplo, cristalografía por rayos C de cristal único o difracción de polvos por rayos X) y RMN en estado sólido (SS-RMN, también conocido como Magic Angle Spinning RMN o MAS-RMN). Estas técnicas son parte de las herramientas analíticas estándar del químico versado como RMN, IR, HPLC y MS. De modo alternativo, el experto puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del solvente requerido para el solvato en particular. Según esto, los métodos estándar descritos con anterioridad se pueden usar para establecer si se formaron los solvatos. También están comprendidos por la fórmula (I) los complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas o complejos con metales) de los compuestos.

Por otra parte, los compuestos de la presente

invención pueden tener una o varias formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y como tales pretenden estar incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una cantidad de diferentes formas geométricas y tautoméricas y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y sólo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están comprendidas, sin embargo, por la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/endiaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol y nitro/aci-nitro.



ceto enol enolato

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o varios centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales

o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera otra cosa. Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros *d y l*) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª. Edición, John Wilei & Sons, New York, 1992, páginas 109-114 y ver también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **5**, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar por medio de una cantidad de técnicas incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre soporte quiral) y estas técnicas son bien conocidas por el experto en el arte. Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y ácido (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la te base libre.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas respecto del

otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) con uno o varios centros quirales, en donde al menos el 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una modalidad general, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todos) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como un isómero óptico individual (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o varias sustituciones isotópicas y una referencia a un elemento particular incluyen dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^{1}H, ^{2}H (D) y ^{3}H (T). De modo similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una modalidad de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Estos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra modalidad, sin

embargo, el compuesto puede contener uno o varios radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser de utilidad en un contexto diagnóstico.

Los ésteres tales como, ésteres de ácido carboxílico y ésteres de aciloxi de los compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están comprendidos por la fórmula (I). En una modalidad de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra modalidad de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-C(=O)OR$, en donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo heterociclilo o un grupo arilo C_{5-20}, con preferencia un grupo alquilo C_{1-6}. Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero sin limitación, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$ y $-C(=O)OPh$. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-OC(=O)R$, en donde R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7}, un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20}, con preferencia un grupo alquilo C_{1-7}. Loe ejemplos particulares

de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$ y $-OC(=O)CH_2Ph$.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte in *vivo* en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se cliva para obtener el fármaco activo. Estos ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto principal, de ser apropiado, con protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto principal, seguido de desprotección, si se requiere.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la fórmula $-C(=O)OR$ en donde R es: alquilo C_{1-6} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquilo C_{1-6} [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquilo C_{1-7} [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo;

ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietil]. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para obtener el compuesto activo o un compuesto que, después de otra reacción química, da como resultado el compuesto activo (por ejemplo, como en terapia de profármaco de enzima dirigida al antígeno (por us siglas en inglés ADEPT), terapia de profármaco de enzima dirigida al gen (por sus siglas en inglés GDEPT) y terapia de profármaco de enzima dirigida al ligando (por sus siglas en inglés LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Proteínas tirosina cinasa (PTK)

Los compuestos de la invención descritos en la presente inhiben o modulan la actividad de determinadas tirosina cinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, de estados o condiciones de enfermedad mediadas por aquellas tirosina cinasas, en particular el FGFR.

FGFR

La familia del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), de los

receptores de proteína tirosina cinasa (PTK, por sus siglas en inglés) regula un variado conjunto de funciones fisiológicas que incluyen la mitogénesis, curación de heridas, diferenciación, angiogénesis y crecimiento de células. Tanto el crecimiento normal como maligno de las células así como su proliferación son afectados por cambios en la concentración local de FGF, que son moléculas de señalización extracelulares que actúan como factores tanto autocrinos como también paracrinos. La señalización de FGF autocrino puede ser en particular importante en la progresión de cánceres dependientes de hormonas esteroides hacia un estado independiente de hormonas. Los FGF y sus receptores se expresan con niveles crecientes en diversos tejidos y cepas de células, y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Por otra parte, una cantidad de oncógenos son homólogos de genes que codifican receptores del factor del crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en el cáncer pancreático humano (Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al. Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)).

Los dos elementos prototípicos son el factor de crecimiento para fibroblastos ácidos (aFGF o FGF1) y el factor básico del crecimiento de fibroblastos (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, al menos veinte elementos distintos de la

familia FGF han sido identificados. La respuesta celular a los FGFs se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor del crecimiento de los fibroblastos de proteína tirosina cinasa transmembrana de alta afinidad (FGFR) numerados de 1 a 4 (FGFR1 a FGFR4).

La interrupción de la trayectoria FGFR1 debería afectar a la proliferación de células tumorales dado que esta cinasa se activa en muchos tipos de tumores, además de la proliferación de células endoteliales. La sobreexpresión y la activación de FGFR1 en la vasculatura asociada con los tumores han sugerido un papel de estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

Un estudio reciente ha demostrado una relación entre el término de FGFR1 y el carácter tumorigénico en los carcinomas lobulares clásicos (CLC, por sus siglas en inglés). Los CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen del término de p53 y de her2, y al mismo tiempo conservan el término del receptor de estrógeno. Se comprobó una amplificación de gen de 8p12-p11.2 en aproximadamente el 50% de los casos de CLC, y se comprobó que esto estaba vinculado con un incremento en el término de FGFR1. Los estudios preliminares con siARN contra FGFR1, o un inhibidor de pequeña molécula del receptor, mostraron que las cepas de células que albergan esta amplificación son en particular sensibles a la inhibición de esta trayectoria de

señalización. El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejidos blandos pediátrica más común y resulta probablemente de la proliferación y diferenciación anormales durante la miogénesis esquelética. El FGFR1 está sobreexpresado en los tumores de rabdomiosarcoma primarios, y está asociado con la hipometilación de una isla 5' CpG y con el término anormal de los genes AKT1, NOG, y BMP4.

El receptor 2 del factor del crecimiento de los fibroblastos tiene una elevada afinidad para los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como para los ligandos del factor de crecimiento queratinocíticos. El receptor 2 del factor del crecimiento de los fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y diferenciación de los FGF. Las mutaciones en el receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos, que conduce a alteraciones funcionales complejas, demostraron inducir una osificación anormal de las suturas craneanas (craneosinostosis), lo que implica un rol importante de la señalización de FGFR en la formación ósea intramembrana. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por una osificación prematura de las suturas craneanas, la mayoría de los casos están asociados con alteraciones puntuales que generan una ganancia de función en el receptor 1 del factor del crecimiento de los fibroblastos. Además, la detección sistemática en pacientes con

craneosinostosis sindrómicas indica que una cantidad de mutaciones de *FGFR2* recurrentes explica formas severas del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Varias anormalidades en el desarrollo esquelético humano, que incluyen Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata, y Pfeiffer, están asociadas con la ocurrencia de mutaciones en el receptor 2 del factor del crecimiento de los fibroblastos. La mayoría, o la totalidad de los casos del síndrome de Pfeiffer (PS, por sus siglas en inglés) también son causados por la mutación de novo del gen del receptor 2 del factor del crecimiento de los fibroblastos, y se ha comprobado recientemente que las mutaciones en el receptor 2 del factor del crecimiento de los fibroblastos quiebran una de las reglas principales que gobiernan el carácter específico de los ligandos. A saber, dos formas de desdoblamiento mutantes del receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de ligarse a, y de ser activados por, ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de carácter específico de ligando conduce a una señalización aberrante, y sugiere que los diversos fenotipos de estos síndromes de enfermedad resultan de la activación, dependiente del ligando ectópico, del receptor 2 del factor del crecimiento de los

fibroblastos.

Las aberraciones genéticas del receptor tirosina FGFR cinasa 3 tales como las translocaciones cromosómicas o mutaciones de punto resultan en receptores FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos. Tales anormalidades están asociados a un subconjunto o múltiples mielomas y de carcinomas de vejiga, hepatocelulares, o de células escamosas orales y cervicales. Por lo tanto, los inhibidores de FGFR3 serian útiles en el tratamiento de múltiples carcinomas de mieloma, de vejiga y cervicales. El FGFR3 también se sobreexpresa en el cáncer de vejiga, en particular en el cáncer de vejiga invasivo. El FGFR3 es frecuentemente activado por mutación en el carcinoma urotelial (UC, por sus siglas en inglés). Se ha asociado una expresión acrecentada con la mutación (el 85% de los tumores mutantes mostró una expresión de elevado nivel), pero también el 42 % de tumores sin mutación detectable mostraron una sobreexpresión, inclusive muchos tumores que invaden los músculos.

Se ha asociado la sobreexpresión de FGFR4 con una pobre prognosis en ambos carcinomas, de próstata y de tiroides. Además de un polimorfismo de cepa germinal (Gly388Arg), está asociado con una mayor incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, se ha descubierto que una forma truncada de FGFR4

(que incluye el dominio de las cinasas) se halla presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no se halla presente en el tejido normal. Se ha observado la sobreexpresión de FGFR4 en los tumores de hígado, colon y pulmón. Se ha involucrado el FGFR4 en el cáncer colorrectal y de hígado, donde el término de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada.

Las condiciones fibróticas son un problema médico serio y resultan de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto tiene lugar en muchas enfermedades, que incluyen la cirrosis de hígado, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como en el proceso natural de la curación de las heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se entienden por completo, pero se cree que son el resultado de las acciones de diversas citoquinas (las que incluyen el factor de la necrosis de los tejidos (TNF, por sus siglas en inglés), los factores del crecimiento de los fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y el factor beta del crecimiento de transformación (TGFβ, por sus siglas en inglés), que interviene en la proliferación de los fibroblastos y en la deposición de proteínas de matriz extracelular (lo que incluye colágeno y fibronectina. Esto tiene como resultado la alteración de la estructura y función

de los tejidos, y la subsiguiente patología.

Una cantidad de estudios preclínicos ha demostrado la regulación ascendente de los factores del crecimiento de los fibroblastos en los modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que el TGFβ1 y PDGF intervienen en el proceso fibrogénico, y otros trabajos publicados sugieren que la elevación de FGF y el consiguiente incremento de la proliferación de fibroblastos, pueden ser una respuesta a una elevada TGFβ1. El potencial beneficio terapéutico de apuntar al mecanismo fibrótico en condiciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés) ha sido sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidone. La fibrosis pulmonar idiopática (que también lleva la designación de alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva que involucra una cicatrización de los pulmones. Gradualmente los sacos de aire de los pulmones se van reemplazando con tejido fibrótico, que se hace más espeso, lo que causa una pérdida irreversible de la capacidad del tejido de transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la condición incluyen falta de aliento, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y perdida de apetito con rápida pérdida de peso corporal. La condición es sumamente sería, y tiene una mortalidad de aproximadamente el 50% después de 5 años.

Como tales, los compuestos que inhiben FGFR serán

útiles para proporcionar un medio para impedir el crecimiento o la inducción de la apoptosis en los tumores, en particular por el hecho de inhibir la angiogénesis. Por lo tanto se anticipa que los compuestos demostraran ser útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos proliferantes tales como los cánceres. Los tumores particulares con mutantes activantes de tirosina cinasas receptoras o la regulación ascendente de tirosina cinasas receptoras pueden ser sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activantes de cualquiera de las isoformas de los RTKs específicos expuestos en la presente, también pueden encontrar que un tratamiento con inhibidores RTK es en particular beneficioso.

Factor del crecimiento endotelial vascular (por sus siglasn in inglés VEGFR)

Las enfermedades proliferantes crónicas están frecuentemente acompañadas de una angiogénesis profunda, que puede contribuir o mantener a mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de los tejidos debido a la proliferación invasiva de vasos sanguíneos.

Por lo general se utiliza la angiogénesis para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o reemplazados, o la neovascularización. Se trata de un proceso necesario y fisiológicamente normal mediante el que se

establece la vasculatura en el embrión. Por lo general, la angiogénesis no se produce en los tejidos adultos normales, salvo excepciones tales como los sitios de ovulación, menstruación y curación de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por una angiogénesis persistente y regulada ascendentemente. Por ejemplo, en la artritis, los vasos sanguíneos capilares nuevos invaden la articulación y destruyen el cartílago. En la diabetes (y en muchas enfermedades diferentes de los ojos), los tejidos nuevos invaden la mácula o retina u otras estructuras oculares, y pueden ocasionar ceguera. El proceso de la aterosclerosis se ha relacionado con la angiogénesis. Se ha comprobado que el crecimiento de los tumores y las metástasis dependen de la angiogénesis.

El reconocimiento de la angiogénesis en enfermedades importantes está acompañado por investigaciones para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Por lo general estos inhibidores se clasifican en respuesta a objetivos discretos en la cascada de angiogénesis, tales como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; la síntesis y liberación de enzimas de degradación; la migración de células endoteliales; la proliferación de células endoteliales; y la formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis tiene lugar en muchas etapas y se están efectuando tentativas

para descubrir y desarrollar compuestos que funcionen de manera de bloquear la angiogénesis en muchas diversas etapas.

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

El factor del crecimiento vascular endotelial (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. También se ha relacionado el VEGF con una angiogénesis inadecuada. Los VEGFR(s) son proteína tirosina cinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de radicales tirosina específicas en proteínas que intervienen en la función de las células, por lo que regulan el crecimiento de las células, y supervivencia y diferenciación.

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores intervienen en la angiogénesis y participan en la transducción de las señales. Es de particular interés el VEGFR-2, que es un PTK de receptor transmembrana expresado primariamente en las células endoteliales. La activación de VEGFR-2 by VEGF es una etapa crítica en la trayectoria de transducción de las señales que da inicio a la angiogénesis de los tumores. La expresión de VEGF puede ser constitutiva con respecto a las células tumorales y también puede

regularse ascendentemente en respuesta a determinados estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, en donde el término de VEGF es regulada ascendentemente tanto en las células de tumor como en las células huésped asociadas. El ligando VEGF activa el VEGFR-2 por el hecho de ligarse con su sitio de ligando de VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización de receptor de los VEGFR y a la autofosforilación de los radicales tirosina en el dominio de cinasa intracelular de VEGFR- 2. El dominio de cinasa opera de manera de transferir un fosfato desde ATP a los radicales tirosina, con lo que se proporcionan sitios de ligando para las proteínas de señalización de VEGFR-2, lo que en última instancia conduce a la iniciación de la angiogénesis.

La inhibición del sitio de ligando del dominio de las cinasas de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de los radicales tirosina y serviría para anular la iniciación de la angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico de formación de nuevos vasos sanguíneos mediado por diversas citoquinas que reciben la denominación de factores angiogénicos. Si bien su rol potencialmente pato fisiológico ha sido ampliamente estudiado durante más de tres décadas, el acrecentamiento de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y en otros trastornos hematológicos malignos ha sido reconocido más recientemente.

Se ha documentado un nivel incrementado de angiogénesis mediante diversos métodos experimentales en pacientes tanto de medula ósea como de nodos linfáticos con CLL. Si bien el rol de la angiogénesis en la pato fisiología de esta enfermedad todavía no está complejamente claro, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos desempeñan un papel en el avance de la enfermedad. Los marcadores biológicos de la angiogénesis también mostraron ser importantes en la prognosis de CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemias tales como CLL.

Para que una masa tumoral adquiera un tamaño superior a un tamaño critico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que apuntar a la vasculatura de un tumor limitaría la expansión del tumor y sería una terapia útil contra el cáncer. Las observaciones efectuadas en el crecimiento de los tumores han indicado que pueden persistir pequeñas masas tumorales en un tejido sin ninguna vasculatura específica para el tumor. La detención del crecimiento de los tumores no vascularizados ha sido atribuida a los efectos de hipoxia en el centro del tumor. En tiempos más recientes se ha identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos, lo que ha conducido al concepto de "conmutación angiogénica", que es un proceso en el cual la alteración de la relación normal entre

los estímulos angiogénicos y los inhibidores en una masa tumoral permite una vascularización autónoma. La conmutación angiogénica parece estar gobernada por las mismas alteraciones genéticas que impulsan la conversión maligna: la activación de oncógenos y la pérdida de genes supresores de los tumores. Varios factores del crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Los más destacados entre los mismos son el VEGF (vascular endothelial growth factor, factor del crecimiento endotelial vascular), el bFGF (factor básico del crecimiento de los fibroblastos (bFGF), y la angiogenina. Las proteínas tales como la trombospondina (Tsp-1), angiostatina, y endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 destruye marcadamente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente, y el crecimiento tumoral inicial en un modelo ratón. En los tumores de etapa tardía, emergió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores presentan una regresión durante el tratamiento después de un periodo inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo por VEGF implica una reactivación de la angiogénesis del tumor, independientemente del VEGF y asociada con la inducción, mediada por FGF, lo que incluye elementos de la familia de los FGF. Estas otras señales, proangiogénicas, intervienen funcionalmente en la revascularización y el nuevo

crecimiento de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo por FGF perjudica la progresión frente a la inhibición de VEGF.

Existe una evidencia de la normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de receptor tirosina cinasa pan-VEGF, el AZD2171, en un estudio de dos fases. La determinación por MRI de la normalización de los vasos, en combinación con biomarcadores circulantes, proporciona un medio efectivo para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de una proliferación incontrolada de células. El crecimiento de las células es controlado por un delicado equilibrio entre factores que promueven el crecimiento y factores que inhiben el crecimiento. En el tejido normal la producción y actividad de estos factores tiene como resultado células diferenciadas que crecen de manera controlada y regulada y que mantienen la integridad y funcionamiento normales del órgano. La célula maligna ha eludido este control; el equilibrio natural ha sido perturbado (a través de varios mecanismos) y tiene lugar un crecimiento no regulado de células aberrantes. Un factor de crecimiento importante en el crecimiento de los tumores es el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (por sus siglas en inglés PDGF) que comprende una familia de factores

de crecimiento de péptidos que señalan a través de receptores de tirosina cinasa de superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares que incluyen crecimiento, proliferación, y diferenciación.

Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores cinasa de FGFR con un perfil de selectividad diferenciado proporciona una nueva oportunidad para utilizar estos agentes apuntados en subgrupos de pacientes cuya enfermedad está impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que presentan una reducida acción inhibidora sobre cinasas adicionales, en particular VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto lateral o perfil de toxicidad diferenciados, y como tales permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2 este efecto hipertensivo presenta frecuentemente un efecto limitador sobre la dosis aplicable, puede ser contraindicado en determinadas poblaciones de pacientes y requiere un manejo clínico.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, tienen una actividad inhibidora o moduladora sobre el receptor del factor del crecimiento de los

fibroblastos (FGFR) y/o un actividad inhibidora o moduladora sobre el receptor del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y/o una actividad inhibidora o moduladora sobre el receptor del factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), y serán útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades o condiciones descritas en la presente. Además los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, serán útiles para prevenir o tratar las enfermedades o condiciones mediadas por las cinasas. Dentro de sus alcances, las referencias a la prevención o prevención o tratamiento de un estado de enfermedad o condición tales como cáncer incluyen el alivio o reducción de la incidencia del cáncer.

Tal como se lo utiliza en la presente, el término "modulación" aplicado a la actividad de una cinasa, tiene por objeto definir un cambio en el nivel de la actividad biológica de la proteína cinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que tienen como efecto un incremento o disminución en la actividad de la proteína cinasa relevante. En este ultimo caso, la modulación puede describirse como una "inhibición". La modulación puede presentarse directa o indirectamente, puede ser mediada por cualquier mecanismo y en cualquier nivel fisiológico, que incluyen por ejemplo a nivel de el término de genes (que incluyen por ejemplo la transcripción, translación y/o

modificación postranslational), al nivel de el término de genes que codifican elementos reguladores que actúan directamente o indirectamente sobre los niveles de actividad de cinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada/suprimida o la sobre o subexpresión de una cinasa, lo que incluye la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y/o una expresión incrementada o disminuida por un efecto transcripcional, así como una actividad hiper- (o hipo-) y la (des)activación de la(s) protein cinasa(s) (lo que incluye la (des)activación) por una o más mutaciones. Los términos (s) "modulado/a/os/as", "que modula(n)" y "modula(n)" han de interpretarse de manera acorde.

Tal como se la utiliza en la presente, el término "mediado" utilizado por ejemplo en conjunción con una cinasa como se describe en la presente (y aplicada por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene por objeto operar de manera tal que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos y intervenciones a los cuales se aplica el término son aquellos en los que la cinasa desempeña un rol biológico. El rol biológico desempeñado por una cinasa puede ser directo o indirecto, y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o

condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, no es necesario que la actividad de la cinasa (en particular los niveles aberrantes de la actividad de la cinasa, por ejemplo una sobreexpresión de cinasa) sea la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: en cambio, se considera que las enfermedades, estados o condiciones mediadas por cinasa tengan etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la cinasa en cuentón solo interviene parcialmente. En aquellos casos en que el término se aplica a un tratamiento, prevención o intervención, el rol desempeñado por la cinasa puede ser directo o indirecto, y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, prevención o resultado de la intervención. Por lo tanto, una enfermedad, estado o condición mediados por una cinasa incluyen el desarrollo de una resistencia contra cualquier fármaco o tratamiento particular contra el cáncer.

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Más en particular, los compuestos de las fórmulas (I) y los subgrupos de los mismos son inhibidores de FGFRs. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen una actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular contra FGFRs seleccionados entre GFR1, FGFR2 y FGFR3; o en particular los compuestos de la fórmula (I) y los

subgrupos de los mismos son inhibidores de FGFR4.

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados entre FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC_{50} inferiores a 0.1 μM.

Los compuestos de la invención también tienen una actividad contra VEGFR.

Por otra parte, muchos de los compuestos de la invención presenta una selectividad para los FGFR 1, 2 y/o 3 y/o 4 a diferencia de VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR, y tales compuestos representan una modalidad preferida de la invención. En particular, los compuestos presentan una selectividad con respecto a VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} con respecto a FGFR1, 2 y/o 3 y/o 4 que son de entre un décimo y un centésimo del IC_{50} contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En modalidades particulares preferidas los compuestos de la invención tienen una actividad de por lo menos 10 veces contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, mayor que el VEGFR2. Es más preferible que los compuestos de la invención tengan una actividad de por lo menos 100 veces contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 mayor que contra VEGFR2. Esto puede determinarse mediante los métodos descritos en la presente.

Como consecuencia de su actividad para modular o inhibir las FGFR y/o VEGFR cinasas, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el desarrollo o para inducir la apoptosis de neoplasias, en particular por el hecho de inhibir la angiogénesis. Por ello se prevé que los compuestos demostrarán ser útiles para tratar o prevenir los trastornos proliferativos tales como los cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales hay un trastorno de proliferación, apóptosis o diferenciación.

En tumores particulares con mutantes activantes de VEGFR o regulación ascendente de VEGFR, los pacientes con elevados niveles de suero lactato deshidrogenasa pueden ser en particular sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes activantes de cualquiera de las isoformas de los RTKs específicos expuestos en la presente también encontraran que un tratamiento con los compuestos de la invención es en particular beneficioso. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda en las cuales el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Asimismo, los tumores particulares con mutantes activantes o regulación ascendente o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 puede ser en particular sensibles a los compuestos de la invención y por lo tanto los pacientes mencionados arriba con tales tumores

particulares también pueden encontrar que un tratamiento con los compuestos de la invención es en particular beneficioso. Puede ser preferible que el tratamiento se relacione o esté orientado a una forma mutada de una o más de las tirosina cinasas receptoras, como se expuso en la presente. El diagnóstico de los tumores con tales mutaciones podría ser llevado a cabo mediante técnicas conocidas de la persona con pericia en la especialidad tales como RTPCR y FISH.

Los ejemplos de cánceres que pueden ser tratados (o inhibidos) incluyen, pero a título de limitación, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinoma colorrectal tal como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñones, epidermis, hígado, pulmones (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de las células pequeñas de los pulmones y carcinomas de las células no pequeñas de los pulmones), de esófago, de cabeza y cuello, vesícula, ovarios, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exócrino), de estomago, cáncer gastrointestinal (también conocido como cáncer gástrico), (por ejemplo tumores estrómicos gastrointestinales), cáncer de cuello de útero, endometrio, tiroides, próstata, o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); un tumor hematopoyético de cepa linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de las células B (por ejemplo linfoma de las células

B grandes difusas), linfoma de las células B, linfoma de Hodgkin, linfoma de células vellosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético o de cepa mieloide, por ejemplo leucemia, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), trastorno mieloproliferativo, síndrome mielodisplástico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular tiroide; un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, el sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tales como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; queratotantoma; cáncer folicular tiroideo; o sarcoma de Kaposi.

Determinados cánceres presentan una resistencia contra su tratamiento con determinados fármacos. Esto puede deberse al tipo de tumor o puede presentarse debido al tratamiento con el compuesto. En este aspecto, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario. De manera similar, las referencias a leucemia mielógena incluyen la leucemia mielógena crónica sensible a imitanib y la leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica se conoce también como leucemia mielógena crónica,

leucemia granulocítica crónica o CML. De manera similar, la leucemia mielógena aguda, también denominada leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda o leucemia no linfocítica aguda o AML.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación de células anormales, tanto premalignas como estables, tales como las enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas (MPD, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades de la medula ósea en donde se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar en forma de, síndrome mielodisplástico, Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro trastorno hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células Killer naturales.

Por otra parte, los compuestos de la invención pueden utilizarse para el cáncer gastrointestinal (también conocido como cáncer gástrico), por ejemplo para tumores estrómicos gastrointestinales. El término "cáncer gastrointestinal" se refiere a condiciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, estomago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos, y ano.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas,

usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o condición que comprende el crecimiento de células anormales, en los que la enfermedad o condición que comprende el crecimiento de células anormales es un cáncer.

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, carcinomas de próstata y tiroides, pulmones, mama, y de colon.

Otro subconjunto de cánceres incluye mieloma múltiple, carcinoma de vejiga, hepatocelular, de células orales escamosas y de cuello de útero.

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tales como una actividad inhibidora del FGFR1, puede ser en particular útil en el tratamiento o prevención del cáncer de mama, en particular en los carcinomas lobulares clásicos (por sus siglas en inglés CLC).

Dado que los compuestos de la invención tienen una actividad de FGFR4 también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o de pituitaria, o serán útiles en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de los pulmones, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.

En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR, son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de

endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmones, cáncer de los ovarios, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma de células escamosas orales.

Otros subconjuntos de cáncer son el mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer de cáncer de próstata, cáncer de los pulmones, cáncer de mama, cáncer colorrectal y los carcinomas de tiroides.

En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular múltiple mieloma con una translocación (4;14) o sobre expresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios a hormonas), cáncer de endometrio (en particular tumores de endometrio con tumores activantes en FGFR2) y cáncer de cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).

Dado que los compuestos tienen una actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de vejiga.

En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento del mieloma de traslación t(4;14) positivo.

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

Dado que los compuestos tienen una actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de los cánceres de endometrio, de los ovarios, gástricos y coló rectales. El FGFR2 también se sobreexpresa en el cáncer epitelial ovárico, por lo que los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de cáncer de los ovarios tal como el cáncer epitelial ovárico.

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

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores pretratados con inhibidor de VEGFR2 o con anticuerpo de VEGFR2 (por ejemplo Avastin).

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

renales resistentes a VEGFR2.

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

El que un cáncer en particular cáncer sea sensible a ser inhibido por señalización de FGFR o VEGFR puede determinarse mediante un ensayo de crecimiento de células indicado en lo que sigue o mediante un método detallado en el Capítulo titulado "Métodos de Diagnóstico".

Los compuestos de la invención, y en particular aquellos compuestos que tienen FGFR, o un actividad inhibidora de VEGFR, pueden ser en particular útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de elevados niveles de FGFR, o de VEGFR, por ejemplo los cánceres a los cuales se hizo referencia en el contexto del capitulo de introducción de esta solicitud.

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

Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR pueden utilizarse en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un

inhibidor que induce apoptosis con otro agente que actúa por medio de otro mecanismo de manera de regular el desarrollo de las células de manera de tratar dos de los rasgos características del cáncer en desarrollo. En lo que sigue se indican ejemplos de tales combinaciones.

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

Un subgrupo de enfermedades, estados y condiciones en los que los compuestos de la invención pueden ser útiles consisten en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovaculares y curación de heridas.

También es sabido que el FGFR, y VEGFR desempeñan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades que no son cáncer, por ejemplo lupus erythematosus sistémico, glomerulonefritis autoinmune

mediada , artritis reumatoide, enfermedad de los intestinos inflamatorios, psoriasis, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de de eczema por hipersensibilidad, asma, COPD, rinitis, y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atropia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásticos, infartos de miocardio asociados con lesiones isquémicas, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesqueletal, por ejemplo osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías severas en el desarrollo del esqueleto humano y por lo tanto los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de las anormalidades en el desarrollo del esqueleto humano, lo que incluyen la osificación anormal de las suturas craneanas

(craneosinostosis), síndrome de Apert (AP, por sus siglas en inglés), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de cutis gyrate de Beare-Stevenson, y síndrome de Pfeiffer.

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tales como una actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, puede ser en particular útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueletales. Enfermedades esqueletales particulares son achondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórico).

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tales como una actividad inhibidora de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser en particular útil en el tratamiento o prevención en patologías en las cuales la fibrosis progresiva es un síntoma. Las condiciones fibróticas en las cuales los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento incluyen enfermedades que presentan una deposición anormal o excesiva de tejido fibroso por ejemplo en cirrosis de hígado, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como en el proceso natural de la curación de las heridas. En particular, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis de los pulmones, en particular en la fibrosis pulmonar idiopática.

Se ha sugerido que la sobreexpresión y activación

de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada con tumores, también desempeña un rol para los compuestos de la invención en la prevención y interrupción de la angiogénesis de los tumores. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, leucemias tales como CLL, enfermedades oculares tales como la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferantes isquémicas tales como la retinopatía de premadurez (ROP, por sus siglas en inglés) y la retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse mediante los ensayos indicados en los siguientes ejemplos, y el nivel de actividad presentado por un dado compuesto puede definirse en términos del valor de IC_{50}. Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos compuestos que tienen un valor de IC_{50} inferior a 1μM, más preferentemente inferior a 0.1 μM.

La invención proporciona compuestos que tienen una actividad de inhibición o modulación sobre el FGFR, y que pueden ser útiles para prevenir o tratar enfermedades, estados o condiciones mediadas por cinasas FGFR.

En una modalidad se proporciona un compuesto definido en la presente para su uso en la terapia, para su empleo como un medicamento. En otra modalidad se proporciona

un compuesto definido en la presente para su uso en la prevención o tratamiento, en particular en el tratamiento de una enfermedad, estado o condición mediados por una cinasa FGPR.

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en otra modalidad se proporciona un compuesto definido en la presente para su uso en la prevención o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer. En una modalidad, el compuesto definido en la presente está destinado a ser utilizado en la prevención o tratamiento de un cáncer dependiente de FGFR. En una modalidad, el compuesto definido en la presente está destinado a ser utilizado en la prevención o tratamiento de un cáncer mediado por las cinasas FGFR.

Por lo tanto, la invención proporciona *inter alia*:

- un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad, estado o condición mediados por una FGFR cinasa, este método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) definida en la presente;

- un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad, estado o condición descritos en la presente, este método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) definida en la presente;

- un método para la prevención o tratamiento de cáncer, este método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) definida en la presente;

- un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad, estado o condición mediados por una FGFR cinasa, este método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) definida en la presente;

- un método para inhibir una FGFR cinasa, este método comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto que inhibe la cinasa, de la fórmula (I) definida en la presente;

- un método para modular un proceso celular (por ejemplo una división celular) mediante la inhibición de una FGFR cinasa por lo que se utiliza un compuesto de la fórmula (I) definida en la presente;

- un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para su uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo una división celular) para lo cual se inhibe la actividad de una FGFR cinasa;

- un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente destinado a su uso en la prevención o tratamiento de cáncer, en particular el tratamiento de cáncer;

- un compuesto de la fórmula (I) definido en la

presente destinado a su uso como un modulador (por ejemplo un inhibidor) de FGFR;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad, estado o condición mediados por una FGFR cinasa, teniendo el compuesto de la fórmula (I) definida en la presente;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad, estado o condición descritos en la presente;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente en la producción de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo una división de células) para lo que se inhibe la actividad de una FGFR cinasa;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento

para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición, caracterizado por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4);

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por una regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado entre a subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR cinasa;

- el uso de un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de cáncer en un paciente del que se diagnosticado que forma parte de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR cinasa3;

- un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición caracterizado por una regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente;

- un método para aliviar o reducir la incidencia

de una enfermedad o condición, caracterizado por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente;

- un método para la prevención o tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que sufre o del que se sospecha que sufre de cáncer, este método comprende (i) someter un paciente a una prueba de diagnostico a efectos de determinar si el paciente tiene una aberración genética de gen de FGFR3, e: (ii) si el paciente tiene esta variante, administrar seguidamente al paciente un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente que tiene un actividad inhibidora de la FGFR3 cinasa;

- un método para la prevención o tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) una enfermedad, estado o condición, caracterizado por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); este método comprende (i) someter un paciente a una prueba de diagnostico para detectar un marcador característico de la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); e (ii) si la prueba de diagnóstico indica una regulación ascendente de una FGFR cinasa, administrar seguidamente al paciente un compuesto de la fórmula (I) definido en la presente que tiene un actividad inhibidora de la FGFR cinasa.

En una modalidad, la enfermedad mediada por las FGFR cinasas es una enfermedad relacionada con oncología (por ejemplo cáncer). En una modalidad, la enfermedad mediada por las FGFR cinasas es una enfermedad no relacionada con oncología (por ejemplo cualquier enfermedad revelada en la presente que excluya cáncer). En una modalidad la enfermedad mediada por las FGFR cinasas es una condición descrita en la presente. En una modalidad la enfermedad mediada por las FGFR es una condición esquelética descrita en la presente. Las anormalidades particulares en el desarrollo del esqueleto humano incluyen la osificación anormal de las suturas del cráneo (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de cutis gyrate de Beare-Stevenson, síndrome de Pfeiffer, achondroplasia y enanismo enantanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Cinasas mutadas

Pueden surgir mutaciones de cinasa resistentes a los fármacos en las poblaciones de poblaciones tratadas con inhibidores de cinasas. Las mismas se presentan, en parte, en las regiones de la proteína que se ligan a, o interactúa con, el inhibidor particular utilizado en la terapia. Estas mutaciones reducen o incrementan la capacidad del inhibidor de ligarse a la cinasa en cuestión y de inhibir la misma. Esto puede suceder en cualquiera de los radicales aminoácidos

que interactúan con el inhibidor o que son importantes para soportar la ligando del inhibidor al objetivo. Un inhibidor que se ligue a una cinasa apuntada sin requerir la interacción con el aminoácido mutado quedara probablemente sin afectar por la mutación y seguirá siendo un inhibidor efectivo de la enzima.

Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGsFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación en el sitio de splice 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de cepas germinales que causan los síndromes de craneosinotosis, y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en 5 % de las muestras de pacientes ensayadas, y la sobreexpresión de FGFRs ha sido correlacionada con una pobre prognosis en este grupo de pacientes.

Además hay translocaciones cromosomales o mutaciones de punto que se han observado en FGFR que dan origen a estados biológicos con ganancia de función, sobreexpresados, o constitutivamente activos.

Por lo tanto los compuestos de la invención hallarían una aplicación particular en relación a cánceres que expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR. El diagnóstico de los tumores con tales mutaciones podría

llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas de la persona con pericia en la especialidad y como se describe en la presente, tales como las técnicas RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un radical treonina conservado en el sitio ATP de ligando de FGFR resultarían en una resistencia al inhibidor. Se ha mutado el aminoácido valina 561 en metionina en FGFR1 que corresponde a las mutaciones previamente informadas halladas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado conferir una resistencia a inhibidores selectivos. Los datos de ensayo para FGFR1 V561M han demostrado que esta mutación confirió una resistencia a un inhibidor de tirosina cinasa inhibidor a diferencia de una del tipo nativo.

Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), es posible someter a detección sistemática un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la cual el paciente está sufriendo o se sospecha que puede estar sufriendo sería apta para su tratamiento con un compuesto que tiene una actividad contra FGFR y/o VEGFR.

Por ejemplo, es posible analizar una muestra biológica tomada de un paciente a efectos de determinar si una condición o enfermedad, tal como cáncer, del que sufre un paciente o del que puede estar sufriendo, es una condición o enfermedad que se caracteriza por una anormalidad genética o

una expresión de proteína anormal que conduce a una regulación ascendente de los niveles de actividad de FGFR y/o VEGFR o a la sensibilización de una trayectoria a una actividad normal de FGFR y/o VEGFR, o a una regulación ascendente de estas trayectorias de señalización de factores tales como niveles de ligando del factor de crecimiento o de regulación ascendente de una trayectoria bioquímica corriente abajo de la activación de FGFR y/o VEGFR.

Los ejemplos de tales anomalías que resultan en la activación o sensibilización de la señal de FGFR y/o VEGFR incluyen la perdida o inhibición de trayectorias apoptóticas, la regulación ascendente de los receptores o ligandos, o la presencia de variantes de mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o regulación ascendente, particular una sobreexpresión de FGFR1, o mutantes con ganancia de función de FGFR2 o FGFR3, pueden ser en particular sensibles a los inhibidores de FGFR.

Por ejemplo, en una cantidad de condiciones se han identificado mutaciones de punto que generan una ganancia de función en FGFR2. En particular, se han identificado mutaciones de activación en FGFR2 en el 10% de los tumores de endometrio.

Además, se han identificado aberraciones genéticas del receptor FGFR3 de tirosina cinasa tales como

translocaciones cromosómicas o mutaciones de punto que resultan en receptores FGFR 3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos, y los mismos están ligados a un subconjunto de mielomas múltiple, carcinomas de vejiga y de cuello de útero. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor PDGF en pacientes tratados con imatinib. Por otra parte, se comprobó una amplificación de gen de 8p12-p11.2 en aproximadamente el 50% de casos de cáncer de mama lobular (CLC), y esto demostró estar ligado con una expresión acrecentada de FGFR1. Los estudios preliminares con sARN dirigido contra FGFR1, o contra un inhibidor de pequeña molécula del receptor, mostraron que las cepas de células que alojan esta amplificación son en particular sensibles a la inhibición de esta trayectoria de señalización.

Como alternativa es posible analizar una muestra biológica tomada de un paciente para establecer la pérdida de un regulador negativo o supresor de FGFR o VEGFR. En este contexto, el término "pérdida" abarca la supresión de un gen que codifica el regulador o supresor, la truncación del gen (por ejemplo por mutación), la truncación del producto transcripto del gen, o la desactivación del producto transcripto (por ejemplo por mutación de punto) o el secuestro por otro producto gen.

El término "regulación ascendente" incluye una

expresión elevada o sobreexpresión, lo que incluyen una amplificación de gen (es decir múltiples copias de gen) y una expresión acrecentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, lo que incluye la activación por mutaciones. Por lo tanto, es posible someter el paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de regulación ascendente de FGFR y/o VEGFR. El término "diagnóstico" incluye una detección sistemática. En el término "marcador" incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de una composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR y/o VEGFR. El término "marcador" también incluye marcadores que son característicos de regulación ascendente de FGFR y/o VEGFR, lo que incluye actividad de enzima, niveles de enzima, estado de enzima (por ejemplo fosforilado o no) y niveles de mARN para las proteínas mencionadas arriba.

Las pruebas y las selecciones de diagnóstico se llevan típicamente a cabo sobre una muestra biológica seleccionada entre muestras de biopsia de tumores, muestras de sangre (aislación y enriquecimiento de células tumorales desechadas), biopsias de materia fecal, esputos, análisis de cromosomas, fluido pleural, muestras bucales, biopsia de orina. Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y de regulación ascendente de proteínas son conocidos de la persona con pericia en la especialidad. Los métodos de

detección sistemática podrían incluir a título no limitativo, métodos estándar tales RT-PCR (por sus siglas en inglés) o la hibridación in situ tal como hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés).

La identificación de una persona portadora de una mutación en FGFR, y /o VEGFR puede significar que el paciente sería en particular adecuado para su tratamiento con un inhibidor de FGFR, y /o VEGFR. Es preferible que sea posible someter los tumores a una detección sistemática para establecer la presencia de un FGFR, y /o de una variante de VEGFR antes del tratamiento. El proceso de la detección sistemática puede típicamente implicar un secuenciado directo, análisis de micro conjuntos de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico para mutante. Por otra parte, sería posible llevar a cabo el diagnóstico de tumores con tales mutaciones para lo cual se utilizan técnicas conocidas de la persona con pericia en la especialidad y descritas en la presente tales como RT-PCR y FISH.

Además, es posible identificar formas mutantes de por ejemplo FGFR o VEGFR2, mediante secuenciado directo de, por ejemplo, biopsias de tumores para lo cual se utilizan PCR y métodos para secuenciar los productos de PCR directamente como arriba descrito. La persona con pericia en la especialidad podrá reconocer que en el caso de la presente podría aplicarse la totalidad de tales técnicas bien

conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas arriba.

En la detección sistemática mediante RT-PCR, se evalúa el nivel del mARN en el tumor mediante la creación de una copia de cADN del mARN seguido por amplificación del cADN por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de los cebadores, y las condiciones para la amplificación, son conocidos de la persona con pericia en la especialidad. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y de PCR se llevan a cabo mediante métodos estándar descritos por ejemplo en Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones en las que intervienen ácidos nucleicos también han sido descritas en Sambrook *et al.*, (2001), 3ª. Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa para el RT-PCR puede utilizarse un kit disponible en el comercio (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o una metodología como la indicada en las Patentes de los EE.UU. Nos. 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529, incorporadas en la presente a título de referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar el término de mARN sería la hibridación in situ

por fluorescencia (FISH, fluorescence in-situ hybridization) (Véase Angerer (1987) Meth. Enzymol., **152**: 649).

En términos generales, la hibridación in situ comprende los siguientes tres etapas principales: (1) fijación del tejido a ser analizado; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra a efectos de incrementar la accesibilidad del ácido nucleico apuntado, y para reducir la ligando no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos en la estructura biológica o tejido;(4) lavados poshibridación para remover los fragmentos de ácidos nucleicos no ligados en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácidos nucleicos hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones están típicamente etiquetadas, por ejemplo, con radioisótopos de informantes fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, son de aproximadamente 50, 100 ó 200 nucleótidos a aproximadamente 1.000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación especifica con el/los ácidos nucleicos apuntados bajo condiciones estrictas. Se describen métodos estándar para llevar a cabo FISH en: Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in

Molecular Medicine.

Se describen métodos para el perfilado de el término de genes en: (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cáncer*, **3**:3). En pocas palabras, el protocolo es como sigue: se sintetiza ADN bicatenario a partir de ARN total para lo cual se utiliza un oligómero (dT)24 para cebar la primera síntesis de cADN monocatenario, seguido por la síntesis del cADN catenario con cebadores hexámero aleatorios. Se utiliza el cADN bicatenario como un templado para la transcripción *in vitro* de cARN para lo cual se utilizan ribonucleótidos biotinilados. El cARN se fragmenta químicamente de acuerdo con protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, Estados Unidos), y seguidamente se hibrida durante la noche sobre Conjuntos Human Genome Arrays.

Como alternativa es posible ensayar los productos proteína expresados procedentes de los mARNs mediante inmunohistoquímica de muestras de tumores, inmunoensayo de fase sólida con placas de micro titulación, Western blotting, electroforesis bidimensional de gel sobre SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la especialidad para la detección de proteínas especificas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos para sitio. La persona con pericia en la especialidad reconocerá que en el caso de la presente podría aplicarse la totalidad de tales técnicas, bien conocidas,

para la detección de la regulación ascendente de variantes y mutantes de FGFR y/o VEGFR, o para la detección de FGFR y/o VEGFR.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR pueden medirse mediante ensayos de enzima estándar, por ejemplo, los ensayos descritos en la presente. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por un tejido de tumor. La medición de la actividad de tirosina cinasa podría efectuarse mediante un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina cinasa de interés se inmunoprecipitaría a partir del lisado de la muestra, y se mediría su actividad.

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR, lo que incluye las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de los microvasos. La misma puede medirse por ejemplo mediante métodos descritos por Orre and Rogers (Int J Cáncer (1999), **84(2)** 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso del VEGFR los mismos incluyen CD31, CD34 y CD105.

Por lo tanto todas estas técnicas también podrían utilizarse para identificar tumores en particular aptos para su tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son en particular útiles para el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR

mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62 % de los carcinomas de células escamosas orales y causa la activación constitutiva de la actividad de la cinasa. En casos de vejiga también se han identificado mutaciones de FGFR3. Estas mutaciones eran de 6 tipos con variados grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además se ha descubierto que hay un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 asociado con una mayor incidencia y agresividad en cáncer de próstata, colon, pulmones, hígado (HCC) y de mama.

Por lo tanto en otro aspecto la invención se incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad, estado o condición en un paciente que ha sido objeto de una detección sistemática y del que se ha determinado que sufre, o está en riesgo de sufrir, una enfermedad o condición que sería apto para un tratamiento con un compuesto que tiene una actividad contra FGFR.

Las mutaciones particulares para las cuales se somete un paciente a una detección sistemática incluyen las mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FFR4.

En otro aspecto la invención incluye un compuesto de la invención destinado a su uso en la prevención o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado entre una

subpoblación que tiene una variante del gen FGFR (por ejemplo la mutación G697C en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

La determinación mediante MRI de la normalización de los vasos (por ejemplo mediante resonancia del gradiente MRI, eco de spin, y refuerzo de contraste para medir el volumen de sangre, tamaño relativo de los vasos, y permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes células progenitoras circulantes (, por sus siglas en inglés) (CPCs), CECs, SDF1, y FGF2) también pueden utilizarse para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para su tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones y combinaciones farmacéuticas

En vista de sus propiedades farmacéuticas útiles, los compuestos objeto pueden ser formuladas en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

En una modalidad la composición farmacéutica (por ejemplo la formulación) comprende por lo menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenadores, amortiguadores, estabilizantes, conservadores, lubricantes, farmacéuticamente aceptables, u otros materiales bien conocidos de la persona con pericia en la especialidad y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de

esta invención, se combina una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en calidad del ingrediente activo en una mezcla intima con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede adoptar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para su administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, rectal, intravaginal o transdérmica. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas se encuentren en formas de dosis unitarias, preferentemente para su administración oral, rectal, percutánea o parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosis orales, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como almidones, azucares, caolín, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, capsulas y comprimidos.

Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y capsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, es este caso obviamente se emplean portadors farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá usualmente agua estéril, por lo menos en gran parte, para ayudar en la

solubilidad, por ejemplo, puede incluir soluciones inyectables, por ejemplo es posible preparar formas en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También es posible preparar suspensiones salinas en cuyo caso pueden emplearse portadors líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para su administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que refuerce la penetración y/o un agente de humectación adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, los cuales aditivos no han de tener un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Estos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser una ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, aplicada al sitio, de un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosis unitarias para facilidad de administración y uniformidad de uso. Las formas de dosis unitarias atizadas en la descripción y en las reivindicaciones de la presente se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad

predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosis unitarias abarcan los comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharadas de mesa, y similares, y los múltiples segregados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de uso. Tal como se la utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, el término "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada de manera de producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido, Los ejemplos de tales formas de dosis unitarias incluyen los comprimidos (los que incluyen comprimidos acanalados o recubiertos), capsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de te, cucharadas de mesa y similares, y los múltiples segregados de los mismos.

El compuesto de la invención se administra en una

cantidad suficiente para ejercer su actividad antitumoral.

Las personas con pericia en la especialidad podrían determinar la cantidad efectiva a partir de los resultados de test presentados en lo que sigue. En términos generales se considera que una cantidad terapéuticamente activa sería de 0.005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0.005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser adecuado administrar la dosis requerida en forma de subdosis individuales, a razón de cuatro o más veces a intervalos adecuados a lo largo del día. Estas subdosis puede formularse como formas de dosis unitarias, por ejemplo, que contienen de 0.5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria

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

Como otro aspecto de la presente invención, se considera una combinación de un compuesto de la presente

invención con otro agente anticáncer, especialmente destinado a su uso como un medicamento, más específicamente para su uso en el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o varios otros agentes medicinales, más en particular, con otros agentes anticáncer o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes anticáncer o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen, pero sin limitación:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;

- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteína de paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;

- inhibidores de topoisomerasa I tales como, compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecano, SN-38, topotecano, HCl de topotecano;

- inhibidores de topoisomerasa II tales como, epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;

- alcaloides vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados nucleosídicos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, HCl de gemcitabina, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, chlorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalano (melfalano), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazina, estreptozocina, telozolomida, uracilo;

- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirrubicina, HCl de epirrubicina, valrrubicina;

- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;

- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;

- glucocorticoides, por ejemplo, prednisonae;

- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo de HER2), rituximab (anticuerpo de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab,

panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;

- inhibidores de la aromatasa tales como, exemestano, anastrozol, letrazol, testolactona y vorozol;

- agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, acutano;

- inhibidores de ADN metiltransferas, por ejemplo, azacitidina o decitabina;

- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;

- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;

- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;

- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;

- agentes de unión con tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;

- inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasas multisitio), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;

- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;

- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido de suberoilanilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;

- Inhibidores de la trayectoria de ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN.41 o bortezomib;

- Yondelis;

- inhibidores de telomerasa, por ejemplo, telomestatina;

- inhibidores de metaloproteinasa de matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat.

- interleuquinas recombinantes, por ejemplo, aldesleuquina, denileuquina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b

- inhibidores de MAPK

- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína

- trióxido de arsénico

- asparaginasa

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

- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolido

- talidomido, lenalidomido

- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa

- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737

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

- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (por ejemplo, darbepoyetina alfa); interleuquina 11; oprelvekin; zoldronato, ácido zoldrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.

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

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones en la sensibilización de células tumorales para la radioterapia y quimioterapia.

Por lo tanto los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como "radiosensibilizadores" y/o "quimiosensibilizadores", o se los puede administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

El término "radiosensibilizador", tal como se lo utiliza en la presente, se refiere a una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente efectivas para incrementar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse con radiación de ionizante.

El término "quimiosensibilizador", tal como se lo utiliza en la presente, se refiere a una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente efectivas para incrementar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o para promover el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse con quimioterapéutica.

En la bibliografía especializada se ha sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores, que incluyen: radiosensibilizadores de

células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan oxígeno o como alternativa se comportan como agentes bioreductores bajo hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) que pueden ser análogos de bases de ADN y preferentemente se incorporan en el ADN de células de cáncer y con ello promueven la ruptura, inducida por radiación, de las moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales para la reparación del ADN; y diversos otros mecanismos potenciales se han sugerido para los radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

En la actualidad muchos protocolos para el tratamiento de cáncer emplean radiosensibilizadores en conjunción con la radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados mediante rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilimisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodeoxiciidina, fluordeoxiuridina (FudR), hidroxiurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de estos.

En la terapia foto dinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de cánceres se emplea luz visible como el activador

de radiación del agente de sensibilización. Los ejemplos de radiosensibilizadores foto dinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbide-a, bacterioclorofil-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

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

Los quimiosensibilizadores puede administrarse en conjunción con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos adicionales que incluyen pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores en las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros

compuestos terapéuticamente efectivos para tratar cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas de calcio, por ejemplo el verapamil, han demostrado ser útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer una quimiosensibilidad en células tumorales que son resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en condiciones malignas que son sensibles a los fármacos.

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

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

Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la producción de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere también a un producto que contiene a título de primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la invención a título de otro ingrediente activo uno o más agentes anticáncer, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial, en el tratamiento de pacientes que sufran de cáncer.

Uno o más agentes médicos y el compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser administrados simultáneamente (por ejemplo en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En este último caso, dos o más compuestos se administran dentro de un intervalo de tiempo y en una cantidad que es suficiente para asegurar que se logra un efecto ventajoso o sinérgico. Debe tener presente que el método y orden de administración preferidos, y las respectivas cantidades de dosificación y regimenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente médico en particular y del compuesto de la presente invención que se administra, de su vía de administración, el tumor particular sometido a tratamiento y del huésped particular que se está tratando. El método y orden de administración óptimo y las cantidades y régimen de dosificación pueden ser determinados fácilmente por la persona con pericia en la especialidad mediante el uso de métodos convencionales, en vista de la información expuesta

en la presente.

La relación ponderal entre el compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes anticáncer, si se da en forma de una combinación, puede ser determinada por una persona con pericia en la especialidad. Esta relación y dosis y frecuencia exactas de la administración dependen del compuesto en particular de acuerdo con la invención y del o de los otros agentes anticáncer utilizados, de la condición particular que se está tratando, la gravedad de la condición que se está tratando, la edad, peso, seco, dieta, momento de la administración y condición física general del paciente particular, modo de administración así como otra medicación que el individuo puede estar tomando, como es bien sabido de la persona con pericia en la especialidad. Por otra parte, es evidente que es posible disminuir o aumentar la cantidad diaria efectiva en función de la respuesta del sujeto tratado y/o de la evaluación del médico que prescribe los compuestos la presente invención. Una relación ponderal particular para el presente compuesto de la fórmula y otro agente anticáncer puede hallarse en el intervalo de 1/10 a 10/1, más en particular entre 1/5 y 5/1, y más en particular entre 1/3 y 3/1.

El compuesto de coordinación platino se administra de manera ventajosa en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por

ejemplo de 50 a 400 mg/m^2, en particular para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino a razón de aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

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

El compuesto camptotecina se administra de manera ventajosa con una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2, en particular para irinotecano con una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecano de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

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

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

El derivado antitumoral nucleosídico se administra de manera ventajosa con una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2, en particular para 5-FU con una dosificación de 200 a 500 mg/m^2, para gemcitabina con una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran de manera ventajosa con una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo de 120 a 200 mg/m^2, en particular para ciclofosfamida con una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2, para chlorambucilo con una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para carmustina con una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2, y para lomustina con una

dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral antraciclina se administra de manera ventajosa con una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2, en particular para doxorrubicina con una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2, para daunorrubicina con una dosificación de aproximadamente 25 a 45mg/m^2, y para idarrubicina con una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra de manera ventajosa con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg por día en función del agente particular y de la condición que se está tratando. El tamoxifeno se administra de manera ventajosa oralmente con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces por día, continuándose la terapia un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra de manera ventajosa oralmente con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez por día, continuándose la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra de manera ventajosa oralmente con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez por día. El droloxifeno se administra de manera ventajosa oralmente con una dosificación de aproximadamente

20-100 mg una vez por día. El raloxifeno se administra de manera ventajosa oralmente con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez por día. El exemestano se administra de manera ventajosa oralmente con una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez por día.

Los anticuerpos se administran de manera ventajosa con una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, o como se conoce en la especialidad, si fuese diferente. El trastuzumab se administra de manera ventajosa con una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, en particular de 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento.

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

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos, pueden tener valiosas propiedades para el diagnóstico, por cuanto pueden utilizarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto etiquetado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

En los métodos de detección o identificación pueden utilizarse compuestos que están etiquetados con agentes etiquetadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Los ejemplos de radioisótopos incluyen ^{125}I, ^{131}I, ^{3}H y ^{14}C. Las enzimas se hacen usualmente detectables por conjugación de un substrato adecuado que a su vez cataliza una reacción detectable. Los ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferentemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

Por definición, las muestras biológicas son tejidos corporales o fluidos corporales. Los ejemplos de fluidos corporales incluyen fluido cerebroespinal, plasma, suero, orina, esputos, saliva y similares.

Vías generales para la síntesis

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero se trata de ejemplos solamente que de ninguna manera tienen por finalidad de limitar los alcances de las reivindicaciones.

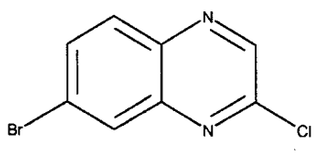
Parte experimental

De ahora en más, el término 'CH_3CN' implica acetonitrilo, 'DCM' implica diclorometano, 'TBAF' implica

fluoruro de tetrabutilamonio, 'K_2CO_3' implica carbonato de potasio, '$MgSO_4$' implica sulfato de magnesio, 'MeOH' implica metanol, 'EtOH' implica etanol, 'EtOAc' implica acetato de etilo, 'Et_3N' implica trietilamina, 'HOBt' implica 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 'DPPP' implica 1,3-propandiilbis[difenilfosfina], 'DIPE' implica éter diisopropílico, 'THF' implica tetrahidrofurano, 'NH_4Cl' implica cloruro de amonio, '$Pd(PPh_3)_4$' implica tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 'DIPEA' implica *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propilamina, 'DMF' implica *N,N*-dimetilformamida, 'NaH' implica hidruro de sodio, '$Pd_2(dba)_3$' implica tris(dibenciliden-acetona) dipaladio (0), 'HOAc' implica ácido acético, 'PPh_3' implica trifenilfosfina, 'NH_4OH' implica hidróxido de amonio, 'TBDMSCl' implica cloruro de *terc*-butildimetilsililo, 'S-Phos' implica diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)-fosfina, 'X-Phos' implica diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina, 'Na_2SO_4' implica sulfato de sodio, 'i-PrOH' implica 2-propanol, 't-BuOH' implica 2-metil-2-propanol, 'K_3PO_4' implica fosfato de potasio, P. F. implica punto de fusión.

A. Preparación de los intermediarios

Ejemplo A1

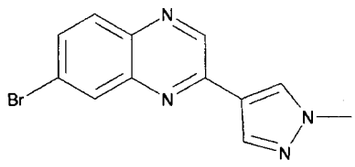


a-1) Preparación del Intermediario 1

Se añadió 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (47.2 g; 210 mmoles) a oxicloruro de fósforo (470 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se extrajo en DCM y se vertió en hielo, agua y K_2CO_3 en polvo. La mezcla se filtró sobre celite. El celite se lavó dos veces con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 49 g (96%) del intermediario 1 (sólido gris). P. F. = 146 °C.

El intermediario 1 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento:

Se añadieron cloruro de tionilo (407.5 mL; 5.59 mol), luego N,N-dimetilformamida (34.6 mL; 0.45 mol) gota a gota a una mezcla de 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (500 g; 2.24 mol) en tolueno (7.61 L). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 horas, luego se enfrió hasta 35 °C y se vertió con cuidado en agua. La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y luego se decantó. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad y el residuo cristalizó en éter metil-terc-butílico, se filtró y el precipitado se lavó con éter metil-terc-butílico y se secó para dar 407 g (74.7%) del intermediario 1. El filtrado se evaporó y se recristalizó en éter metil-terc-butílico para proporcionar una segunda fracción de 72 g (13.2%) del intermediario 1.



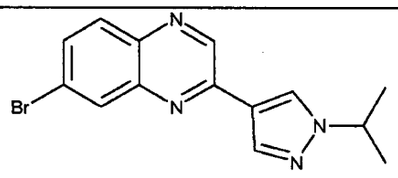
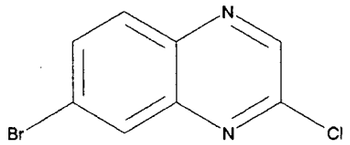
b-1) Preparación del intermediario 2

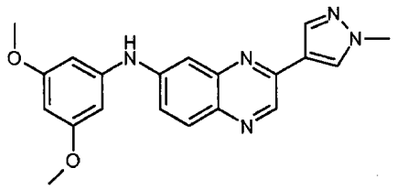
Bajo N_2, el intermediario 1 (20 g; 82,1 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (17,1 g; 82,1 mmoles), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (41,1 mL; 82,1 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (200 mL) se desgasificaron por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.95 g; 0.82 mmoles) y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 29.9 g. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g MATREX; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de CH_3OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron hasta sequedad para dar 19.5 g (82%) del intermediario 2. P. F. = 172 °C.

El intermediario 2 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento:

El intermediario 1 (502 g; 2.06 mol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

(450.42 g; 2.16 mol), trifenilfosfina (10.82 g; 0.041 mol) y acetato de paladio (II) se añadieron a una mezcla de carbonato de sodio (240.37 g; 2.267 mol), 1,2-dimetoxietano (5.48 L) y agua (1.13 L). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 horas, luego se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42.9 g; 0.206 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta conversión total (4 horas). La mezcla de reacción se vertió en en agua, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con agua. El precipitado se trituró luego en metanol y se filtró. El precipitado se lavó con metanol y se secó para dar 532.2 g (89%) del intermediario 2 (polvo blanquecino).

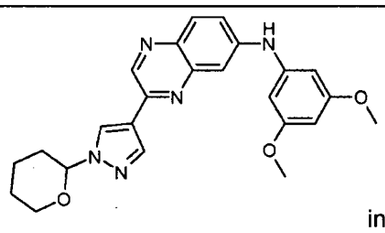
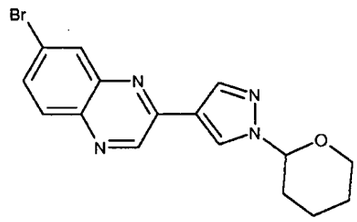
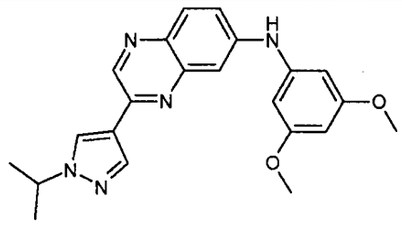
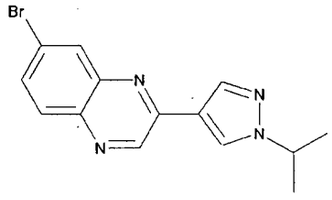
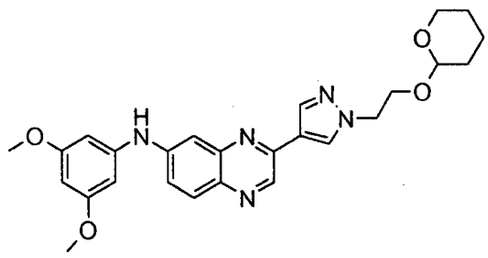
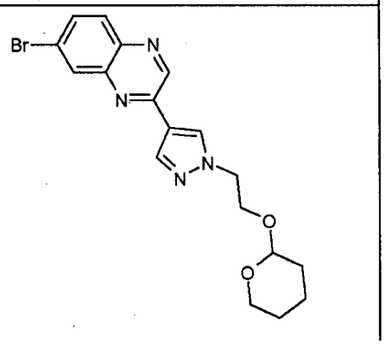
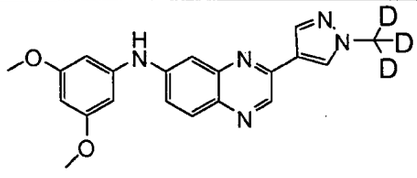
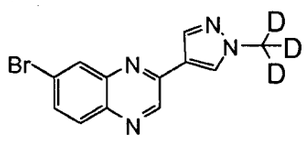
Intermediario preparado de acuerdo al protocolo anterior	a partir de
	



c-1) Preparación del Intermediario 3

Una mezcla del intermediario 2 (20 g; 69.2 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (10.6 g; 69.2 mmoles), terc-butóxido de sodio (20 g; 0.21 mol) y 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (2.2 g; 3.5 mmoles) en dioxano (500 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, se añadió acetato de paladio (II) (0.78 g; 3.5 mmoles) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 40 g de compuesto crudo. Este residuo se extrajo en DCM/ Et_2O (3/7) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se secó para dar 20 g del intermediario 3 (sólido marrón). El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 40 g de un compuesto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g MATREX; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de CH_3OH). Las fracciones puras se concentraron para dar 4.2 g del intermediario 3 (sólido marrón). P. F. = 199 °C (DSC).

Rendimiento general = 96.8%.

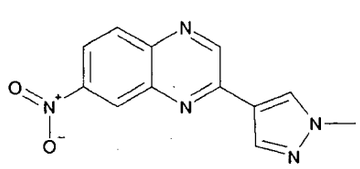
Intermediario preparado de acuerdo al protocolo anterior	a partir de
 intermediario 49	
	
	
 D=deuterio	

El intermediario 3 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

Una mezcla del intermediario 2 (80 g; 277 mmoles),

3,5-dimetoxianilina (47.6 g; 304 mmoles) y carbonato de cesio (108.2 g; 332 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (1.1L) se agitó a 80°C bajo flujo de N_2 y luego se enfrió hasta temperatura ambiente (solución A). En otro recipiente bajo N_2, una mezcla de acetato de paladio (II) (0.62 g; 2.8 mmoles) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (1.76 g; 2.8 mmoles) se agitó a 40 °C durante 15 minutos y luego se añadió a la solución A a 35 °C. La nueva mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 horas, se enfrió hasta 50 °C y se añadió agua (1.11 L). La mezcla de reacción se sembró con cristales del intermediario 3 y agua extra (0.55 L) se añadió antes de enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua, luego recristalizó en alcohol isopropílico (con siembra). El precipitado se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó para proporcionar 79.2 g (79.2%) del intermediario 3.

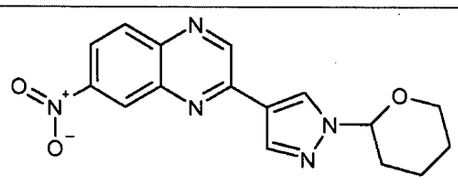
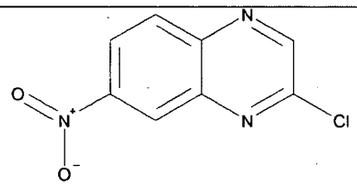
El intermediario 3 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

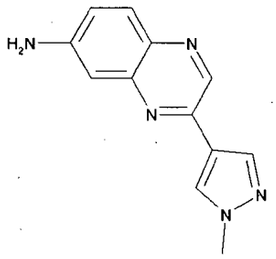


a-2) Preparación del intermediario 4

2-Cloro-7-nitroquinoxalina (27.8 g, 133 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (30.4 g, 146 mmoles), solución acuosa 2 M de Na_2CO_3

(66.3 mL, 133 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (330 mL) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos. Se añadió Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.5 g, 1.33 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 7 horas. La reacción se vertió en agua. El precipitado se filtró, se extrajo con EtOAc, luego se filtró y se secó al vacío para dar 31.4 g (93%) del intermediario 4 (sólido amarillo). P. F. = 231 °C (DSC).

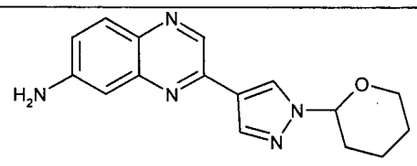
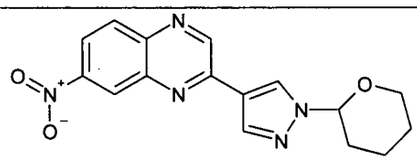
Intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	
	



b-2) Preparación del intermediario 5

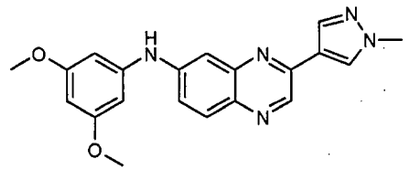
Una mezcla del intermediario 4 (15.7 g, 61.5 mmoles) y níquel Raney (16 g) en CH_3OH (380 mL) y THF (60 mL) se hidrogenó bajo una presión de 3 bar durante la noche. La mezcla de reacción se filtró en una almohadilla de celite que

se lavó tres veces con CH_3OH/ DCM (50/50), luego varias veces con una mezcla de MeOH/acetona. Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad para dar 13.1 g (95%) del intermediario 5 (sólido marrón). P. F. = 240 °C (DSC).

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
	

El intermediario 5 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

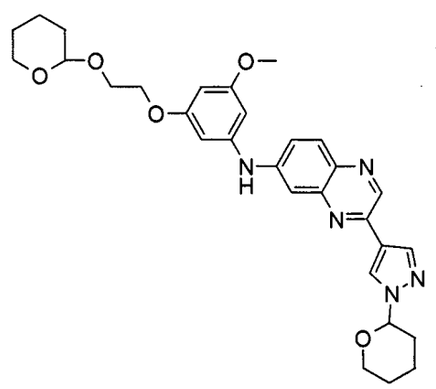
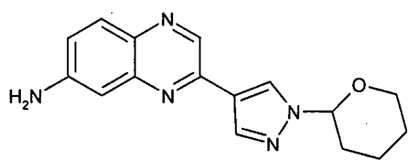
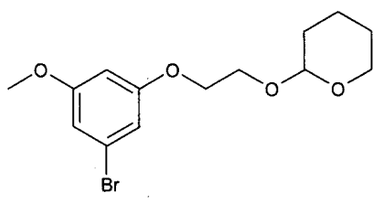
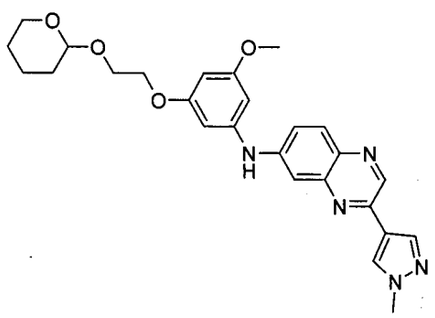
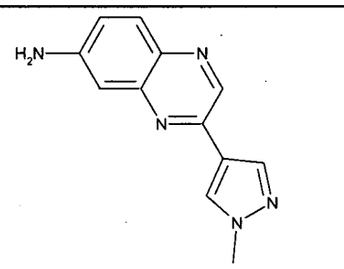
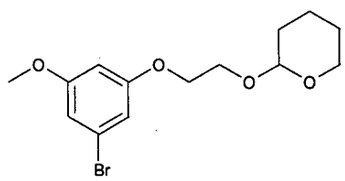
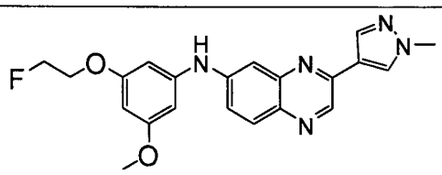
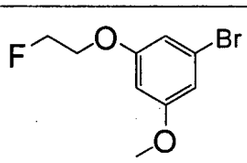
Un autoclave de acero inoxidable de 200 mL se cargó bajo atmósfera de N_2 con el intermediario 2 (5 g, 17.3 mmoles), NH_4OH (100 mL) y Cu_2O (0.1 g). El autoclave se cerró y la reacción se llevó a cabo durante 16 horas a una temperatura de 150 °C. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (kromasil C18 100A 5 µm, Eka nobel; fase móvil, solucón del 90% al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua, 10% de MeOH al 100% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron para dar 2.4 g (61.6%) del intermediario 5.

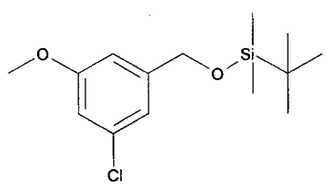


c-2) Preparación del intermediario 3

El experimento se realizó tres veces en la siguiente cantidad.

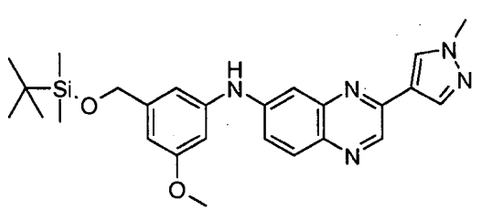
Una mezcla de el intermediario 5 (2.12 g, 9.4 mmoles), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2.25 g, 10.4 mmoles), terc-butóxido de sodio (2.71 g, 28.3 mmoles) y 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.29 g, 0.47 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (40 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. El acetato de paladio (II) (0.21 g, 0.94 mmoles) se añadió y la mezcla se calentó a 135 °C durante 60 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O y EtOAc. Los 3 experimentos se combinaron para la elaboración. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar 11.3 g de compuesto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, (450 g) MATREX; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de iPrOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 7.6 g (74%) del intermediario 3 (sólido marrón).

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
	 y 
	 y 
	



a-4) Preparación del intermediario 6

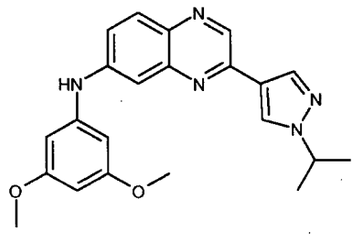
Se añadió Cloruro de terc-butildimetilsililo (2.096 g, 13.9 mmoles) a 3-cloro-5-metoxibencenmetanol (2 g, 11.6 mmoles) en DCM (40 mL) a 0 °C, seguido de imidazol (2.5 g, 36.85 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. Las dos fases se separaron, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar un aceite, que solidificó al estar en reposo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 90 g; fase móvil 30% de EtOAc, 70% de pentano). Las fracciones se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 2.56 g (77%) del intermediario 6.



b-4) Preparación del intermediario 7

El intermediario 6 (1.39 g, 3.9 mmoles), el intermediario 5 (0.7 g, 3.1 mmoles), Cs_2CO_3 (3 g, 0.3 mmoles),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.28 g, 0.3 mmoles) y X-Phos (0.33 g, 0.68 mmoles) en t-BuOH (20 mL) se agitaron a 100 °C bajo irradiación con microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta ~1/3 del volumen inicial. H_2O y EtOAc se añadieron y la fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); gradiente de fase móvil del 70% de una solución al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua/30% de CH_3CN al 10% de una solución al 0.25% de bicarbonato de sodio en agua /90% de CH_3CN). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 418 mg del intermediario 7.

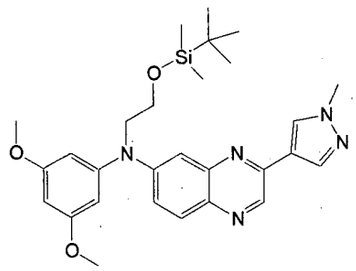


a-5) Preparación del intermediario 8

Una mezcla del intermediario 13 (ver de ahora en más) (9.45 g, 29.9 mmoles), 1-(1-metiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8.48 g, 35.9 mmoles), fosfato de potasio (15.88 g, 74.8 mmoles) y diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1.23 g, 3.0 mmoles) en dioxano (125 mL) y H_2O (25 mL) se

desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, el $Pd(PPh_3)_4$ (1.73 g, 1.5 mmoles) se añadió en porciones. La mezcla de reacción luego se calentó a 80 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (20.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g MATREX; fase móvil 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 10 g (85%). del intermediario 8.

Ejemplo A2



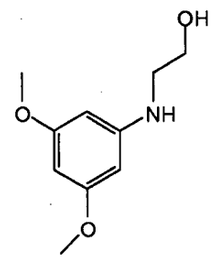
Preparación del intermediario 9

Se añadió NaH (1.77 g; 44.27 mmoles) en porciones a una solución del intermediario 3 (8 g; 22.13 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (160 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. A continuación, (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (9.5 mL; 44.27 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de

reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 17 g de un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 200 g; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 96% de DCM, 4% de MeOH).

Las fracciones puras se recogieron y se concentraron dando como resultado 11 g (95%) del intermediario 9.

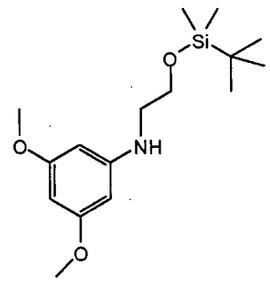
El intermediario 9 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.



a) Preparación del intermediario 40

Una mezcla de 3,5-dimetoxifenilamina (250 g; 1.63 mol), carbonato de cesio (319 g; 0.98 mol) y agua (0.33 L) en 1,2-dimetoxietano (2 L) se calentó hasta 60 °C. A continuación, se añadió éster 2-cloroetílico del ácido carbonoclorhídrico (250 g; 1.75 mol) gota a gota a esta

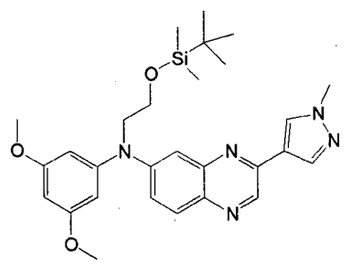
temperatura durante 1 hora. Una solución de hidróxido de potasio (458 g; 8.2 mol) en agua (1.3 L) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos, luego se calentó a 100 °C se destiló 1,2-dimetoxietano usando una trampa de Dean-Stark. El residuo se enfrió hasta 50 °C y se extrajo con éter metil-terc-butílico (1.14 L). La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en una mezcla de éter metil-terc-butílico y heptano. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 241.8 g (75%) del intermediario 40.



b) Preparación del intermediario 41

Se añadió TBDMSCl (262.7 g; 1.74 mol) en porciones durante 10 minutos, bajo una atmósfera de N_2, a una solución del intermediario 40 (327.4 g; 1.66 mol) y 1H-imidazol (124.3 g; 1.825 mol) en DCM (3.3L) a temperatura ambiente. Tras completar la reacción, el agua (3,3L) se añadió y la capa orgánica se decantó, se lavó con agua (3.3L), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se filtró en gel de sílice y

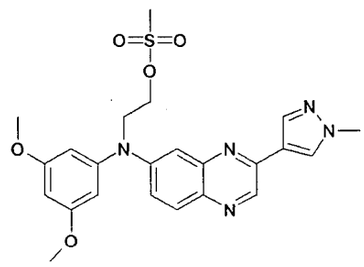
se concentró para dar 496 g (95,9%) del intermediario 41, se usó crudo para la siguiente etapa.



c) Preparación del intermediario 9

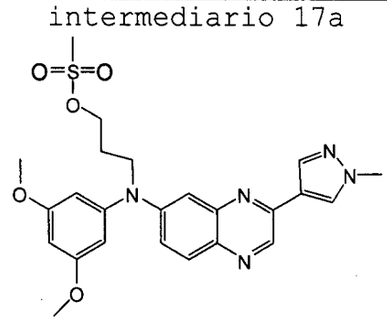
Bajo una atmósfera inerte, una solución de acetato de paladio (II) (1.16 g; 5.2 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (4.4 g; 6.9 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (52 mL) se añadió a temperatura ambiente a una solución del intermediario 2 (100 g; 346 mmoles), el intermediario 41 (118.5 g; 380.5 mmoles) y carbonato de cesio (135 g; 415 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (1.4 L). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora, se agitó a esta temperatura durante 2 horas y se calentó a reflujo durante la noche. Agua (0.5 L) y DCM (1.5 L) luego se añadieron a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el intermediario crudo 9 (211 g) que se puede usar directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo A3

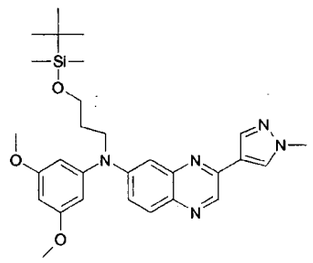


Preparación del intermediario 10

Se añadió gota a gota Cloruro de metansulfonilo (3.8 mL; 49.33 mmoles) a una solución de compuesto 1 (10 g; 24.66 mmoles) y Et_3N (8.58 mL; 61.67 mmoles) en DCM (250 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la DCM se añadió. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad (30 °C). El residuo se precipitó por adición de DIPE. El sólido se filtró dando como resultado, después de secar, 10.09 g (94%) del intermediario 10 (sólido rojo). P. F. = 161 °C (Kofler).

3	a partir de
intermediario 17a 	compuesto 3

Ejemplo A4



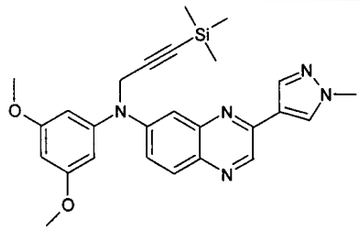
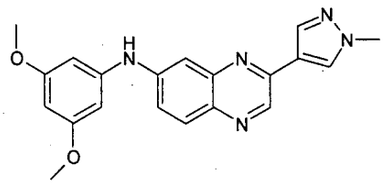
a-1) Preparación del intermediario 11

Se añadió NaH (1.1 g; 27.67 mmoles) en porciones a una solución del intermediario 3 (5 g; 13.83 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (80 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora ten (3-bromopropoxi) (1,1-dimetiletil)dimetilsilano (6.41 mL, 27.67 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a 5 °C entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar un residuo crudo (9.1 g). La purificación por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 98% de DCM, 2% de MeOH) dio como resultado, después de la concentración de las fracciones puras 7 g (94%) del intermediario 11.

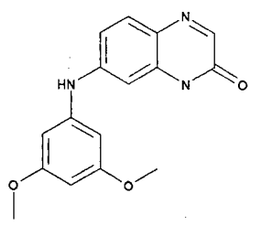
El intermediario 11 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

Se añadió NaH (31.65 g, 60% p/p en aceite; 0.79 mol) en porciones durante 15 minutos a una solución enfriada (-2 °C)

del intermediario 3 (130 g; 0.36 mol) en N,N-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se agitó a -2 °C durante 30 minutos antes de la adición de (3-bromopropoxi) (1,1-dimetiletil)dimetilsilano (100.2 g; 0.4 mol). La mezcla de reacción luego se agitó a -2 °C durante 1.5 horas y durante la noche a temperatura ambiente después de la eliminación del sistema de enfriamiento. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (2.5 L), DCM (1 L) se añadió y el pH se ajustó a 6 con ácido acético. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar 167.2 g (87%) del intermediario 11.

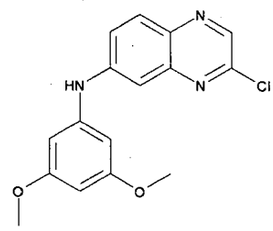
El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
 intermediario 62	 intermediario 3

El intermediario 11 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.



a-2) Preparación del intermediario 12

7-Bromo-2(1H)-quinoxalinona (25 g; 0.11 mol), 3,5-dimetoxianilina (20.42 g; 0.133 mol), terc-butóxido de sodio (32 g; 0.333 mol), 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (6.9 g; 0.011 mol) en etilenglicoldimetiléter (400 mL) se desgasificaron con N_2 durante 10 minutos. El acetato de paladio (II) (2.5 g; 0.011 mol) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró al vacío hasta 150 mL. El residuo se vertió en agua helada (1.5 L) bajo agitación y el se añadió EtOAc (100 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se filtró, se lavó con agua, luego CH_3CN y se secó dando como resultado 33 g del intermediario 12.



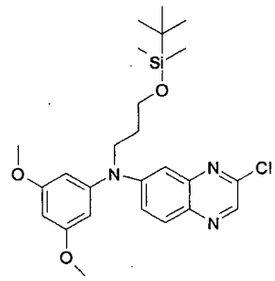
b-2-a) Preparación del intermediario 13

El intermediario 12 (30 g; 0.1 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a oxicloruro de fósforo (415 mL). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el oxicloruro de

fósforo se eliminó al vacío. El residuo se vertió cuidadosamente en una solución acuosa de K_2CO_3. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 450 g; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, para dar 22.6 g (70%) del intermediario 13. P. F. = 137 °C (Kofler).

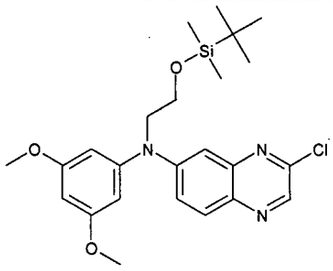
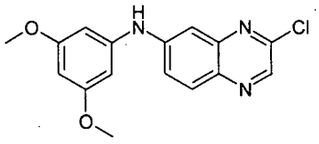
El intermediario 13 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

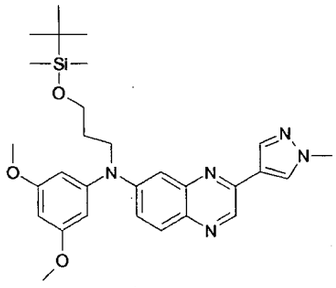
Se añadió b-2-b) N-Clorosuccinimida (11.,23 g; 84.08 mmoles) en porciones a temperatura ambiente a una suspensión de PPh_3 (22.05 g, 84.08 mmoles) en dioxano (500 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El intermediario 12 (5 g; 16,8 mmoles) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó con Et_3N (10 mL) bajo agitación. La suspensión se agitó durante la noche y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo (35 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 400 g; fase móvil 100% de DCM). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad, dando como resultado 2 g (37%) del intermediario 13.



c-2) Preparación del intermediario 14

Se añadió NaH (1.48 g; 37.1 mmoles) en porciones a una solución del intermediario 13 (9 g; 28.50 mmoles) en DMF (100 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, entonces, (3-bromopropoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (8.58 mL; 37.1 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (17,5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g, MATREX; fase móvil 98% de DCM, 2% de ciclohexano). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 13.3 g (95%) del intermediario 14.

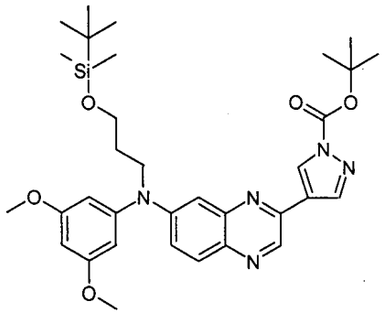
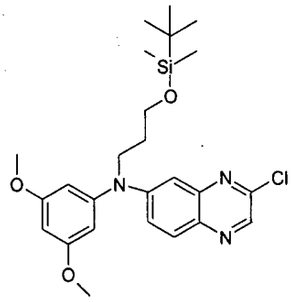
El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
	



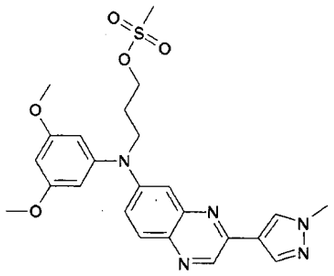
d-2) Preparación del intermediario 11

Una mezcla del intermediario 14 (15.5 g; 31.8 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9.9 g; 47.6 mmoles), fosfato de potasio (13.5 g; 63.5 mmoles) y diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1.3 g; 3.2 mmoles) en dioxano (380 mL) y H_2O (150 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, $Pd_2(dba)_3$ (1.45 g; 1.6 mmoles) se añadió en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se

vertió en agua helada. La mezcla se filtró sobre celite. Celite se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó, dando como resultado 21 g (99%) del intermediario 11.

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
 intermediario 56	 (intermediario 14=A4 c-2)

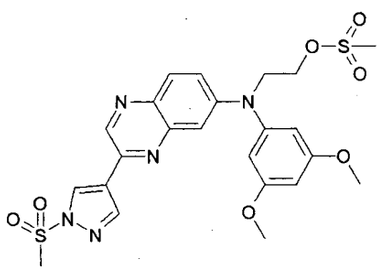
Ejemplo A5



a) Preparación del intermediario 15

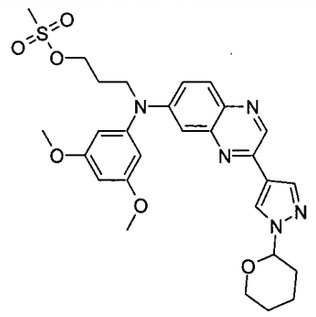
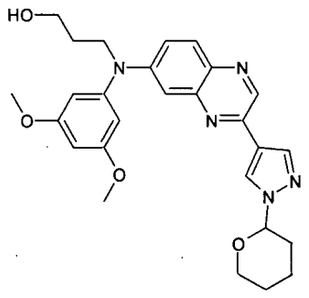
Se añadió gota a gota Cloruro de metansulfonilo (3.53 mL, 45.77 mmoles) a una solución de compuesto 3 (9.6 g, 22.88 mmoles) y trietilamina (7.96 mL, 57.21 mmoles) en

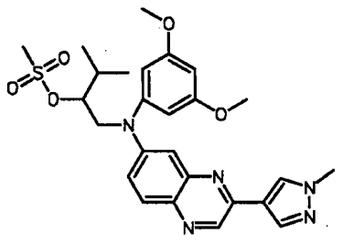
DCM (250 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora dejando que la temperatura llegara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se extrajo en DIPE. El precipitado se filtró dando como resultado, después de secar, 10.5 g (92%) del intermediario 15.



b) Preparación del intermediario 16

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.97 mL, 12.52 mmoles) a una suspensión de compuesto 2 (0.98 g, 2.50 mmoles) y Et_3N (2.09 mL, 15.02 mmoles) en DCM (50 mL) a 5 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se evaporó a temperatura ambiente dando como resultado 1.38 g del intermediario 16. El residuo se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
 intermediario 48	 compuesto 49

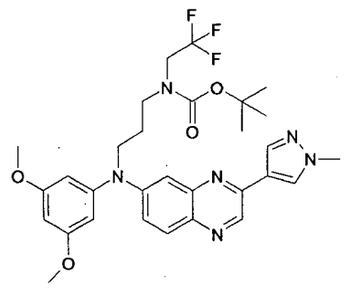


c) Preparación del intermediario 143

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (519µL, 6.7 mmoles) a una solución de compuesto 389 (1.5 g, 3.35 mmoles), trietilamina (1.2 mL, 8.4 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (40.95 mg, 0.335 mmoles) en DCM (50 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 36 horas. Agua y DCM se añadieron y la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en acetonitrilo y Et_2O. El sólido resultante se filtró y se secó para dar 622 mg (35%) de a

sólido amarillo el intermediario 143.

Ejemplo A6

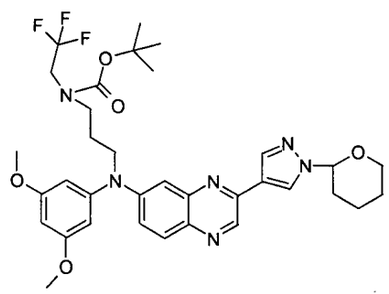
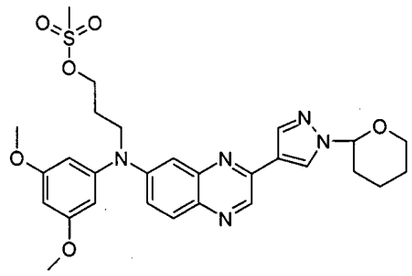


a-1) Preparación del intermediario 17

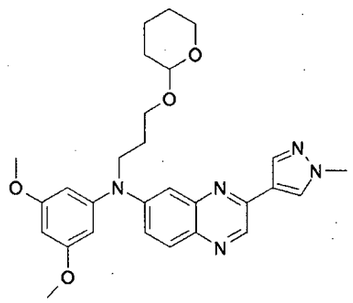
Se añadió NaH (16.88 g; 0.42 mol) en suspensión en heptano lentamente a una solución del intermediario 17a (100 g; 0.201 mol) y 1,1-dimetiletil éster de ácido N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbámico (48.03 g; 0.241 mol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 L) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con agua (1 L) y la solución se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se decantaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en tolueno, la capa orgánica se lavó con agua y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 147 g del intermediario 17 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El intermediario 17 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento

Se añadió en porciones a-2) NaH (1 g; 24.94 mmoles) a una solución del intermediario 3 (4.5 g; 12.47 mmoles) y el intermediario 69 (5.02 g; 14.96 mmoles) en DMF (47 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua ten salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se combinó con una fracción de producto preparada análogamente (usando 1.4 g del intermediario 3) y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm) gradiente de fase móvil del 99% de DCM/1% de CH_3OH al 97% de DCM/3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad dando como resultado 5.8 g (77%) del intermediario 17. P. F. = 113 °C.

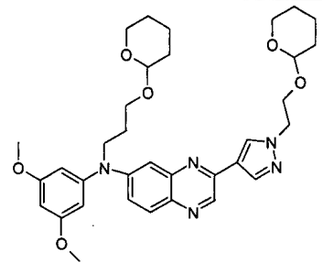
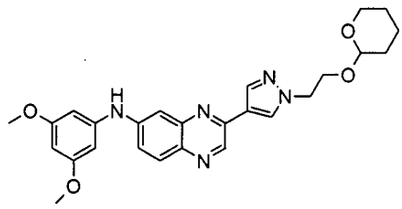
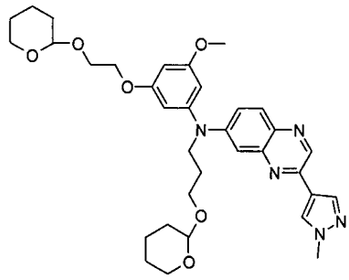
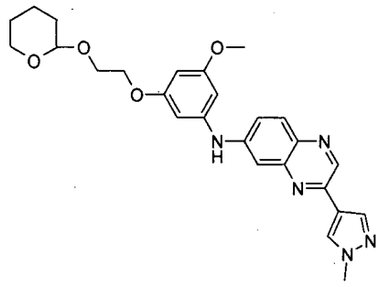
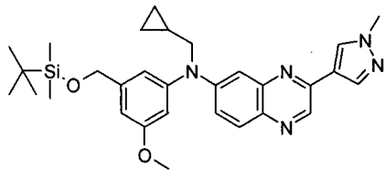
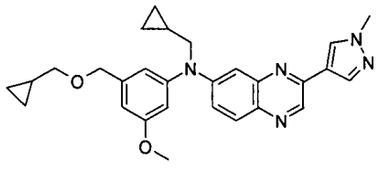
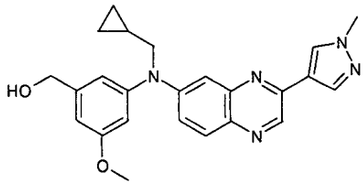
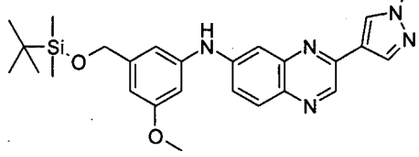
El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
 intermediario 50	 intermediario 48 (preparado de acuerdo con A5b)

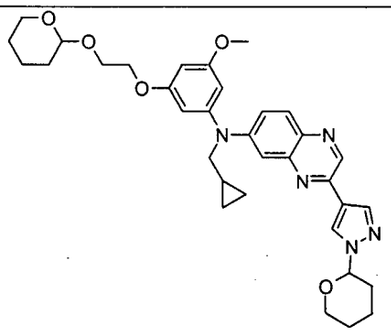
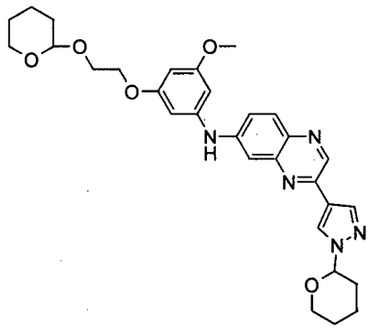
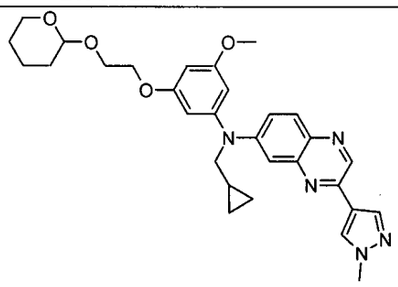
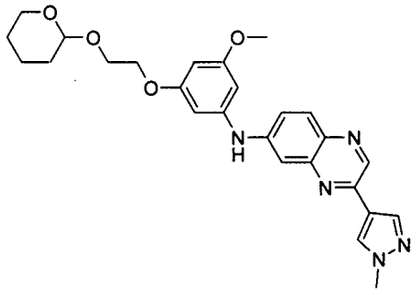
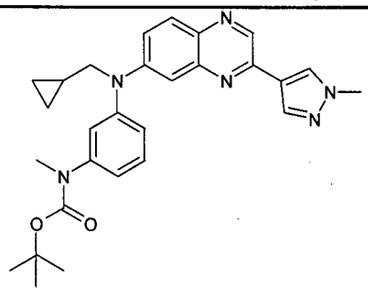
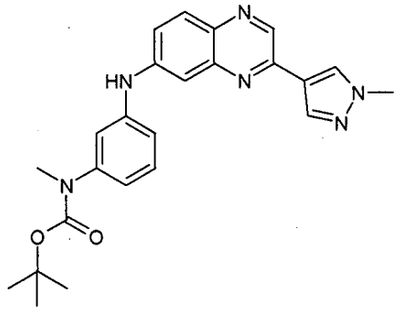
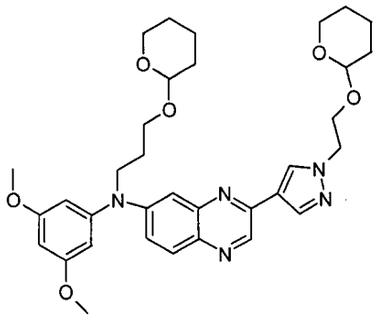
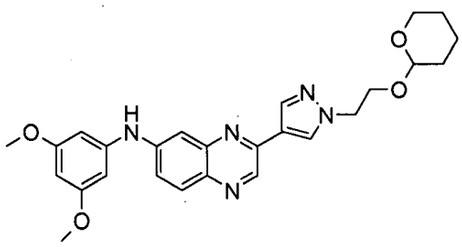
Ejemplo A7



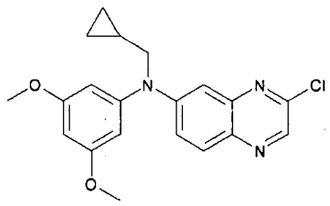
a) Preparación del intermediario 18

Se añadió en porciones NaH (830 mg; 20.75 mmoles) a una solución del intermediario 3 (5 g; 13.84 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego se añadió una solución de 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (3.5 mL; 20.75 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para dar 8.46 g del intermediario 18.

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
	
 intermediario 59	
una mezcla de  ,  y  intermediario 60	

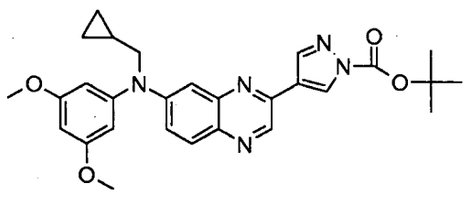
 intermediario 51	
 intermediario 55	
 intermediario 57	
 intermediario 58	

Ejemplo A8



a) Preparación del intermediario 19

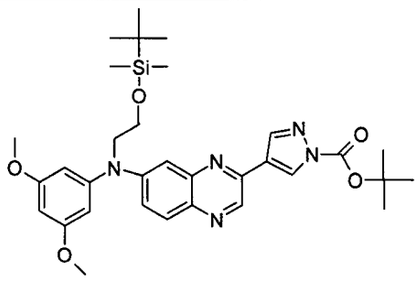
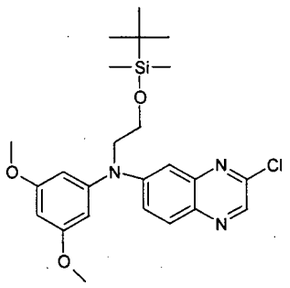
Se añadió en porciones NaH (882 mg; 22.04 mmoles) a una solución del intermediario 13 (5.8 g; 18.4 mmoles) en DMF (100 mL) bajo N_2 a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y (bromometil)ciclopropano (2.2 mL; 22.04 mmoles) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante otros 20 minutos a 5 °C, luego a temperatura ambiente durante 1.5 hora. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 6.7 g (98%) del intermediario 19.



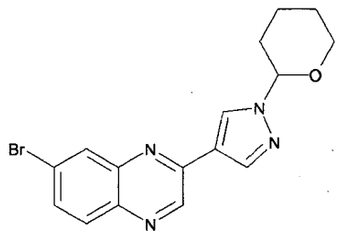
b) Preparación del intermediario 20

Una mezcla del intermediario 19 (3 g; 8.1 mmoles), éster pinacólico del ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico (2.86 g; 9.7 mmoles), fosfato de potasio (3.44 g; 16.2 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0.33 g; 0.811

mmoles) en dioxano (60 mL) y H_2O (6 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.3 g; 0.41 mmoles) se añadió en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El celite se lavó con EtOAc, luego el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 0.05% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de iPrOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad, dando como resultado 1.48 g (36%) del intermediario 20.

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
 intermediario 47	

Ejemplo A9

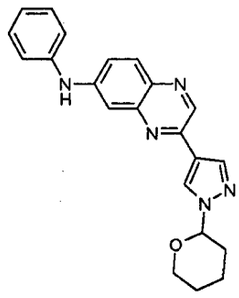


a-1) Preparación del intermediario 21

7-Bromo-2-cloroquinoxalina (10 g, 41.1 mmoles), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11.42 g, 41.1 mmoles), carbonato de sodio 2 M (20.5 mL, 41.1 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (100 mL) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos, $Pd(PPh_3)_4$ (1.4 g, 1.2 mmoles) se añadió y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O y EtOAc. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 12 g (84%) del intermediario 21.

El intermediario 21 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

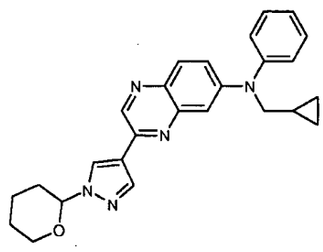
Se añadió gota a gota a-2) Ácido trifluoroacético (5.55µl; 0.075 mmoles) a una solución de 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina (410 mg; 1.5 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0.16 mL; 1.8 mmoles) en tolueno (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 550 mg del intermediario 21.



b) Preparación del intermediario 22

Una mezcla del intermediario 21 (1.5 g; 4.2 mmoles), anilina (0.58 mL; 6.23 mmoles), terc-butóxido de sodio (1.2 g; 12.5 mmoles) y 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (260 mg; 0.42 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (45 mL) se desgasificó con N_2 durante 30 minutos, luego se añadió acetato de paladio (II) (93.7 mg; 0.42 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió H_2O/hielo y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, una solución acuosa saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 90 g; gradiente de fase móvil del 99% de DCM/1% de MeOH al 97% de DCM/3% de MeOH/0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad dando como resultado 1.1 g (70%) del intermediario 22. Una fracción (0.7 g) se repurificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.4% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de

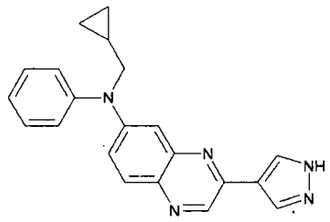
CH_3OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 0.071 g (4.5%) del intermediario 22.



c) Preparación del compuesto 123

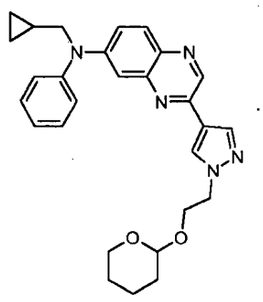
Se añadió en porciones NaH (116.3 mg; 2.9 mmoles) a una solución del intermediario 22 (0.9 g; 2.4 mmoles) en DMF (14 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota (Bromometil)ciclopropano (0.28 mL; 2.9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 30 g, 15-40 µm; fase móvil 98% de DCM/ 2% de CH_3OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.5 g (48%) de compuesto. Una fracción (0.4 g) se repurificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g, PharmPrep MERCK; fase móvil 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando

como resultado 85 mg (8%) del compuesto 123.



d) Preparación del compuesto 54

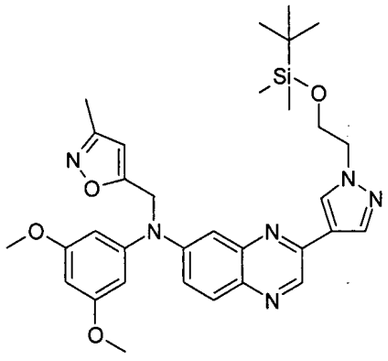
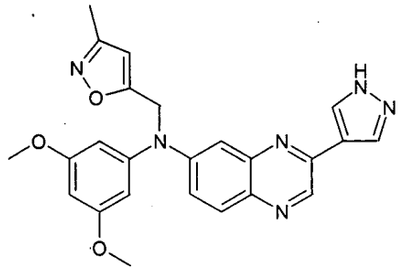
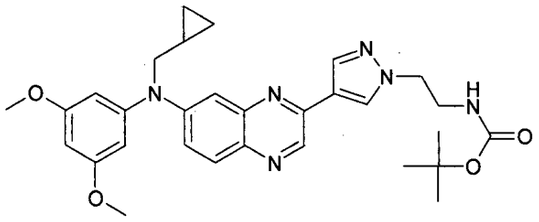
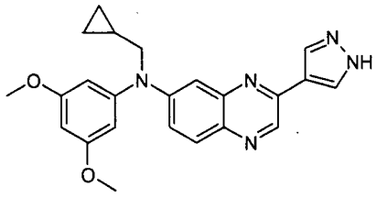
A 5 °C, se añadió HCl/i-PrOH (80 µl 5/6 N; 0.4 mmoles) a una solución de compuesto 123 (85 mg; 0.2 mmoles) en CH_3OH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 4 horas. El éter dietílico (8 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos, luego el precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 58 mg (71%) de compuesto 54 P. F. = 138 °C (Kofler).

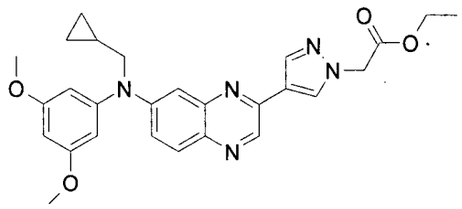
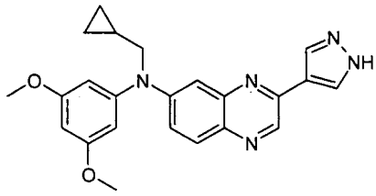
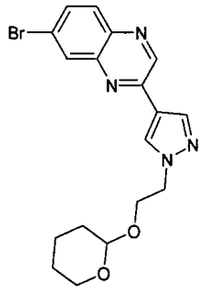


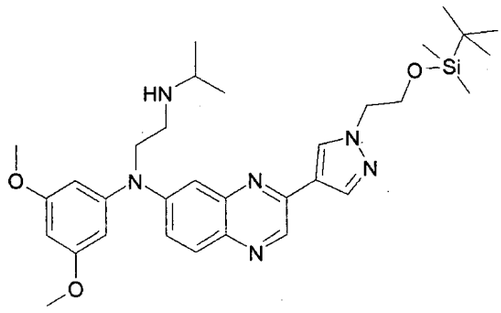
e) Preparación del intermediario 23

La reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió NaH (0.058 g; 1.46 mmoles) en porciones a una solución de compuesto 54 (0.25 g; 0.73 mmoles) en DMF (5 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-

pirano (0.23 mL; 1.46 mmoles) y la mezcla de reacción luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de CH_3OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 250 mg (72%) del intermediario 23.

Intermediario/compuesto preparado de acuerdo con el protocolo anterior	**a partir de**
 intermediario 54	
 intermediario 52	 compuesto 17

intermediario 65 	 compuesto 17
	7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina



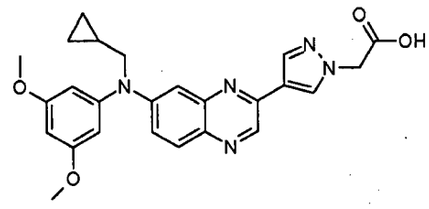
El intermediario 691 usado para preparar el compuesto 691 de acuerdo con B14A, se preparó de modo análogo:

El experimento se realizó 4 veces con las siguientes cantidades.

Una mezcla de compuesto 137 (sal de HCl) (2 g; 4.6 mmoles), 2-bromoetoxi-t-butildimetilsilano (1.3 mL; 7.4 mmoles) y K_2CO_3 (1.3 g; 9.3 mmoles) en CH_3CN (80 mL)

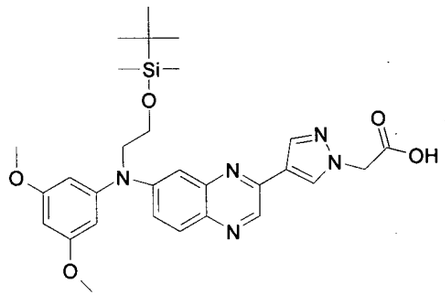
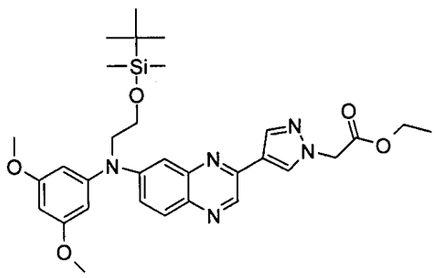
se agitó a 80 °C durante 24 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo (12.3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 450; gradiente de fase móvil del 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 6 g de intermediario 691.

Ejemplo A10

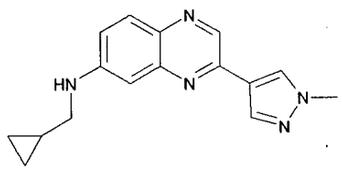


Preparación del intermediario 24

A una solución del intermediario 65 (1.1 g; 2.25 mmoles) en THF (15 mL) y H_2O (15 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.34 g; 4.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. THF se evaporó y se añadieron H_2O y HCl. El precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 976 mg (94%) del intermediario 24.

El intermediario preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
 intermediario 53	

Ejemplo A11

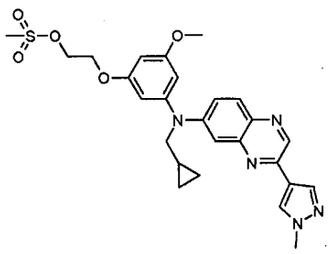


Preparación del intermediario 25

Una solución del intermediario 2 (1 g; 0.35 mmoles), ciclopropanometilamina (0.51 g, 6.9 mmoles) 1,1'-[1,1'-Binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.215 g, 0.35 mmoles) y terc-butóxido de sodio (1.0 g, 10.4 mmoles) en etilenglicol-dimetiléter (15 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. A continuación, acetato de paladio (II) (47% Pd) (77.6 mg, 0.35 mmoles) se añadió y la reacción se calentó bajo irradiación con microondas hasta 135 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se vertió en una solución acuosa de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.

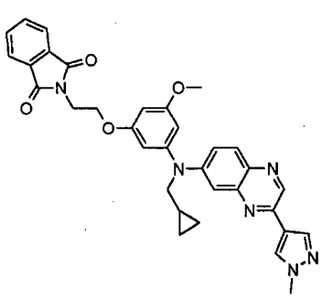
El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm; fase móvil, gradiente del 10% de DCM al 95% de DCM/5% de MeOH/0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron, dando como resultado 710 mg (74%) del intermediario 25. P. F. = 149 °C (Kofler).

Ejemplo A12



a) Preparación del intermediario 26

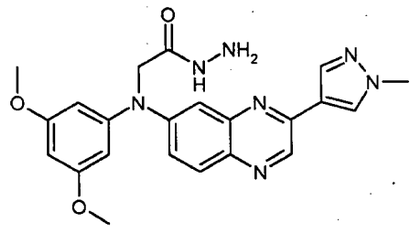
Cloruro de metansulfonilo (61 µL, 0.78 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 24 (0.13 g, 0.26 mmoles), Et_3N (0.18 mL, 1.3 mmoles) en DCM (10 mL) a 5 °C bajo N_2. La solución se agitó durante 1.5 horas a 10 °C. La solución se vertió en agua helada, la capa orgánica se extrajo, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente, dando como resultado 137 mg del intermediario 26.



b) Preparación del intermedario 27

Una solución del intermediario 26 (0.31 g; 0.0006 mol), ftalimida (0.17 g, 0.0012 mol) y K_2CO_3 (0.21 g; 0.0015 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) se calentaron a 150 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con DCM, luego se añadió una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil 0.1% de NH_4OH/ 99% de DCM/ 1% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 212 mg (63%) del intermediario 27.

Ejemplo A13

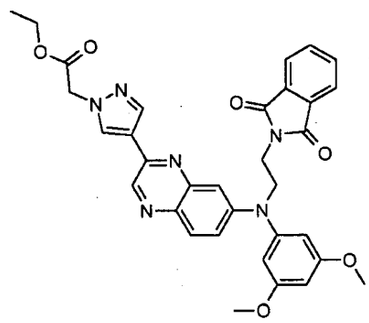


a) Preparación del intermediario 28

Se añadió monohidrato de hidrazina (2.57 mL, 0.083 mol) a una solución de compuesto 65 (3.71 g, 8.29 mmoles) en EtOH (35 mL). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Monohidrato de hidrazina (2.57 mL, 0.083 mol) se añadió otra vez y la mezcla se calentó a reflujo durante 15

horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con EtOH y se secó para dar 2.6 g (72%) del intermediario 28.

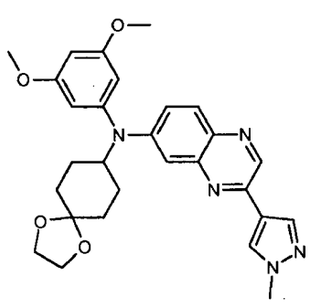
Ejemplo A14



a) Preparación del intermediario 29

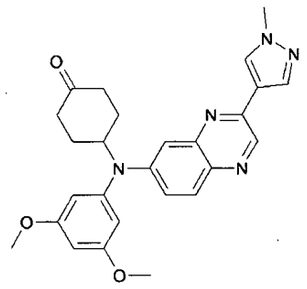
Se añadió en porciones NaH (0.077 g; 2 mmoles) a una solución de compuesto 107(0.63 g; 1.2 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 10 °C durante 60 minutos, luego se añadió bromoacetato de etilo (0.16 mL, 1.45 mmoles) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 0.55 g (75%) del intermediario 29.

Ejemplo A15



a) Preparación del intermediario 30

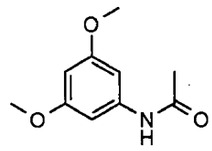
A una mezcla del intermediario 2 (700 mg; 2.4 mmoles), el intermediario 39 (781 mg; 2.66 mmoles), terc-butóxido de sodio (698 mg; 7.3 mmoles), 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (151 mg; 0.24 mmoles) en dioxano (12 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, el acetato de paladio (II) (109 mg; 0.48 mmoles) se añadió a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La reacción se llevó a cabo bajo irradiación con microondas a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se filtró sobre celite. Celite se lavó con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 0.1% de NH4OH, 97% de DCM, 3% de iPrOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 320 mg (26%) del intermediario 30.



b) Preparación del intermediario 31

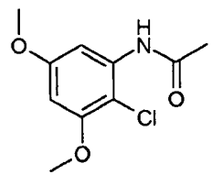
El intermediario 30 (300 mg, 0.598 mmoles) en HCl (3 N) (10.96 mL, 33 mmoles) y THF (10 mL) se agitó a 65 °C durante 2 horas, luego durante 6 horas a 70 °C, y y se vertió en hielo. La solución se basificó con K_2CO_3 en polvo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó, dando como resultado 270 mg (98%) del intermediario 31.

Ejemplo A16



a) Preparación del intermediario 32

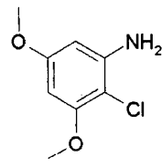
Se añadió anhídrido acético (3.24 mL) en porciones durante diez minutos a una suspensión agitada de 3,5-dimetoxianilina (5 g, 32.64 mmoles) en tolueno (25 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, se añadió éter de petróleo y el precipitado se recogió por filtración con succión y se secó al vacío. El producto crudo (6.1 g, 96%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



b) Preparación del intermediario 33

Se disolvió *N*-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (el intermediario 32) (15 g, 76.8 mmoles) en AcOH (50 mL) . La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió solución acuosa al 32% de ácido clorhídrico (41 mL, 461 mmoles). Se añadió Una solución de clorato de sodio (3.5 g, 33 mmoles) en agua (4 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo y agua y se basificó con K_2CO_3 en polvo. El precipitado se filtró y se lavó con agua.

El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 80% de DCM, 20% de EtOAc) para dar 8.8 g (50%) del intermediario 33.

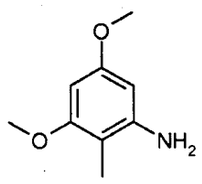


c) Preparación del intermediario 34

Se añadió hidróxido de potasio (10.7 g, 192 mmoles) a una solución de *N*-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (el intermediario 33) (8.8 g, 38.3 mmoles) en EtOH (500 mL) y agua (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se añadió agua

(aproximadamente 30 mL) y el EtOH se eliminó al vacío. El residuo se dividió luego en agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener 7 g (97%) del intermediario 34 (sólido blanco).

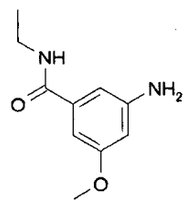
Ejemplo A17



Preparación del intermediario 35

Una mezcla de 2,4-dimetoxi-6-nitrotolueno (2 g, 10.1 mmoles) y níquel (2 g) en MeOH (30 mL) se hidrogenó bajo una presión de 3 bar durante 6 horas. El producto se filtró sobre una almohadilla de celite que se lavó tres veces con una solución de MeOH/DCM (50/50). Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad para dar 1.68 g (99%) del intermediario 35.

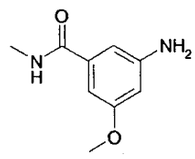
Ejemplo A18



a) Preparación del intermediario 36

Una mezcla de ácido 3-amino-5-metoxi-benzoico (300 mg, 1.8 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (292 mg, 2.1 mmoles), clorhidrato de *N*-Etil-*N'*-β-dimetilaminocarbodiimida (413 mg,

2.1 mmoles) y etilamina (2,7 mL, 5,4 mmoles, 2 M en MeOH) en dimetilformamida (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2% de MeOH/DCM. Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 150 mg (43%) del intermediario 36 (aceite incoloro).



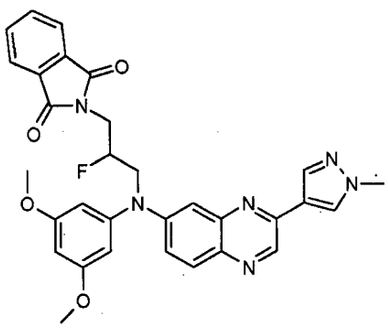
b) Preparación del intermediario 135

Una mezcla de ácido 3-amino-5-fluorobenzoico (10 g; 64.5 mmoles), metilamina en THF (96.7 mL; 193.4 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (14.8 g; 77.4 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (10.5 g; 77.4 mmoles), en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio 1 N y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó.

La capa acuosa se neutralizó con HCl concentrado y

se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 5 g de 3-amino-5-metoxi-N-metil-benzamida (el intermediario 135).

Ejemplo A19

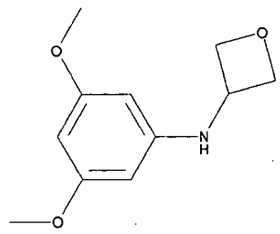


Preparación del intermediario 37

Una solución de desoxoflúor en tolueno (0.478 mmoles; 0.176 mL) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 124 (0.159 mmoles; 90 mg) en DCM (8 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. Después de 5 minutos, se añadió EtOH (una gota). La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La mezcla se basificó con K_2CO_3 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo obtenido (0.090 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm, 30 g; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 97% de DCM /3% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.070 g, 77%) se cristalizó en éter

dietílico/CH_3CN, se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.055 g (60%) del intermediario 37.

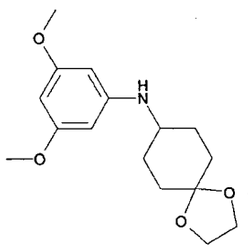
Ejemplo A20



Preparación del intermediario 38

En un recipiente de base redonda, se diluyeron 3,5-dimetoxibencenamina (500 mg, 3.26 mmoles), 3-oxetanona (588 mg, 8.16 mmoles) y ácido acético (374 µL, 6.53 mmoles) en MeOH (21 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió cianoborhidruro de sodio (410 mg, 6.53 mmoles) en MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió NaOH 3 N (15 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua y DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15 - 40 µm; fase móvil 100% de DCM). Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 377 mg (55%) del intermediario 38 (aceite incoloro).

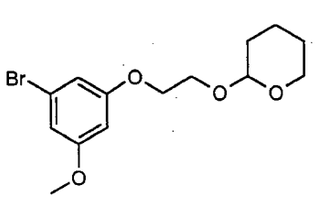
Ejemplo A21



Preparación del intermediario 39

Se añadió cianoborhidruro de sodio (4.55 g, 72.5 mmoles) a una solución de 3,5-dimetoxianilina (3.7 g, 24.15 mmoles), 1,4-ciclohexanodiona mono-etilencetal (15 g, 96.6 mmoles) y ácido acético (5.5 mL, 96 mmoles) en CH_3CN (50 mL) a temperatura ambiente (exotermia observada). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se secaron. El residuo (21 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Irregular SiO_2, 15-40 µm, 90 g; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 7% de CH_3OH / 93% de DCM). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4.2 g (59%) del intermediario 39.

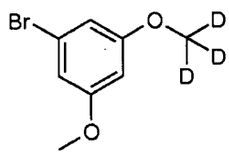
Ejemplo A22



Preparación del intermediario 42

Una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (3.12 g; 15.4 mmoles), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (2.66 mL; 16.9 mmoles) y K_2CO_3 (1.63 g; 11.8 mmoles) se calentó a 80 °C en CH_3CN (40 mL) durante la noche. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría, el producto se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con H_2O y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad (5.5 g). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (irregular SiOH, 15-40 µm, 200 g; fase móvil 80% de ciclohexano, 20% de EtOAc). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 3.7 g (73%) del intermediario 42.

Ejemplo A23

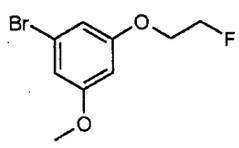


Preparación del intermediario 43

Se añadió hidruro de sodio (1.03 g, 25.86 mmoles) en porciones a una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (3.5 g, 17.24 mmoles) en DMF (20 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 0.5 hora, luego una solución de yodometano deuterado (1.29 mL, 20.69 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se dejó

calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para dar 4 g del intermediario 43, se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

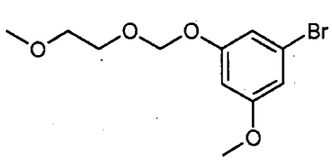
Ejemplo A24



Preparación del intermediario 44

Una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (2 g, 9.85 mmoles), 1-bromo-2-fluoroetane (1.56 g, 0.012 mol) y K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmoles) se calentó a 80 °C en CH_3CN (30 mL) durante la noche. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría, el producto se extrajo con Et_2O. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 2.27 g del intermediario 44 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A25

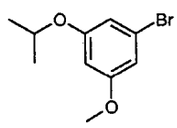


Preparación del intermediario 45

Bajo N_2 a 10 °C, Base de Hunig (9.64 mL; 55.16

mmoles) se añadió a una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (5.6 g, 27.58 mmoles) en THF (100 mL). Se añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (CAS 3970-21-6) (6.3 mL, 55.16 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en agua fría y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 8 g (99.6%) del intermediario 45 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

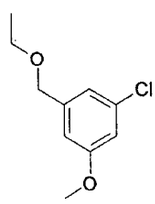
Ejemplo A26



Preparación del intermediario 46

Una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (0.3 g, 1.5 mmoles), 2-yodopropano (0.21 mL, 1.6 mmoles) y K_2CO_3 (1.63 g, 12 mmoles) se calentó a 80 °C en CH_3CN (20 mL) durante 24 horas. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría, el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 350 mg (97%) del intermediario 46 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

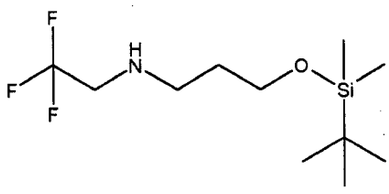
Ejemplo A26A



Preparación del intermediario 136

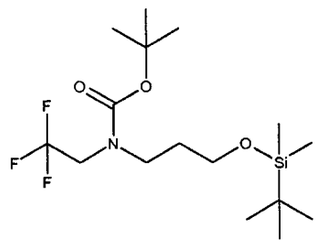
Se añadió NaH (0.74 g; 18.4 mmoles) en porciones a una solución de (3-cloro-5-metoxifenil)metanol (2.9 g; 16.7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota yoduro de etilo (0.96 mL; 12.0 mmoles) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.8 g (25%) del intermediario 136.

Ejemplo A27



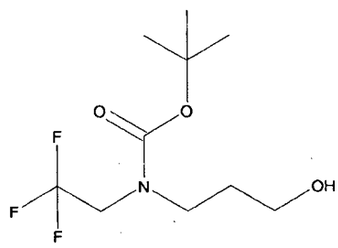
a) Síntesis del intermediario 66

Una mezcla de (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (20 g; 79 mmoles) y 2,2,2-trifluoroetilamina (31 mL; 395 mmoles) en DMSO (140 mL) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua se añadió y la mezcla se extrajo con Et_2O. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 19.5 g (91%) del intermediario 66.



b) Síntesis del intermediario 67

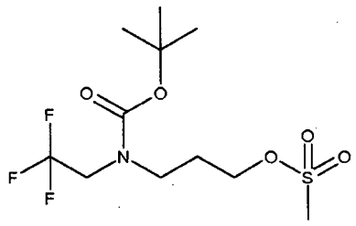
Se añadieron di-terc-butil-dicarbonato (7.96; 36.5 mmoles), trietilamina (6 mL; 43.11 mmoles) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (202 mg; 1.7 mmoles) a una solución del intermediario 66 (9 g; 33.16 mmoles) en DCM (90 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se decantó, se lavó sucesivamente con agua, una solución de HCl (0.5N) y una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 11.3 g (92%) del intermediario 67.



c) Síntesis del intermediario 68

Una mezcla del intermediario 67 (10.8 g; 29.1 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (34.9 mL de una solución 1 M en THF; 34.9 mmoles) en THF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se

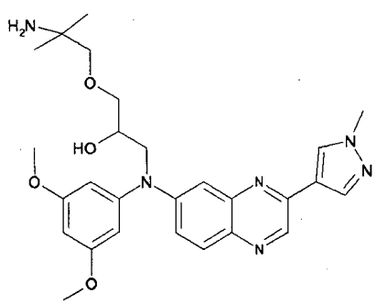
secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µM, 80 g; fase móvil, gradiente del 99% de DCM, 1% de MeOH al 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 3.65 g (49%) del intermediario 68.



d) Síntesis del intermediario 69

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (431 µL; 5.8 mmoles) a una solución del intermediario 68 (1 g; 3.9 mmoles) y trietilamina (811 µL; 5.8 mmoles) en DCM (15 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y dando como resultado el intermediario 69 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

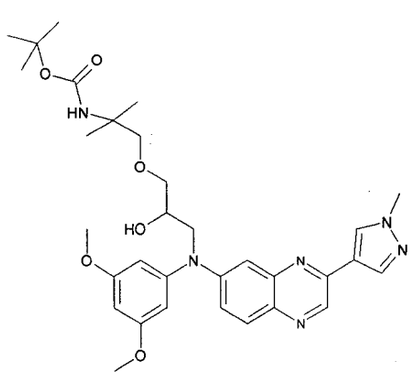
Ejemplo A28



a) Preparación del intermediario 70

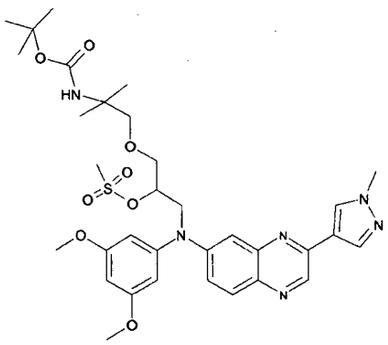
El experimento se realizó 5 times con la siguiente cantidad.

Se añadió en porciones NaH (0.25 g; 5.4 mmoles) a una solución de 2-amino-2-metil-1-propanol (1.54 mL; 16.1 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 minutos. A continuación, el compuesto 76 (1.4 g; 3.35 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 10.5 g de un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g; fase móvil 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron dando como resultado 3.6 g (42%) del intermediario 70.



b) Preparación del intermediario 71

Se añadió Di-terc-butildicarbonato (0.24 g; 1.1 mmoles) a una solución del intermediario 70 (0.62 g; 1.1 mmoles) y $NaHCO_3$ (0.19 g; 2,3 mmoles) en dioxano (15 mL) y agua (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 5 µm 150*30 mm; fase móvil 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó para dar 0.59 g (85%) del intermediario 71.



c) Preparación del intermediario 72

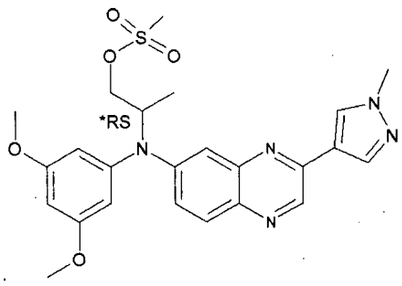
Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.96 mL; 12.4 mmoles) a una solución del intermediario 71 (2.7 g, 4.45 mmoles) y trietilamina (1.86 mL; 13.35 mmoles) en DCM (25 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas dejando que la temperatura llegara hasta

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (4.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g; fase móvil 0.2% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó para dar 3 g (100%) del intermediario 72.

d) Preparación del intermediario 73

Se añadió ácido trifluoroacético (0.97 mL; 13.1 mmoles) a una solución del intermediario 72 (0.6 g; 0.87 mmoles) en DCM (12.5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió DCM. La mezcla se basificó con una solución de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó para dar 597 mg del intermediario 73 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A29

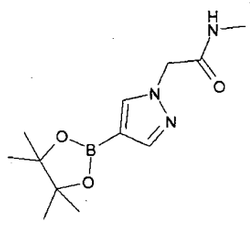


Preparación del intermediario 74

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (3.32 mL; 42.9 mmoles) a una solución de compuesto 606 (6 g; 14.3

mmoles) y trietilamina (10 mL; 71.5 mmoles) en DCM (240 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C y se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 9.6 g del intermediario 74 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa

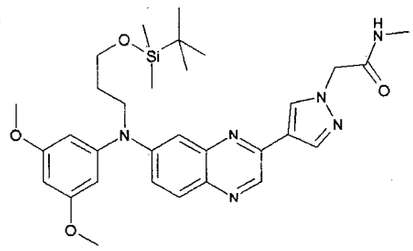
Ejemplo A30



a) Preparación del intermediario 75

Se añadió NaH (11.4 g; 82.5 mmoles) en porciones a una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (4 g; 20.6 mmoles) en acetona (60 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota acetamida, 2-bromo-*N*-metilo (6.3 g; 41.3 mmoles) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó hasta sequedad, se extrajo en DIPE/éter dietílico y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se

filtró y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó hasta sequedad para obtener 9 g del intermediario 75 se usó sin purificación adicional para la si

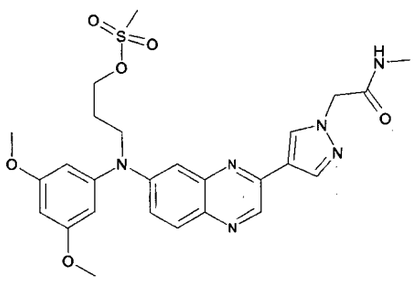


b) Preparación del intermediario 76

Una mezcla del intermediario 14 (5.7 g; 11.7 mmoles), el intermediario 75 (*N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-acetamida) (6.2 g; 23.5 mmoles), fosfato de potasio (7.5 g; 35.2 mmoles) y diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.482 g; 1.2 mmoles) en dioxano (140 mL) y H_2O (60 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, $Pd_2(dba)_3$ (1 g; 1.2 mmoles) se añadió en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite®, se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8.3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 3.5 g (51%) del

intermediario 76.

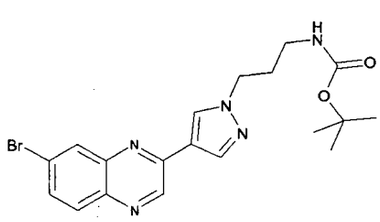
Ejemplo A31



Preparación del intermediario 77

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.73 mL; 9.4 mmoles) a una solución de compuesto 614(1.5 g; 3.15 mmoles) y trietilamina (2.2 mL; 15.7 mmoles) en DCM (40 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C y se dejó llegar la temperatura hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.5 g del intermediario 77 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

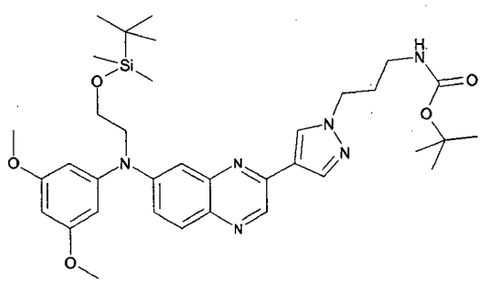
Ejemplo A32



a) Preparación del intermediario 78

Se añadió NaH (0.44 g; 10.9 mmoles) en porciones a

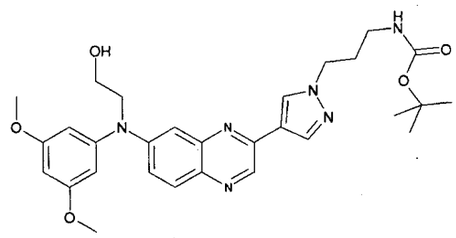
una solución de 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina (1.5 g; 5.45 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) a 0 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 minutos. A continuación, éster N-(3-bromopropil)-1,1-dimetiletílico de ácido carbámico (2.6 g; 10.9 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, éter dietílico, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para obtener 1.3 g del intermediario 78 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



b) Preparación del intermediario 79

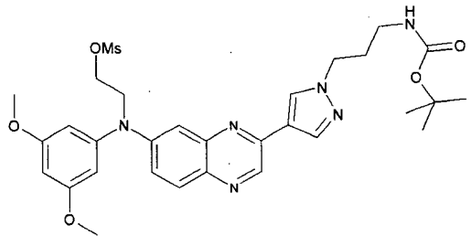
Bajo una atmósfera inerte, una solución de acetato de paladio (0.11 g; 0.48 mmoles), 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.3 g; 0.48 mmoles)) se añadió a temperatura ambiente a una solución del intermediario 41 (3.3 g; 10.6 mmoles), el intermediario 78 (4.2 g; 9.63 mmoles) y carbonato de cesio (3.8 g; 11.6 mmoles) en dimetoxietano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 días.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, K_2CO_3 10% y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 3.3 g (52%) del intermediario 79.



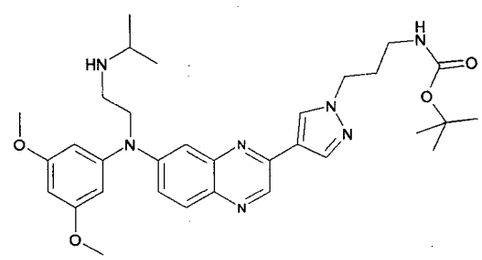
c) Preparación del intermediario 80

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (5.5 mL; 5.5 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 79 (3.3 g; 5 mmoles) en THF (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico /CH_3CN. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 2 g (73%) del intermediario 80.



d) Preparación del intermediario 81

Cloruro de metansulfonilo (0.85 mL; 10.9 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 80 (2 g; 3.65 mmoles) y trietilamina (2.54 mL; 18.2 mmoles) en DCM (50 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C y se dejó llegar la temperatura hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.5 g del intermediario 81 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

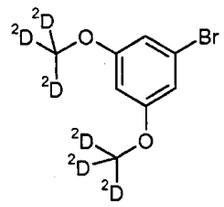


e) Preparación del intermediario 82

Una mezcla del intermediario 81 (2.5 g; 4 mmoles) e isopropilamina (5.2 mL; 59.9 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante 18

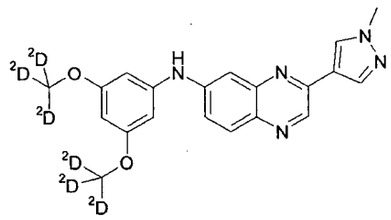
horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil del 0.1% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1.1 g (47%) del intermediario 82.

Ejemplo A33



a) Preparación del intermediario 83

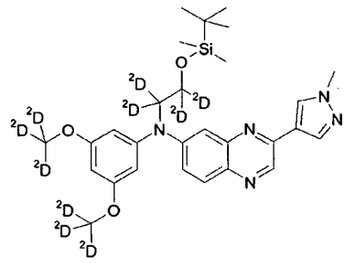
Una mezcla de 5-bromo-bencen-1,3-diol (7.3 g; 38.6 mmoles), carbonato de cesio (37.75 g; 115.9 mmoles) y yodometano-D3 (4.8 mL; 77.25 mmoles) en CH_3CN (150 mL) se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para obtener 5.3 g del intermediario 83 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



b) Preparación del intermediario 84

Bajo una atmósfera inerte, una solución de acetato de paladio (0.21 g; 0.9 mmoles), 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.57 g; 0.9 mmoles) se añadió a temperatura ambiente a una solución del intermediario 5 (2 g; 10.6 mmoles), el intermediario 83 (2.45 g; 11 mmoles) y terc-butóxido de sodio (2.64 g; 27.4 mmoles) en dioxano (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron.

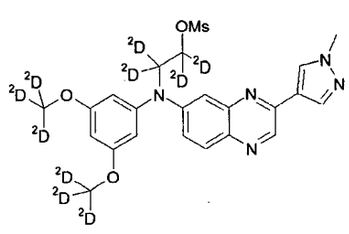
El residuo (4 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 3.6 g (90%) del intermediario 84. P. F.: 198 °C (DSC).



c) Preparación del intermediario 85

Se añadió en porciones NaH (0.107 g; 2.69 mmoles) al intermediario 84 (0.49 g; 1.35 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. A continuación, una solución de (2-bromoetoxi)(1,1-dimetiletil)dimetil-silano deuterado (versión deuterada de CAS 86864-60-0; preparada por un método de deuteración conocido en la técnica) (0.65 g; 2.7 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para obtener 0.88 g del intermediario 85 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

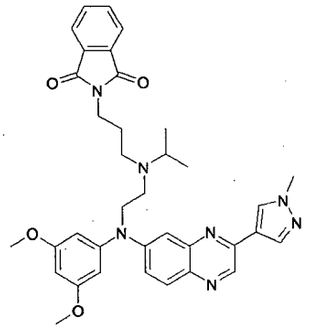
Ejemplo A34



Preparación del intermediario 86

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.17 mL, 2.1 mmoles) a una solución de compuesto 617 (0.294 g, 0.7 mmoles) y trietilamina (0.49 mL, 3.5 mmoles) en DCM (5 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C y se dejó llegar la temperatura hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.45 g del intermediario 86 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A35

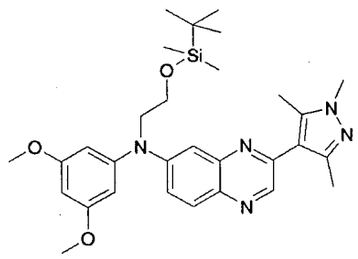


Preparación del intermediario 87

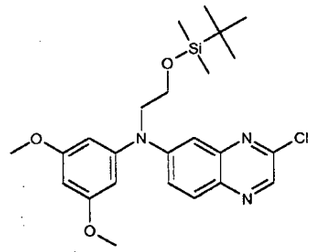
Una mezcla de compuesto 4 (1.3 g; 2.9 mmoles), N-(3-bromopropil) ftalimida (1.56 g; 5.8 mmoles) y K_2CO_3 (0.805 g; 5.8 mmoles) en CH_3CN (100 mL) se agitó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se

filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.566 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 50 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó para dar 1.26 g (34%) del intermediario 87.

Ejemplo A36A

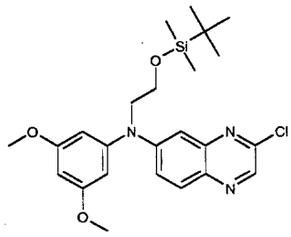


Preparación del intermediario 88



Una mezcla del intermediario 88b (ver A4c-2) (0.53 g; 1.1 mmoles), 1,3,5-trimetil-4-(tributilestanil)-1H-Pirazol (Síntesis, (13), 1949-1958; 2001) (1.33 g; 3.33 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.064 g; 0.055 mmoles) en tolueno (3 mL) se agitó a 160 °C durante 40 minutos usando un modo único de microondas (Biotage). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 40 µm; gradiente de fase móvil del 90% de DCM, 10% de heptano al 100% de DCM, luego 99% de DCM 1% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se

concentraron para dar 0.41 g (68%) del intermediario 88.

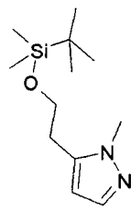


Intermediario 88b

solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3.016 mmoles; 3.016 ml) por goteo a una solución del intermediario 88b (2.742 mmoles; 1.30 g) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se agregó EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 = 30g-15/40 µm) Eluyente: CH_2Cl_2 100 a CH_2Cl_2 98/MeOH 2, rendimiento del intermediario 88a

Un derivado de pirazol alternativos que se pueden usar en el protocolo anterior se pueden preparar de la siguiente manera:

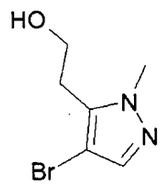
A)



a) Preparación del intermediario 125

Se añadió gota a gota N-butil-litio 1.6 M en hexano (33.5 mL; 53.6 mmoles) a una solución de 1-metilpirazol (4 g; 48.8 mmoles) en THF (66 mL) a -78 °C bajo flujo de N_2. La

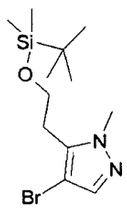
mezcla de reacción se agitó a 0 °C, luego (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (12.5 mL; 58.5 mmoles) se añadió a la solución a -78 °C y se agitó durante 1 hora. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (16 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g; fase móvil 65% de heptano, 35% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 3 g (25%) del intermediario 125.



b) Preparación del intermediario 126

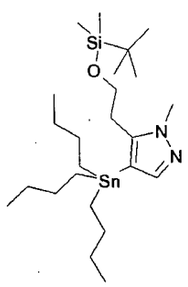
Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio al 95% (3.5 g; 10.8 mmoles) a una solución del intermediario 125 (2.6 g; 10.8 mmoles) en MeOH (130 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se vertió en agua y K_2CO_3 al 10%. DCM se añadió y la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 300

g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 2 g (92%) del intermediario 126.



c) Preparación del intermediario 127

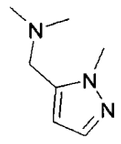
Se añadieron sucesivamente cloruro de terc-butildimetilsililo (1.9 g; 12.7 mmoles), imidazol (1.6 g; 23.4 mmoles) a una solución del intermediario 126 (2 g; 9.75 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con Et_2O. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, luego salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 10-40 µm, 90 g; fase móvil del 100% de DCM al 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 2,8 g (90%) del intermediario 127.



d) Preparación del intermediario 128

Se añadió gota a gota N-butil-litio 1.6 M en hexano (0.22 mL; 0.35 mmoles) a una solución del intermediario 127 (0.102 g; 0.32 mmoles) en Et_2O (1.5 mL) a -78 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se añadió cloruro de tributilestaño (0.095 mL; 0.35 mmoles) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió Et_2O. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.160 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g; fase móvil 80% de heptano, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.055 g (32%) del intermediario 128.

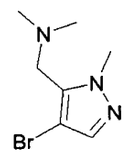
B)



a) Preparación del intermediario 129

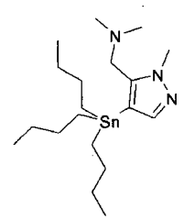
Se añadió gota a gota N-butil-litio 1.6 M en hexano (25 mL; 40.2 mmoles) a una solución de 1-metilpirazol (3 mL; 35.5 mmoles) en THF (50 mL) a -78 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, luego se añadió sal de Eschenmoser (8.1 g; 43.85 mmoles) a la solución a -78 °C y se agitó durante 1 hora. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó durante

18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para obtener 3.1 g del intermediario 129.



b) Preparación del intermediario 130

Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio 95% (6.9 g; 21.6 mmoles) a una solución del intermediario 130 (3 g; 21.6 mmoles) en MeOH (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se vertió en agua y K_2CO_3 10%. DCM se añadió y la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (3.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1.35 g (29%) del intermediario 130.

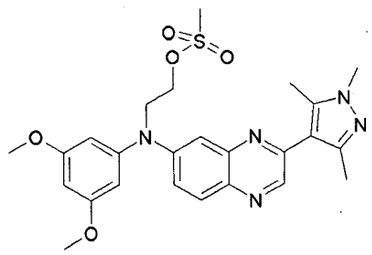


c) Preparación del intermediario 131

Se añadió gota a gota N-butil-litio 1.6 M en hexano (0.8 mL; 1.26 mmoles) a una solución del intermediario 130

(0.25 g; 1.15 mmoles) en Et_2O/THF (1/2) (3 mL) a -78 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió cloruro de tributilestaño (1.58 mL; 5.8 mmoles) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y Et_2O se añadió. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.52 g del intermediario 131 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A36B

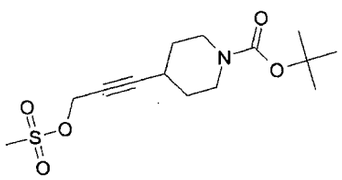


Preparación del intermediario 89

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.066 mL; 0.85 mmoles) a una solución de compuesto 622 (0.185 g; 0.43 mmoles), trietilamina (0.14 mL; 0.98 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.005 g; 0.043 mmoles) en THF (5 mL) a 5°C bajo un flujo de N_2. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.26

g (aceite amarillo) del intermediario 89 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

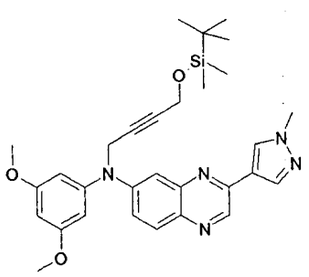
Ejemplo A37



Preparación del intermediario 91

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (1 mL; 12.8 mmoles) a una solución de éster 4-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-1,1-dimetiletílico de ácido 1-piperidincarboxílico (2 g; 8.5 mmoles), trietilamina (1.8 mL; 12.8 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (10.4 g; 85 mmoles) en DCM (20 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.41 g del intermediario 91 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

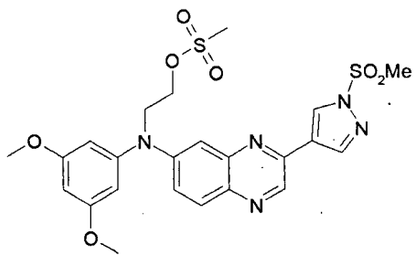
Ejemplo A38



Preparación del intermediario 92

Se añadió NaH (0.24 g; 6.0 mmoles) en porciones al intermediario 3 (1 g; 3.0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora. A continuación, 2-butin-1-ol, 4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-, 1-metansulfonato (4.2 g; 15.0 mmoles) se añadió gota a gota bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (4.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g; fase móvil 60% de heptano, 4% de MeOH, 36% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.185 g (11%) del intermediario 92.

Ejemplo A39

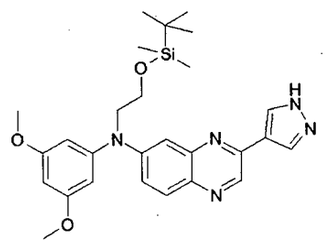


Preparación del intermediario 93

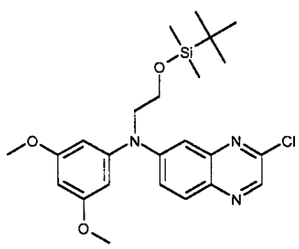
Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (9.9 mL; 127.7 mmoles) a una solución de compuesto 2 (10 g; 25.55 mmoles), trietilamina (24.9 mL; 178.8 mmoles) en DCM

(400 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 17.6 g del intermediario 93 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A40



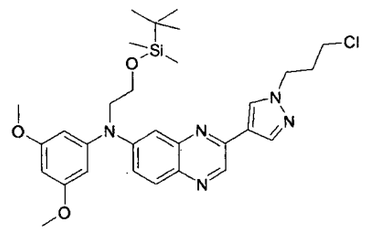
Preparación del intermediario 94



(ver A4c-2) (9.5 g; 20 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (4.3 g; 22 mmoles), fosfato de potasio (8.5 g; 40 mmoles) en dioxano (1 L) y agua (120 mL) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos, luego S-Phos (0.83 g; 2 mmoles) y el $Pd_2(dba)_3$ (7.6 g; 6.6 mmoles) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc y se filtró en una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se

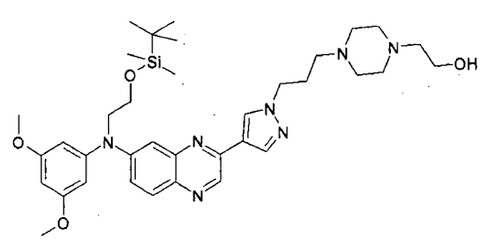
secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (18.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 20-45 µm, 1000 g; fase móvil 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 5.1 g (51%) del intermediario 94.

Ejemplo A41



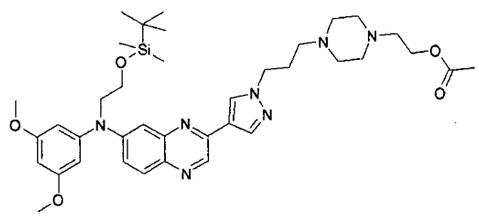
a) Preparación del intermediario 95

Se añadió NaH (0.2 g; 4.75 mmoles) en porciones al intermediario 94 (2 g; 4 mmoles) en *N, N*-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora. A continuación, el 1-bromo-3-cloropropano (0.5 mL; 4.75 mmoles) se añadió gota a gota bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para obtener 2.5 g del intermediario 95 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



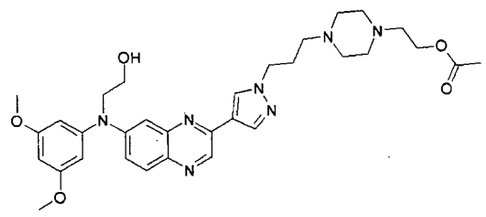
b) Preparación del intermediario 96

Una mezcla del intermediario 95 (1.1 g; 1,48 mmoles), 1-(2-hidroxiletil)piperazina (0.407 g; 2.95 mmoles), K_2CO_3 (1.92 g; 14.74 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.9 g del intermediario 96 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



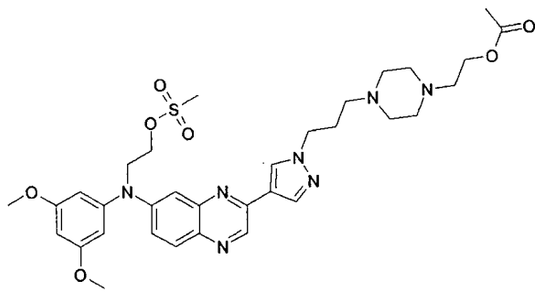
c) Preparación del intermediario 97

Una mezcla del intermediario 96 (0.56 g; 0.83 mmoles), cloruro de acetilo (0.12 mL; 1.66 mmoles), trietilamina (0.27 mL; 1.9 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.01 g; 0.083 mmoles) se agitó en DCM (10 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.85 g del intermediario 97 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



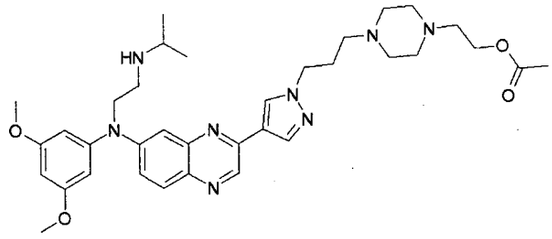
d) Preparación del intermediario 98

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2.5 mL, 2.5 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 97, (0.75 g, 0.84 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 al 10% y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. DCM y poco MeOH se añadieron, luego la fracción insoluble se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo y el precipitado se combinaron y se disolvieron en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 90 g; fase móvil del 0.3% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.238 g (47%) del intermediario 98.



e) Preparación del intermediario 99

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.1 mL; 1.3 mmoles) a una solución del intermediario 98 (0.19 g; 0.26 mmoles) y trietilamina (0.11 mL; 0.78 mmoles) en DCM (5 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.51 g del intermediario -AAA se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

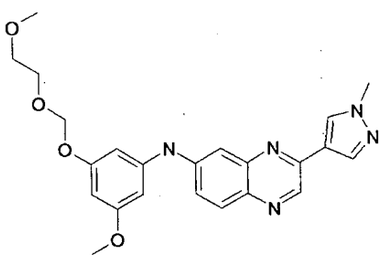


f) Preparación del intermediario 100

Una mezcla del intermediario 99 (0.51 g; 0.26 mmoles) e isopropilamina (5.9 mL; 68.9 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se calentó a 100 °C en un recipiente sellado por 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, DCM se añadió. La

capa orgánica se separó, se lavó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.59 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil 0.7% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.09 g (54%) del intermediario 100.

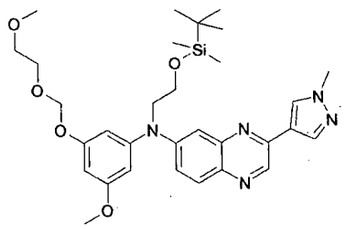
Ejemplo A42



a) Preparación del intermediario 101

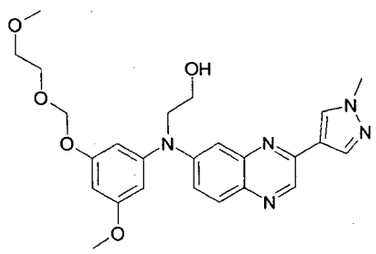
Una mezcla del intermediario 5 (3 g; 13.3 mmoles), el intermediario 45 (3.9 g; 13.3 mmoles), terc-butóxido de sodio (3.9 g; 40 mmoles) y 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina (0.83 g; 1.33 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (100 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. acetato de paladio (II) (0.3 g; 1.33 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O y DCM. La mezcla se filtró en una almohadilla de celite®. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 5 g de compuesto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en

gel de sílice (SiOH, 20-45 µm, 40 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 3.6 g (62%) del intermediario 101.



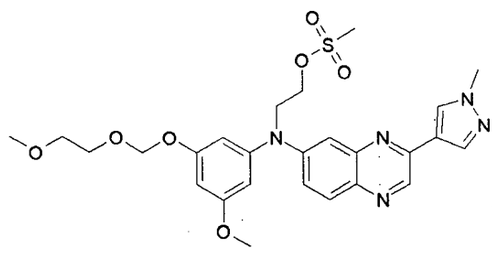
b) Preparación del intermediario 102

Se añadió NaH (0.37 g; 9.2 mmoles) en porciones a una solución del intermediario 101 (2 g; 4.6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (1.3 mL; 6.0 mmoles) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 3 g del intermediario 102.



c) Preparación del intermediario 103

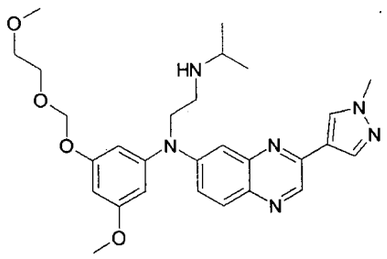
Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (5 mL; 5 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 102 (3 g; 5 mmoles) en THF (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 10% y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 40 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 2.2 g (61%) del intermediario 103.



d) Preparación del intermediario 104

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.7 mL; 9.2 mmoles) a una solución del intermediario 103 (2.2 g; 4.6 mmoles), trietilamina (1.6 mL; 11.5 mmoles) en DCM (30 mL) a 5 °C bajo un flujo de N2. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se

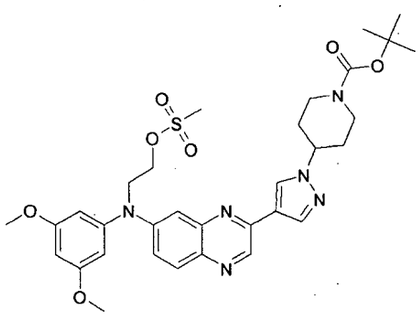
filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.8 g del intermediario 104 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



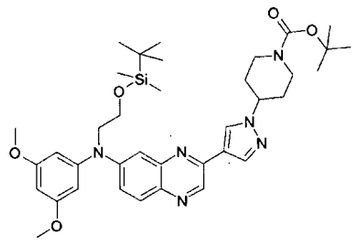
e) Preparación del intermediario 105

Una mezcla del intermediario 104 (2 g; 3.6 mmoles) y 2-propanamina (1.6 mL; 17.9 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 40 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.8 g (43%) del intermediario 105.

Ejemplo A43

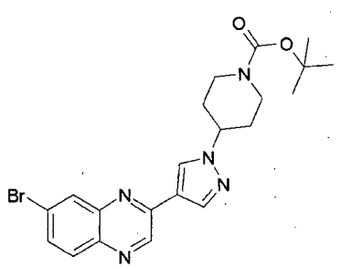


Preparación del intermediario 107

Se añadió gota a gota Cloruro de metansulfonilo (0.19 mL; 2.4 mmoles) a una solución de compuesto 625 (0.69 g; 1.2 mmoles) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito  en B39 a partir de que se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en A2c) a partir del intermediario 41 y el intermediario 106), trietilamina (0.4 mL; 3 mmoles) en DCM (10 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.8 g del intermediario 107 en forma de un aceite anaranjado se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

El intermediario 107 se convirtió en el compuesto 650 de acuerdo con el procedimiento descrito en B3 (protocolo de primera alternativa).

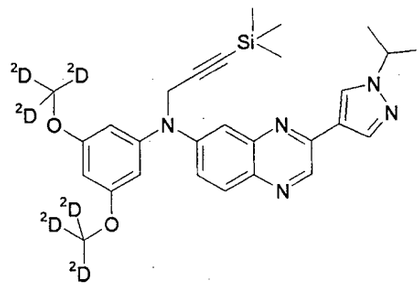
Ejemplo A43A



Preparación del intermediario 106

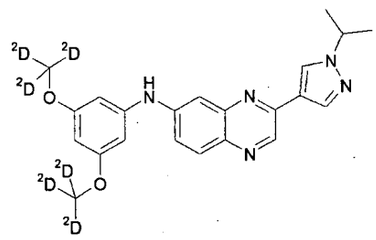
Se añadió NaH (0.3 g; 7.2 mmoles) en porciones a una solución de 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina (1.6 g; 6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. A continuación, 4-metilsulfoniloxi-1-piperidinecarboxilato CAS [141699-59-4] (3.5 g; 12.6 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8.4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Irregular, SiOH, 20-40 µm; 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 3.7 g (67%) del intermediario 106 (aceite amarillo).

Ejemplo A44

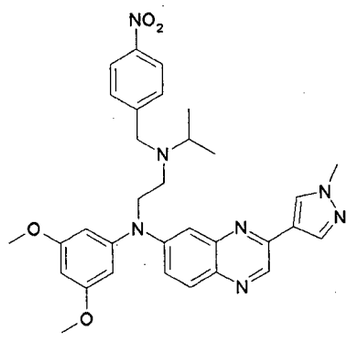


Preparación del intermediario 109

Se añadió NaH (0.29 g; 7.4 mmoles) en porciones al

intermediario 108  (1.5 g; 3.7 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en A33b) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, 3-bromo-(1-trimetilsilil)-1-propina (1.6 mL; 10.2 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 80 g fase móvil 98% de DCM, 2% de MeOH) para dar 1.4 g del intermediario 109.

Ejemplo A45

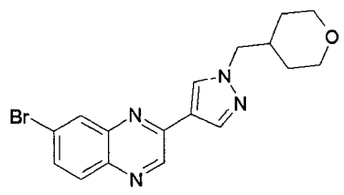


Preparación del intermediario 110

Una mezcla de compuesto 4 (0.5 g; 1.2 mmoles), bromuro de 4-nitrobencilo (0.29 g; 1.35 mmoles) y K_2CO_3 (0.24

g; 51.8 mmoles) en CH_3CN (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (estabilidad SiOH, 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil del 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de EtOAc al 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó para dar 0.34 g (52%) del intermediario 110.

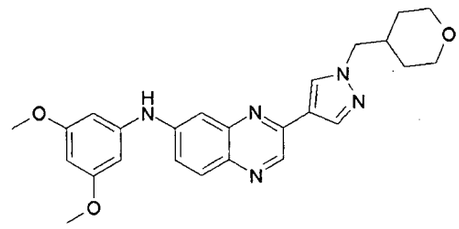
Ejemplo A46



a) Preparación del intermediario 113

Se añadió en porciones NaH (0.52 g; 13 mmoles) a 7-bromo-2-(1H-pirazolil-4-il)quinoxalina (3 g; 11 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota el 4-bromometiltetrahidropirano (2.4 mL; 13 mmoles) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió

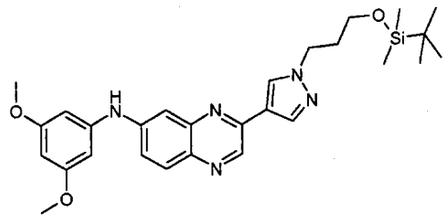
en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE y CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó para dar 2.6 g (64%) del intermediario 113.



b) Preparación del intermediario 112

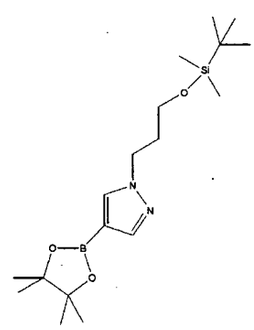
Bajo una atmósfera inerte, se añadió una solución de acetato de paladio (0.08 g; 0.35 mmoles), 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.22 g; 0.35 mmoles) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 113 (2.6 g; 7,0 mmoles), 3,5-dimetoxianilina (1 g; 7,0 mmoles) y terc-butóxido de sodio (2 g; 21 mmoles) en dioxano (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada y se añadió DCM. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite®. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, fase móvil 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1.6 g (63%) del intermediario 112.

Ejemplo A47



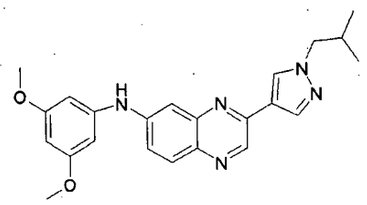
a) Preparación del intermediario 114

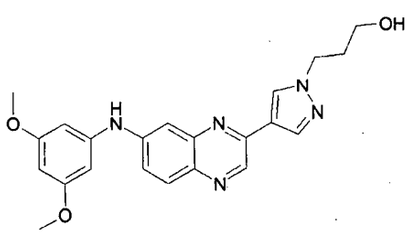
El intermediario 13 (9 g; 28.5 mmoles), el intermediario 132 (20.9 g; 57 mmoles), fosfato de potasio (12.1 g; 57 mmoles) en dioxano (200 mL) y agua (80 mL) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos, luego se añadieron S-Phos (1.2 g; 2.9 mmoles) y $Pd_2(dba)_3$ (1.3 g, 1.4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc y se filtró en una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (28 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 20-45 µm, 1000 g; fase móvil 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 13.6 g (92%) del intermediario 114.



El intermediario 132 se preparó de la siguiente manera:

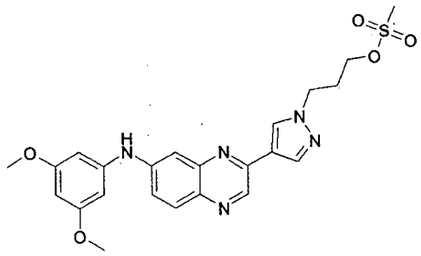
Se añadió NaH (77.3 mmoles; 3 g) a una solución de 4,4,5,5 tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (10 g; 51.5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (18.5 mL; 77.3 mmoles) a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para dar 23.8 g (70%) del intermediario 132 y se usó sin purificación adicional.

El intermediario  se preparó de acuerdo con el protocolo anterior para el intermediario 114.



b) Preparación del intermediario 115

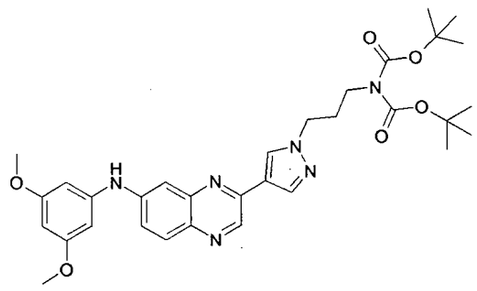
Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (24 mL; 24 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 114 (12.5 g; 24 mmoles) en THF (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 10% y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 8.8 g (90%) del intermediario 115. P. F.: 118 °C (Kofler).



c) Preparación del intermediario 116

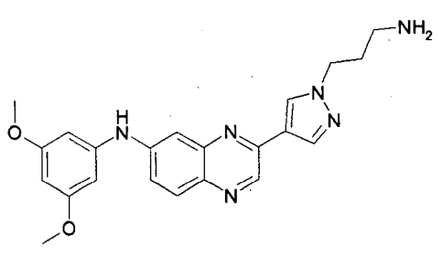
Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (1.9 mL; 24.7 mmoles) a una solución del intermediario 115 (2 g; 5.0 mmoles), trietilamina (4.9 mL; 34.5 mmoles) en DCM (80 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 3.4 g del intermediario

116 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



d) Preparación del intermediario 117

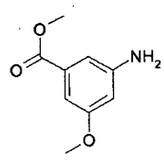
Se añadió en porciones NaH (0.42 g; 10.4 mmoles) a di-terc-butil-iminocarboxilato (2,3 g; 10.4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 minutos. A continuación, el intermediario 116 (2.5 g; 5.2 mmoles) se añadió gota a gota bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se agitó a 50 °C durante 4 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40 µm; 80 g; fase móvil 98% de DCM, 20% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1.7 g (54%) del intermediario 117.



e) Preparación del intermediario 118

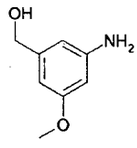
Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL; 39.7 mmoles) a una solución del intermediario 117 (1.5 g; 2.5 mmoles) en DCM (20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 al 10%, se añadió EtOAc. Las capas se separaron y luego la capa acuosa se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para obtener 0.45 g (45%) del intermediario 118 . P. F.: 96 °C (Kofler).

Ejemplo A48



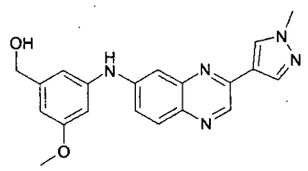
a) Preparación del intermediario 119

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (26 mL; 359 mmoles) a una solución de ácido 3-amino-5-metoxibenzoico (10 g; 59.82 mmoles) en MeOH (150 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío a 50 °C para dar 8.6 g (79%) del intermediario 119 (a sólido blanco).



b) Preparación del intermediario 120

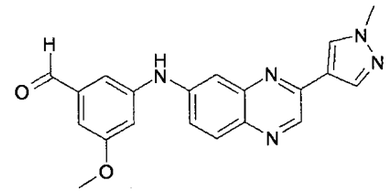
Una solución de litio 2.4 M en THF (35.8 mL; 85.9 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 119 (8.62 g; 39.6 mmoles) en THF seco (150 mL) a 0 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl y se agitó durante 10 minutos a 0 °C. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (200 g; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 7% de MeOH en DCM). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 3.26 g del intermediario 120.



c) Preparación del intermediario 121

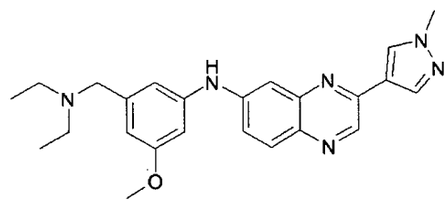
Bajo una atmósfera inerte, una solución de tris(dibenzilacetona)paladio (0) (1,12 g; 1.2 mmoles), 2-diciclohexilfospino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (1.28 g; 2.7 mmoles) se añadió a temperatura ambiente a una solución del intermediario 2 (3.52 g; 12.2 mmoles), el intermediario 120 (3.3 g; 17.45 mmoles) y carbonato de cesio (11.9 g; 36.49 mmoles) en *t*-BuOH (80 mL). La mezcla de

reacción se agitó a 105 °C durante 1 hora usando un microondas de modo único. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada (400 mL) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH (95/5) y el producto insoluble se filtró y se secó para dar 4.7 g del intermediario 121 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.



d) Preparación del intermediario 122

Se añadió MnO_2 (5.65 g; 65 mmoles) a una solución del intermediario 121 (4.7 g; 13 mmoles) en THF (270 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite®. El filtrado se evaporó para dar 1.5 g (32%) del intermediario 122 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

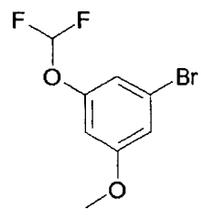


e) Preparación del intermediario 123

El intermediario 122 (0.3 g; 0.64 mmoles) y dietilamina (0.14 g; 1.9 mmoles) se añadieron a Pd/C al 10%

(0.05 g) y 0.2 mL de a 4% solución de tiofeno en DIPE en MeOH/THF (100 mL) bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C bajo una atmósfera 75 atm de H_2 hasta absorber 1 eq de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite®. El filtrado se evaporó para dar 0.354 g del intermediario 123.

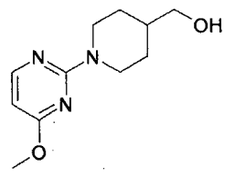
Ejemplo A49



Preparación del intermediario 124

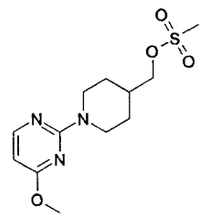
Una mezcla de 3-bromo-5-metoxifenol (2 g; 9.8 mmoles), carbonato de cesio (6.4 g; 19.7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) y agua (4 mL) se desgasificó bajo flujo de N_2 durante 1 hora, luego se añadió sal de sodio de ácido-2-cloro-2,2-difluoroacético (5.3 g; 34.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 días. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g; gradiente de fase móvil del 95% de heptano, 5% de EtOAc al 90% de heptano, 10% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.56 g (23%) del intermediario 124.

Ejemplo A50



a) Preparación del intermediario 133

Una mezcla de 2-cloro-4-metoxipirimidina (1.24 g; 8.5 mmoles), 4-piperidinmetanol (1.2 g; 10.25 mmoles) y K_2CO_3 (2.4 g; 17.0 mmoles) en CH_3CN (15 mL) se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 40 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1.6 g (83%) del intermediario 133.



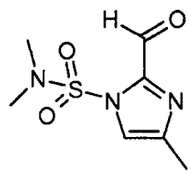
b) Preparación del intermediario 134

Cloruro de metansulfonilo (0.94 mL; 12.1 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 133 (0.54 g; 2.42 mmoles), trietilamina (2.4 mL; 16.9 mmoles) en DCM (15 mL) a 5 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió

en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 40 g; fase móvil del 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.5 g (69%) del intermediario 134.

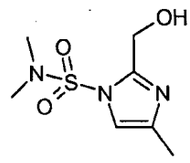
Este intermediario se usó en la preparación del compuesto 839.

Ejemplo A51



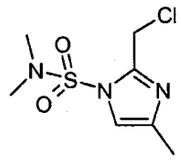
a) Preparación del intermediario 137

4-Metil-1-dimetilsulfamoilimidazol (2.9 g, 15.6 mmoles) se diluyó en THF (105 mL). La solución resultante se enfrió hasta -78 °C y se añadió butil litio 2 M en ciclohexano (11.7 mL, 18.7 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, se añadió *N,N*-dimetilformamida (7.6 mL, 98.0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C, luego se dejó llegar hasta temperatura ambiente en 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de NH_4Cl y luego se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener 3.7 g del intermediario 137.



b) Preparación del intermediario 138

Una mezcla del intermediario 137 (3.7 g; 17 mmoles) se disolvió en MeOH (32 mL). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió borhidruro de sodio (0.6 g; 17 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción luego se concentró, se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener 2.9 g (78%) del intermediario 138. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

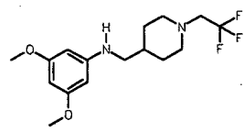


c) Preparación del intermediario 139

El intermediario 138 (3,2 g; 14.3 mmoles) se disolvió en THF (26 mL) y *N,N*-dimetilformamida (13 mL). A continuación, la solución se enfrió hasta 0 °C y trietilamina (4.1 mL; 28.6 mmoles) seguido de cloruro de metansulfonilo (1.3 mL; 17.2 mmoles) y cloruro de litio (1.8 g; 43 mmoles) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo (3.5 g)

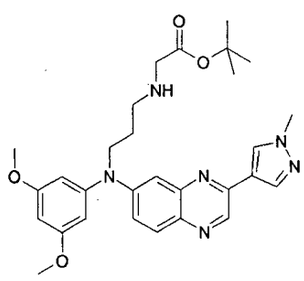
se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron, el solvente se evaporó para obtener 2.2 g (70%) del intermediario 139 usado para preparar el compuesto 695.

Ejemplo A52

Preparación de 

Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxiborónico (18.5 g; 101.5 mmoles), 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidinmetanamina (16.6 g; 61.7 mmoles), acetato de cobre (II) (18.5 g; 101.5 mmoles) y trietilamina (59.8 mL;425 mmoles) en DCM (350 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de fase móvil del 89% de éter de petróleo/11% de acetato de etilo a 45% de éter de petróleo/55% de acetato de etilo). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó para dar 3.8 g (19%) de compuesto.

Ejemplo A53

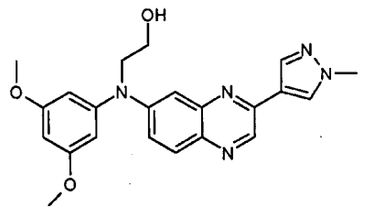


Preparación del intermediario 142

Una mezcla del intermediario 15 (1.8 g; 3.6 mmoles) y éster terc-butílico de glicina (2.5 g; 18 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) se agitó a 80 °C durante 6 horas en un tubo sellado. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2.52 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 20-45 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener 0.96 g (50%) del intermediario 142 que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

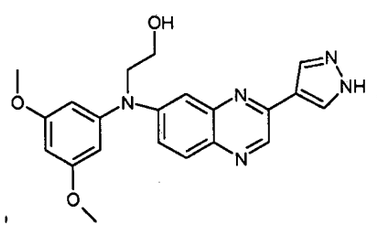


El fluoruro de tetrabutilamonio (38.5 mL, 38.5 mmoles;) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 9 (20 g, 38.5 mmoles) en THF (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3

al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 11.7 g (75%) de compuesto 1. P. F. = 153 °C (DSC).

El compuesto 1 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

525 g (1.01 mol) del intermediario 9 se disolvió en una mezcla de THF (0.89 L), ácido acético (2.68 L) y agua (0.89 L) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C hasta la conversión completa en el alcohol. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo en DCM (3.68 L) y agua (3.68 L) y el pH de la mezcla se ajustó a 7 usando amonio. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (0.5 L) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en tolueno. El precipitado se filtró, se lavó con tolueno y se secó para proporcionar 204 g (49.8% de rendimiento) del compuesto 1.

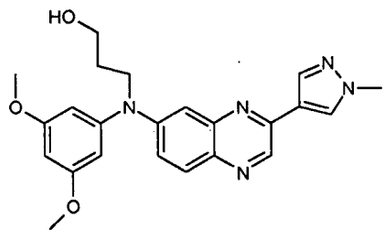


a) Preparación del compuesto 2

Una mezcla del intermediario 47 (1.50 g; 2.476

mmoles), HCl 3 N (2 mL) en dioxano (25 mL) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El compuesto se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.790 g (81%) de compuesto 2. P. F. = 169 °C (DSC).

Ejemplo B2



a) Preparación de compuesto 3

El fluoruro de tetrabutilamonio (14.6 mL, 14.6 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 11 (6.5 g, 12.2 mmoles) en THF (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 7.8 g de compuesto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm,

450 g MATREX; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron para obtener 4.9 g (96%) de compuesto 3. El compuesto se cristalizó en Et_2O/CH_3CN, el precipitado se filtró y se secó para dar 4.37 g (85%) de compuesto 3. P. F. = 168 °C (Kofler).

El compuesto 3 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

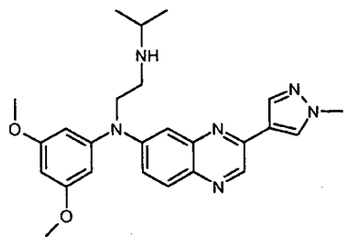
El intermediario 11 (167.2 g; 313 mmoles) se añadió a una mezcla de ácido acético (846 mL), THF (282 mL) y agua (282 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas y se evaporó hasta sequedad. El compuesto crudo 3 se usó sin purificación adicional para preparar el intermediario 17a.

El compuesto 3 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B2b.

b) HCl/i-PrOH (11.3 mL; 56.5 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 18 (8.5 g; 16.87 mmoles) en CH_3OH (100 mL) a 10 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Agua helada se añadió a la solución que se basificó con NH_4OH. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 200 g; fase móvil, 97% de DCM, 3% de CH_3OH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad

para obtener 3.7 g (52%) de compuesto 3 y 1.2 g de una fracción impura. Esta fracción impura se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de CH_3OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 700 mg (10%) de compuesto 3.

Ejemplo B3



Preparación de compuesto 4

Una mezcla del intermediario 10 (8.7 g; 17.99 mmoles) e isopropilamina (61.3 mL, 719.68 mmoles) se calentó a 90 °C durante 3 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad. DCM y agua se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8 g) se cristalizó en Et_2O/CH_3CN, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 6.68 g (83%) de compuesto 4.P. F. = 142 °C (DSC).

El compuesto 4 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

Una mezcla del intermediario 10 (322 g; 666 mmoles)

y 2-propanamina (196.8 g; 3.3 mol) en acetonitrilo (2.66L) se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta ~30% de su volumen inicial. Se añadieron Agua (1.5 L), 2-metiltetrahidrofurano (2.5 L) y $NaHCO_3$ (50 g). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con una solución hecha de 50 g de $NaHCO_3$ en agua (1 L), se secó ($MgSO_4$), se filtró en gel de sílice y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en 2-propanol. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 257.2 g (86,5%) de compuesto 4.

El compuesto 4 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

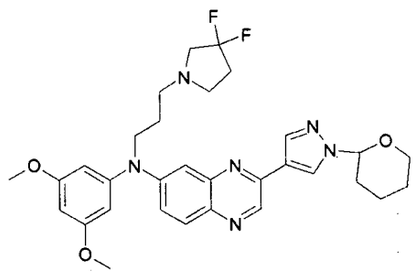
El intermediario 3 (20.0 g; 55.3 mmoles), luego se añadieron bromuro de tetra-N-butilamonio (9.06 g; 27.7 mmoles) a 2 °C bajo una atmósfera inerte a una solución de hidróxido de potasio (46.6 g; 830 mmoles) en THF (387 mL) y agua (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición en porciones de N-(2-cloroetil)-2-propanamina HCl (CAS[6306-61-2]) y luego a 50 °C hasta la conversión completa. Se añadió agua, las capas se separaron y la capa orgánica se concentró, se extrajo en DCM/agua, se neutralizó con HCl hasta pH neutro. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 26.6 g de compuesto 4.

Se preparó el compuesto 4 como sal de HCl (..1HCl) usando el siguiente procedimiento.

A una mezcla agitada de 2-metiltetrahidrofurano (1.5L) y KOH (140 gm 250 mmoles) se agregó agua (30 mL). Después se agregaron intermediario 3 (60 g, 166 mmoles)) y bromuro de tetrabutilamonio (13.4g, 41 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C por 1 hora mientras se agita. Después se agregó N-(2-cloroetil)-2-propanamina HCl (CAS[6306-61-2])(48 g, 299 mmoles) en 1 porción. La mezcla se agitó por 18 horas a 50°C. Cuando la conversión se completó, se agregó agua (600 mL) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en 2-propanol (120 mL) y se agregó HCl en 2-propanol a 60°C. Después de enfriamiento, se aisló la sal de HCl vía filtración. Después del secado a 50°C en un horno se secado a vacío se obtuvo la sal de HCl en 83% de rendimiento (compuesto 4a).

A 51.69 g (107 mmoles) de sal de CHl de la etapa previa se agregó agua (258 mL) y DCM (258 mL). El pH de la mezcla de reacción se ajustó usando hidróxido de amonio (17.25 ml) hasta pH =9.5. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El residuo se cristalizó de 2-propanol (258 mL). Después del secado a 50°C bajo vacío el compuesto 4 se obtuvo en 91% de rendimiento (43.4 g).

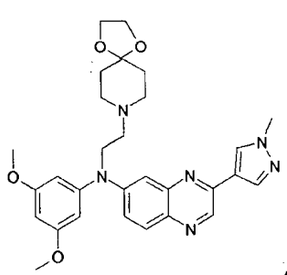
Ejemplo B3A



Preparación de compuesto 6

El intermediario 48 (7.2 g; 12.7 mmoles), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (7.3 g; 50.7 mmoles), carbonato de sodio (6.72 g; 63.42 mmoles), yoduro de potasio (2.1 g; 12.7 mmoles) en 1-butanol (220 mL) se calentaron hasta 90 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 35-40 µm, Grace Resolv; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, dando como resultado 3.2 g (44%) de compuesto 6.

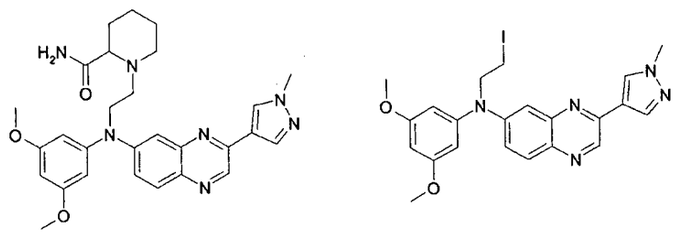
Ejemplo B3B



Preparación de compuesto 58

Una mezcla del intermediario 10 (2.8 g; 5.8 mmoles) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4-5]decano (1.5 g; 18 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) en un tubo sellado se calentó a 140 °C usando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo (6 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40 µm 300 g; fase móvil, 0.2% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 1.9 g (61%) de compuesto 580.

Ejemplo B3C

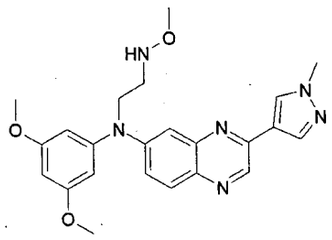


Preparación de compuesto 666 y 665

Una mezcla del intermediario 10 (0.3 g; 0.6 mmoles), 2-piperidin-2-carboxamida (0.32 g; 2.5 mmoles), yoduro de potasio (0.1 g; 0.6 mmoles) y carbonato de sodio (0.41 g; 4,4 mmoles) en 1-butanol (12 mL) se agitó a 85 °C durante 4 días. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.33 g) se purificó por LC preparativa (irregular, SiOH 15-

40 µM, 30 g, gradiente de fase móvil del 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El primer producto (0.1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.081 g (25%) de compuesto 665. P. F.: 206 °C (Kofler). El segundo producto (0.1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.082 g (25%) de compuesto 666. P. F.: 163 °C (Kofler).

Ejemplo B3D

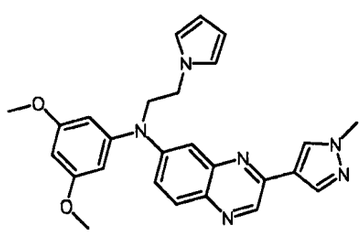


Preparación de compuesto 677

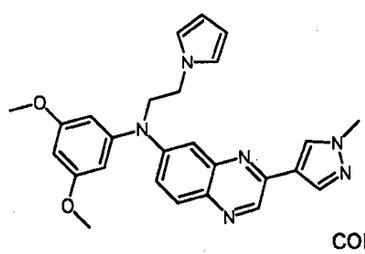
El intermediario 10 (1.3 g; 2.7 mmoles), clorhidrato de metoxilamina (2,3 g; 26.9 mmoles) en trietilamina (15 mL; 107.5 mmoles) se calentaron a 90 °C durante 5 horas en un tubo sellado. La reacción se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase móvil, 96% de DCM, 4% de *i*-PrOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.38 g) se cristalizó en éter dietílico. El

precipitado se filtró y se secó para obtener 0.32 g (27%) de compuesto 677 P. F.: 177 °C (DSC).

Ejemplo B3E



y



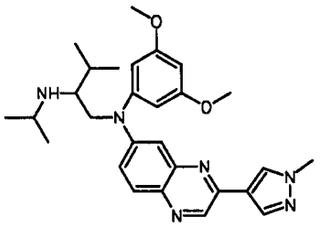
como una sal de HCl

Preparación de compuesto 923 (base libre) y compuesto 886 (sal de HCl)

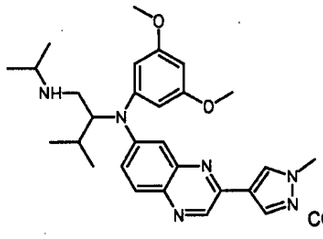
Una mezcla del intermediario 10 (1.0 g; 2.07 mmoles) y 3-pirrolina (628 µL, 8.3 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) se calentó a 90 °C durante 90 minutos en un dispositivo de microondas Biotage. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadieron DCM y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (5 µm, fase móvil: gradiente del NH_4OH 0.2%, DCM 98%, MeOH 2% a NH_4OH 0.8%, DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones eluidas se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se agitó a temperatura ambiente bajo burbujeo de aire durante 24 horas. El solvente se evaporó para dar una espuma amarilla que se cromatografió en gel de sílice (SiOH 10 µm 60 g, fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas

se evaporaron para proporcionar 100 mg (11%) de compuesto 923. Este compuesto se convirtió en la sal HCl en MeOH. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH y se secó para dar 41 mg (4%) de compuesto 886.

Ejemplo B3F



.HCl y

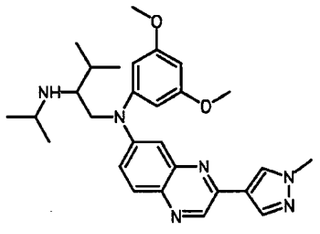


como una sal de HCl

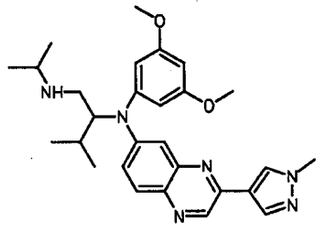
compuesto 891 compuesto 894

Preparación de compuesto 891 y 894

y preparación de compuesto 924 y 925



y

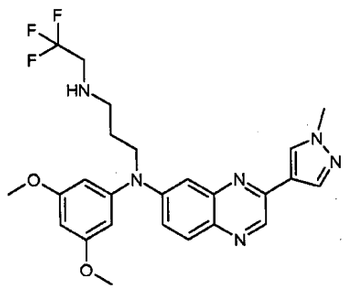


compuesto 924 compuesto 925

Una mezcla del intermediario 143 (622 mg, 1.2 mmoles) en isopropilamina (8,06 mL, 94.6 mmoles) se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para dar a aceite amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 µm, fase móvil: gradiente del 100% de DCM al 0.7% de

NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y se evaporaron dando como resultado 33 mg (6%) de compuesto 924 y 40 mg (7%) de compuesto 925. compuesto 924 se convirtió en sal HCl en MeOH. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 25 mg (4%) de compuesto 891. compuesto 925 se convirtió en sal HCl en MeOH. El solvente se evaporó, el residuo se trituró en Et_2O, se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 51 mg (7%) de residuo. Esta fracción se extrajo de MeOH y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó hasta sequedad. El producto se trituró y se secó, para dar 24 mg (3%) de compuesto 894.

Ejemplo B4



a) Preparación de compuesto 5

Una solución del intermediario 17a (0.2 g; 0.402 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetilamina (2 mL; 25 mmoles) se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el

solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 98% de DCM, 2% de CH_3OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.14 g, 69%) se cristalizó en DIPE/éter dietílico/pentano (1/1/1). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.134 g (67%) de compuesto 5, P. F. = 126 °C (DSC).

El compuesto 5 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B4b.

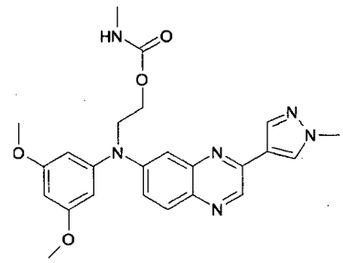
b) HCl 3 M (60 mL) se añadió a una solución del intermediario 17 (9,49 mmoles; 5.7 g) en CH_3OH (120 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se vertió en una solución helada de K_2CO_3 (10%). La mezcla se agitó durante 30 minutos y la capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC. El residuo (5.3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de CH_3OH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso (3.93 g, 83%) se cristalizó en DiPE/éter dietílico/CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 3.7 g (78%) de compuesto 5.

El compuesto 5 también se preparó alternativamente

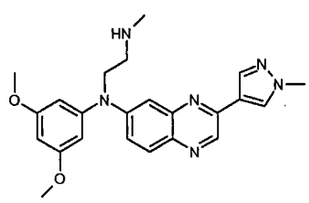
usando el siguiente procedimiento.

Una mezcla del intermediario 17 (268.5 g; 447 mol) y ácido trifluoroacético (0.5 L) en DCM (2.24 L) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se extrajo en tolueno (0.3L) y se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en DCM (3L) y agua (2L) y el pH se ajustó a neutralidad con amonio. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (0.3L) y las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (1.5 L) y se agitó durante 1 hora con una mezcla de gel de sílice (275 g). El gel de sílice se filtró, se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 226 g de compuesto 5. Se cristalizó en 2-propanol, se filtró y se secó para proporcionar 180.8 g (80%) de compuesto 5.

Ejemplo B4A



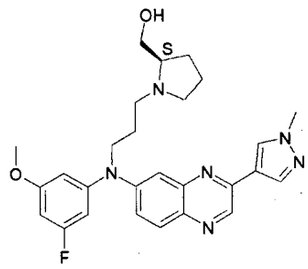
Preparación de compueto 7



y compuesto 8

Una solución en metilamina en alcohol etílico absoluto (5.15 mL, 33% p/p, 41.4 mmoles) se añadió gota a gota a una suspensión del intermediario 10 (2 g, 4.1 mmoles), K_2CO_3 (2.86 g, 20.7 mmoles) en CH_3CN seco (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.85 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; gradiente de fase móvil del 0.1% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH al 0.1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones deseadas se juntaron y los solventes se evaporaron, dando como resultado 0.30 g de la fracción I (15%) y 1.25 g de la fracción II (72%). La fracción I se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.240 g (12%) de compuesto 7. P. F. = 160-162 °C. La fracción II se extrajo con DCM y una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La mezcla se agitó durante 1 hora, luego la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El producto se cristalizó en éter dietílico/CH_3CN, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 1.05 g (59%) de compuesto 8. P. F. = 180-182 °C (Kofler).

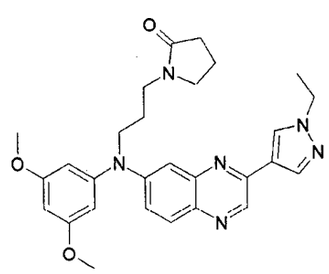
Ejemplo B4B



Preparación de compuesto 679

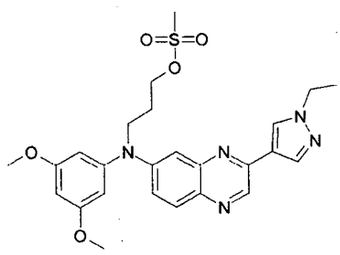
Una mezcla del intermediario metansulfonato de 3-{(3-fluoro-5-metoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}propilo preparado de acuerdo con A3 0.35 g; 0.72 mmoles), (S)-(+)-2-pirrolidinmetanol (0.1 mL; 1 mmoles) y trietilamina (0.4 mL; 2.9 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) se calentó a 140 °C durante días en un tubo sellado. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.12 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm; gradiente de fase móvil del 0.52% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.031 g (9 %) de compuesto 679

Ejemplo B4C



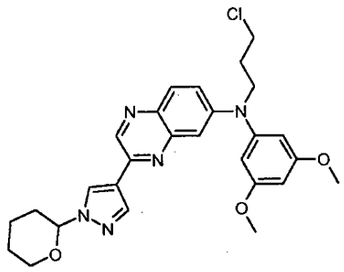
Preparación de compuesto 694 como una sal de HCl

NaH (0.24 g; 5.9 mmoles) se añadió en porciones a 2-pirrolidinona (0.46 mL; 5.9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego el intermediario



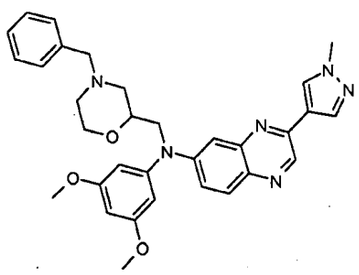
preparado de acuerdo con A5 (1 g; 2 mmoles) se añadió a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada. Un precipitado se filtró, se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico y se agitó a 0 °C, luego 0.5 mL de HCl *i*-PrOH 5 N se añadió gota a gota. El éter dietílico se añadió y la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora y el precipitado se filtró y se secó para obtener 0.33 g (26%) de compuesto 694. P. F.: 197 °C (DSC).

Ejemplo B5



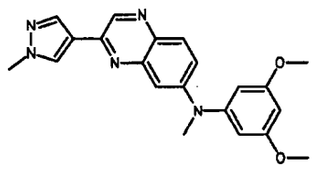
Preparación de compuesto 9

NaH (0.556 g; 13.9 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 49 (3 g; 6.95 mmoles) en DMF (85 mL) a 5 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. 1-bromo-3-cloropropano (2 mL; 20.9 mmoles) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 90 g MERCK; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1 % de NH4OH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 2.94 g (86%) de compuesto 9.



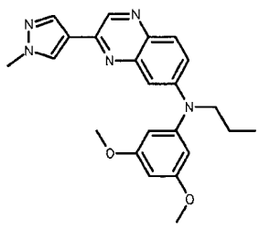
a) Preparación de compuesto 10

NaH (925 mg, 23.1 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 3 (4.18 g, 11.6 mmoles) en DMF (52 mL) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos, luego a solución de 2-metansulfonato de 4-(fenilmetil)-2-morfolinmetanol (4.95 g, 17.3 mmoles) en DMF (13.5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, dando como resultado 2.74 g (43%, pureza del 90%) de una espuma amarilla. Una muestra (440 mg) se purificó por una cromatografía de fluido supercrítica aquiral (AMINO 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 20% de MeOH, 80% de CO_2). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, dando como resultado 356 mg de un residuo que se cristalizó con DCM/Acetona/éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 188 mg de compuesto 10. P. F. = 134 °C (Kofler).



b-1) Preparación de compuesto 11

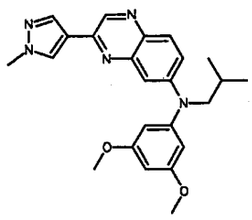
A una solución del intermediario 3 (67 mg, 0.18 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió NaH (12 mg, 0.28 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta no observar más burbujas, se enfrió hasta 0 °C y yoduro de metilo (0.08 mL, 1.3 mmoles) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 38 mg (54%) de compuesto 11 (polvo amarillo).



b-2) Preparación de compuesto 12

A una solución del intermediario 3 (100 mg, 0.277 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió hexametildisilazida de potasio (0.5 M en tolueno, 12 mg, 0.831 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el bromuro de propilo (0.30 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a

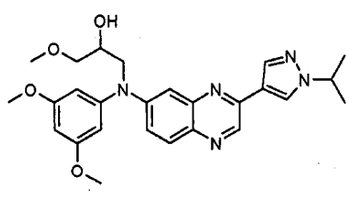
temperatura ambiente durante otras 3 horas y se diluyó con DCM y agua. El residuo sólido se eliminó por filtración, se disolvió en MeOH y se combinó con los otros extractos orgánicos, se secó ($MgSO_4$) y luego se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 10 mg (9%) de compuesto 12 (polvo amarillo).



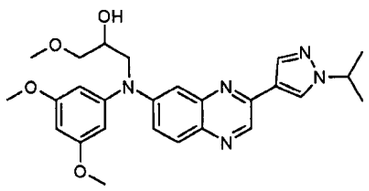
b-3) Preparación de compuesto 13

Una mezcla del intermediario 3 (50 mg, 0.139 mmoles), carbonato de cesio (226 mg, 0.693 mmoles) y 1-bromo-2-metilpropano (95 mg, 0.693 mmoles) en CH_3CN (1 mL) se calentó. La mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM Discovery a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 5 mg (9%) de compuesto 13 (polvo amarillo).

Ejemplo B6



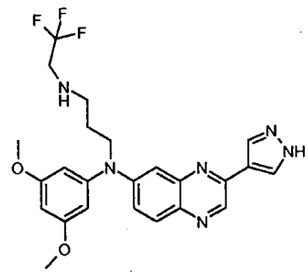
Preparación de compuesto 14 y



compuesto 14a como una sal de HCl

NaH (513.5 mg, 12.8 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 8 (2.5 g, 6.4 mmoles) en DMF (25 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego glicidilmetiléter (1.1 mL, 12.8 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó dando como resultado 0.66 g (21.5%) de compuesto 14 que se convirtió en su sal HCl con HCl/2-propanol (5-6 N) en MeOH. La mezcla se evaporó y el sólido resultante se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó para dar 0.488 g (15%) de compuesto 14a (0.95 eq HCl) (p. f. = 110 °C, Kofler).

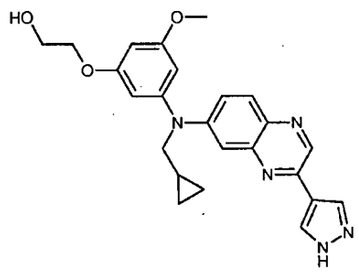
Ejemplo B7



Preparación de compuesto 15

HCl 3N (13.5 mL) se añadió a una solución del intermediario 50 (2 g, 2.98 mmoles) en CH_3OH (65 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, luego se calentó a 60 °C durante la noche. La solución se vertió en agua helada y se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g MATREX; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (DIETHYLAMINOPROPYL 5 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil 0.3% de 2-propilamina, 80% de CO_2, 20% de MeOH). Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH_3CN/DIPE, el precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 760 mg (53%) de compuesto 15. P. F. = 121 °C (DSC).

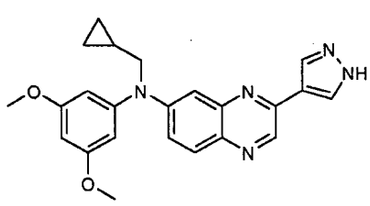
Ejemplo B8



Preparación de compuesto 16

HCl/i-PrOH (0.33 mL, 0.0017 mol) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 51 (0.25 g, 0.0004 mol) en CH_3OH (6 mL) a 10 °C. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución se concentró, se extrajo con agua helada, se basificó con NH_4OH y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g; fase móvil 1% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, dando como resultado 138 mg (78%) de compuesto 16, P. F. = 80 °C (Kofler).

Ejemplo B9



a) Preparación de compuesto 17

HCl 3 N (4 mL) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 20 (1.5 g, 3.0 mmoles) en

dioxano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El compuesto se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 1 g (83%) de compuesto 17. P. F. = 158-160 °C (Kofler).

El compuesto 17 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B9b.

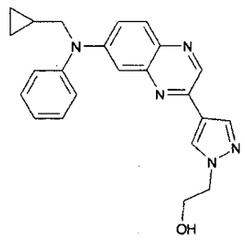
b) Bajo N_2, el intermediario 19 (3.0 g; 8.1 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.9 g; 9.7 mmoles), carbonato de sodio 2 M (6.1 mL; 12.2 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (30 mL) se desgasificaron por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. $Pd(PPh_3)_4$ (0.75 g; 0.65 mmoles) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. El residuo se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 90 g; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH)15-40 µm, 90 g). Las fracciones puras se juntaron y

se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó, dando como resultado 1.66 g (51%) de compuesto 17.

El compuesto 17 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B9c.

c) Una mezcla del intermediario 19 (3.3 g, 8.9 mmoles), 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxílico (3.15 g, 10.7 mmoles), fosfato de potasio (3,79 g, 17.8 mmoles), diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.37 g, 0.9 mmoles) en dioxano (60 mL) y H_2O (6 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, el $Pd_2(dba)_3$ (0.408 g, 0.446 mmoles) se añadió en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El celite se lavó con EtOAc, luego el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm 30 g MERCK; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 97% de DCM, 3% de MeOH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, dando como resultado 3,30 g (73%) de compuesto 17.

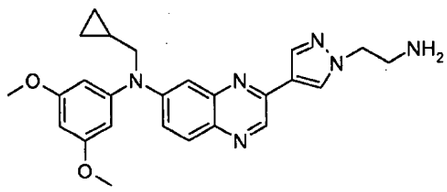
Ejemplo B10



Preparación de compuesto 18

A 5 °C, HCl/i-PrOH 5/6 N (213 µl; 1.06 mmoles) se añadió a una solución del intermediario 23 (250 mg; 0.53 mmoles) en CH_3OH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 3 horas. Se añadieron H_2O y hielo. Una solución acuosa de K_2CO_3 (10%) se añadió hasta que el pH se volvió básico y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se extrajo en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, dando como resultado: 64 mg (31%) de compuesto 18. P. F. = 132 °C (Kofler).

Ejemplo B11

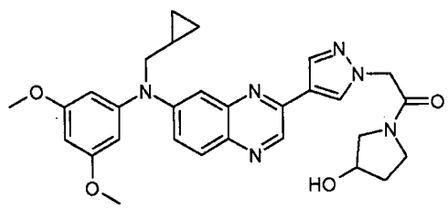


Preparación de compuesto 19

Una mezcla del intermediario 52 (0.99 g, 1.8 mmoles) en HCl 3 N (3 mL) y dioxano (17 mL) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente y se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La solución se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g MERCK; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad, dando como resultado 782 mg (97%) de compuesto 19. P. F. = 130 °C (Kolfer).

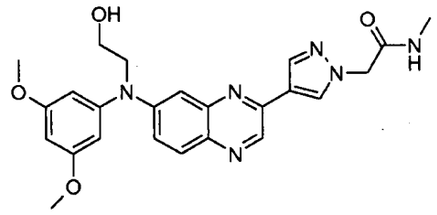
Ejemplo B12



Preparación de compuesto 20

Clorhidrato de *N*3-(etilcarbonimidoil)-*N*1,*N*1-dimetil-1,3-propandiamina (1:1) (0.12 g, 0.76 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 24 (0.23 g, 0.505 mmoles), 3-pirrolidinol (0.061 g, 0.76 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0.1 g, 0.76 mmoles), Et_3N (0.105 mL, 0.76 mmoles) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. La mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó

en DIPE, se filtró y se secó. La fracción de producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm 60 g, PharmPrep MERCK; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó con DIPE, se filtró y se secó, dando como resultado 186 mg (70%) de compuesto 20. P. F. = 203.4 °C (DSC).



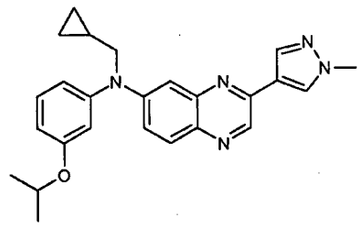
a) Preparación de compuesto 21

Clorhidrato de *N*3-(etilcarbonimidoil)-*N*1,*N*1-dimetil-1,3-propandiamina (1:1) (227 mg; 1,46 mmoles) se añadió a una mezcla del intermediario 53 (550 mg; 0.98 mmoles), clorhidrato de metilamina (329 mg; 4.88 mmoles), Et_3N (0.95 mL; 6.83 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (198 mg; 1.46 mmoles) en DCM (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, luego se agitó durante 2 días, se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g Merck; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). La fracción de producto deseada se recogió y el

solvente se evaporó, dando como resultado 76 mg (17%) de compuesto 21 que se cristalizó en éter dietílico para dar 59 mg (13%) de compuesto 21. P. F. = 204.5 °C (DSC).

El compuesto 21 puede también prepararse a partir del intermediario correspondiente $-O-Si(CH_3)_2-C(CH_3)_3$ de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, tales como por ejemplo, en el Ejemplo B2.

Ejemplo B13

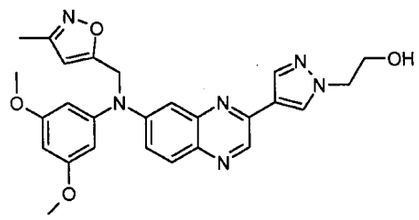


Preparación de compuesto 22

Una mezcla del intermediario 25 (0.4 g, 1.43 mmoles), 1-bromo-3-isopropoxibenceno (0.46 mL, 2.86 mmoles), terc-butóxido de sodio (0.032 g, 0.14 mmoles) y 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.413 g, 4,30 mmoles) en etilenglicoldimetiléter (3 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. El acetato de paladio (II) (47% de Pd) (0.032 g, 0.14 mmoles) se añadió y la mezcla se calentó a 135 °C bajo irradiación con microondas durante 60 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular,

15-40 µm 30 g; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm; fase móvil, gradiente del 40% de a 0.5% solución de NH_4HCO_3 en agua, 60% de CH_3CN al 100% de CH_3CN). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.187 g) se cristalizó en DIPE/pentano (80/20), luego el precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.128 g (22%) de compuesto 22. P. F. = 109 °C (DSC).

Ejemplo B14

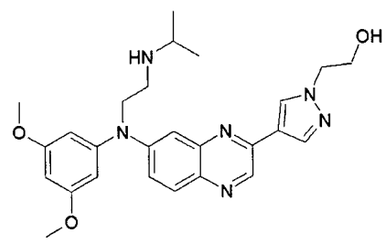


Preparación de compuesto 23

Una solución del intermediario 54 (0.4 g, 0.666 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (0.73 mL, 0.73 mmoles) en THF (10 mL) se agitó a 0 °C durante 2 horas. Agua y EtOAc se añadieron, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, luego salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.4 g) primero se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK; fase móvil, gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH al 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras

se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo luego se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (AMINO 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 80% de CO_2, 20% de EtOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.165 g, 51%) se cristalizó en DIPE, el precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.150 g (46%) de compuesto 23. P. F. = 134 °C (Kofler).

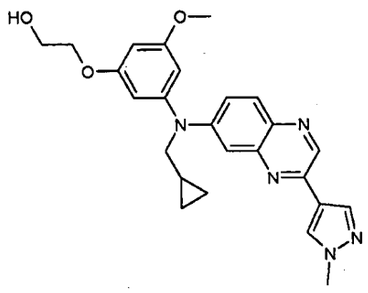
Ejemplo B14A



Preparación de compuesto 691

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (12.7 mL; 12.7 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 691 (5 g; 8.5 mmoles) en THF (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (3.5 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 3.2 g (80%) de compuesto 691 P. F.: 99 °C (DSC).

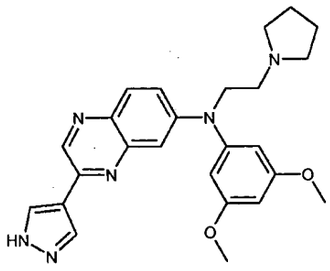
Ejemplo B15



Preparación de compuesto 24

HCl/i-PrOH (276 µL, 1,38 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 55 (183 mg, 0.35 mmoles) en CH_3OH (2 mL) a 10 °C y luego la mezcla se agitó durante 3 horas. El éter dietílico se añadió y el precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 126 mg (76%) de compuesto 24. P. F. = 80 °C.

Ejemplo B16

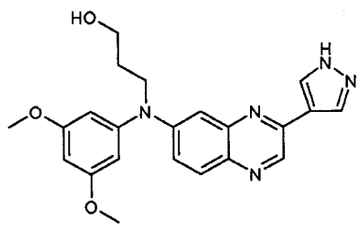


Preparación de compuesto 25 como sal de HCl

Una mezcla del intermediario 16 (1,37 g, 2.5 mmoles) en pirrolidina (30 mL) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo en DCM y H_2O. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó

hasta sequedad. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 90 g MERCK; fase móvil, gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH al 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado la base libre. El residuo se disolvió en i-PrOH, luego 1.04 mL de HCl 5N/I-PrOH (4 eq.) se añadió gota a gota a 5 °C. La sal se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.53 g (40%) de compuesto 25. P. F. = 259 °C (DSC).

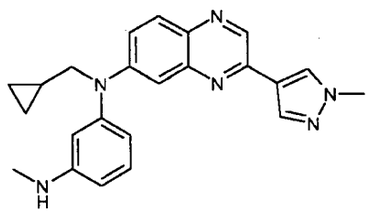
Ejemplo B17



Preparación de compuesto 26

HCl 3 N (2 mL) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 56 (0.3 g, 0.484 mmoles) en dioxano (8 mL). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.19 g) se cristalizó en DIPE/CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.112 g (56%) de compuesto 26. P. F. = 202 °C (DSC).

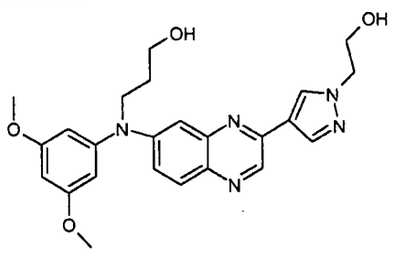
Ejemplo B18



Preparación de compuesto 27

El intermediario 57 (0.425 g; 0.88 mmoles), HCl 3 N (3 mL) y dioxano (8 mL) se calentaron hasta 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se basificó con K_2CO_3. El producto se extrajo con EtOAc, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 322 mg (95%) de compuesto 27. P. F. = 178 °C (DSC).

Ejemplo B19

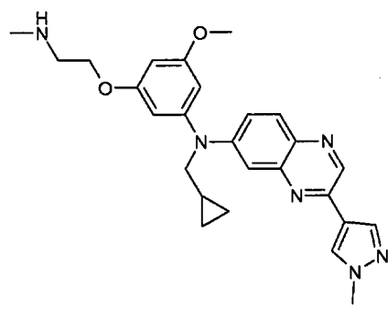


Preparación de compuesto 28

Una mezcla del intermediario 58 (0.3 g, 0.486 mmoles) y resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (0.03 g) en MeOH (8 mL) se agitó a 45 °C durante 3 horas. La resina se filtró. El filtrado se vertió en agua y se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se

filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g MERCK; fase móvil, gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH al 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.18 g) se cristalizó en DIPE/CH_3CN (80/20). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.114 g (52%) de compuesto 28. P. F. = 142 °C (DSC).

Ejemplo B20

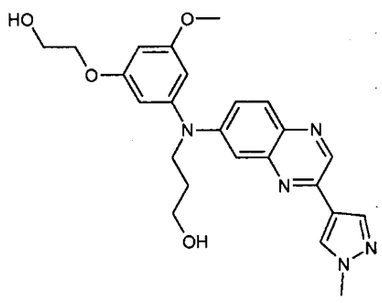


Preparación de compuesto 29

Una solución 2 M de metilamina en THF (4.8 mL, 0.0097 mol) se añadió a una solución del intermediario 26 (0.14 g, 0.0003 mol) y K_2CO_3 (0.1 g, 0.0007 mol) en THF (5 mL). La solución se calentó hasta 100 °C en un tubo sellado durante 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O/NaCl. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil, 95% de DCM, -5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se juntaron

y el solvente se evaporó, dando como resultado 103 mg (86%) de compuesto 29. P. F. = 80 °C (Kofler).

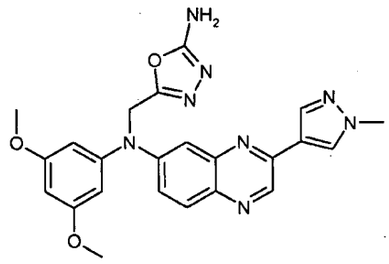
Ejemplo B21



Preparación de compuesto 30

HCl/i-PrOH (0.4 mL, 0.002 mol) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 59 (0.31 g, 0.0005 mol) en CH_3OH (5 mL) a 10 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se evaporó hasta sequedad, luego el residuo se extrajo con ice agua, se basificó con NH_4OH y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm); fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.1% de NH_4OH, 89% de DCM, 11% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 106 mg (47%) de compuesto 30. P. F. = 80 °C (Kofler).

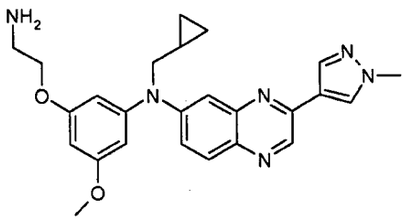
Ejemplo B22



Preparación de compuesto 31

Al intermediario 28 (0.4 g, 0.92 mmoles) en dioxano (8 mL) se añadió bromuro de cianógeno (0.099 g, 0.93 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió hidrógeno-carbonato de sodio (0.0775 g, 0.92 mmoles) en H_2O (destilado, 4.8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con éter dietílico, se filtró y se secó para dar 0.42 g (99%) de compuesto 31. P. F. = 254 °C (Kofler).

Ejemplo B23

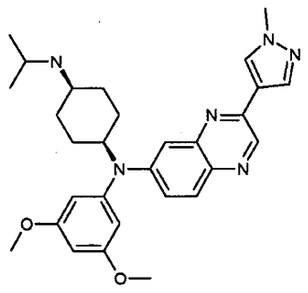


Preparación de compuesto 32

Monohidrato de hidrazina (81 µL, 2.58 mmoles) se añadió a una solución del intermediario 27 (0.21 g, 0.37 mmoles) en EtOH (10 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante

5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (SiOH irregular, 15-40 µm, 10 g; fase móvil, 95% de DCM - 5% de MeOH - 0.5% de NH_4OH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 97 mg (59%) de compuesto 32, P. F. = 80 °C (Kofler).

Ejemplo B24

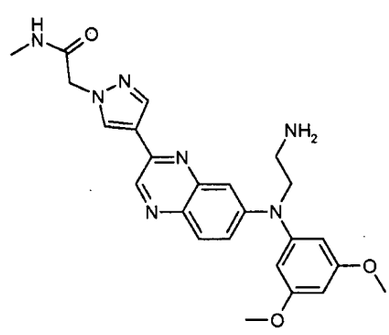


Preparación de compuesto 33

El intermediario 31 (270 mg, 0.59 mmoles), triacetato-borhidrato de sodio (312 mg, 1.475 mmoles) e isopropilamina (100 µl, 1.2 mmoles) en CH_3CN (6 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió isopropilamina (500 µl, 5.8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se añadió triacetato-borhidrato de sodio (312 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Solución acuosa al 10% de K_2CO_3 se añadió. La mezcla de reacción se

extrajo dos veces con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo (437 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, para dar 113 mg de compuesto 33 (cis).

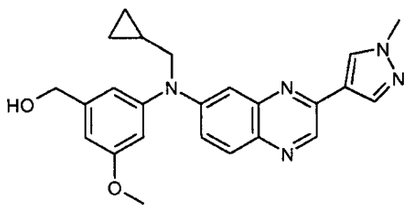
Ejemplo B25



Preparación de compuesto 34

El intermediario 29 (0.5 g, 0.8 mmoles) y metilamina 40% en H_2O (28 mL, 0.33 mol) se calentaron en dioxano (20 mL) a 120 °C en un tubo sellado durante 5 horas. La solución se enfrió y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.4% de NH_4OH, 86% de DCM, 14% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El producto se cristalizó con éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 118 mg (31%) de compuesto 34, P. F. = 174 °C (DSC).

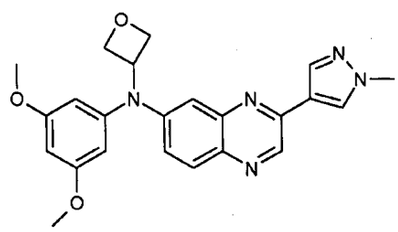
Ejemplo B26



Preparación de compuesto 35

A una mezcla del intermediario 60 (268 mg, 0.51 mmoles) se añadió THF (20 mL), seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (2.53 mL, solución 1 M en THF; 2.53 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. EtOAc y H_2O se añadieron y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); fase móvil, solución en gradiente del 90% al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua, 10% de CH_3CN to 100% de CH_3CN). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_3CN/H_2O y se liofilizó, dando como resultado 55 mg de compuesto 35.

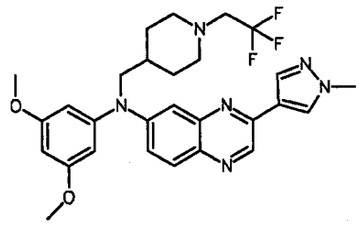
Ejemplo B27



Preparación de compuesto 36

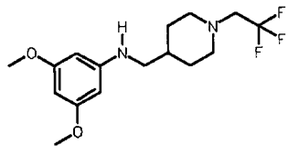
Una mezcla de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina (521 mg, 1.8 mmoles), intermediario 38 (377 mg, 1.8 mmoles), terc-butóxido de sodio (520 mg, 5.4 mol) en dioxano (10 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, se añadieron acetato de paladio (II) (47% Pd) (20 mg, 0.09 mmoles) y 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (56 mg, 0.09 mmoles) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g de fase móvil, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó otra vez por cromatografía líquida supercrítica aquiral (2 ETHYLPYRIDINE 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 15% de MeOH, 85% de CO_2). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se extrajo en éter dietílico, se filtró y se secó, dando como resultado 0.209 g (27%) de compuesto 36. P. F. = 164 °C (Kofler).

Ejemplo B27A



Preparación de compuesto 920

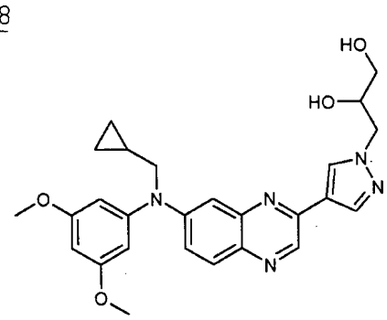
Una mezcla de intermediario



(ver A52) (0.5 g; 1.5 mmoles), el intermediario 2 (0.36 g; 1.3 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0.36 g; 1.3 mmoles) en dri dioxano (40 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2. Después de 10 minutos, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (50 mg; 0.13 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (115 mg; 0.13 mmoles) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua y salmuera, se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1.1 g de residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 µm, fase móvil: gradiente del 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de AcOEt al 20% de MeOH, 80% de AcOEt). Las fracciones

deseadas se juntaron y se evaporaron para dar 240 mg de residuo. El residuo se extrajo en Et_2O, se filtró y se secó para dar 144 mg de compuesto 920, p. f. = 123 °C (DSC).

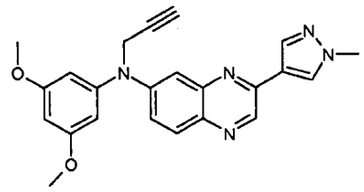
Ejemplo B28



Preparación de compuesto 37

A 0 °C, se añadió permanganato de potasio (0.117 g, 0.738 mmoles) a una solución de compuesto 51 (0.326 g, 0.738 mmoles) en acetona (10 mL) y H_2O (2.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en agua helada. Se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se extrajo, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.23 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). La fracción de producto deseada se recogió y el solvente se evaporó, dando como resultado 0.150 g de compuesto 37, que se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó, dando como resultado 0.139 g (40%) de compuesto 37. P. F. = 154 °C (DSC).

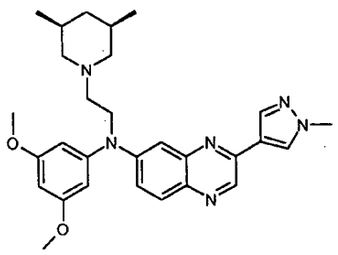
Ejemplo B29



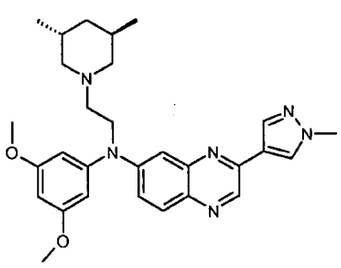
Preparación de compuesto 38

Una mezcla del intermediario 62 (3.9 g, 8.3 mmoles) y K_2CO_3 (1.15 g, 8.3 mmoles) en MeOH (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se extrajo con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó, dando como resultado 2.84 g (85%) de compuesto 38. P. F. = 168 °C, (Kofler).

Ejemplo B30



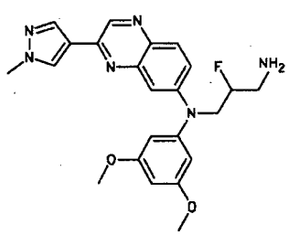
Preparación de compuesto 39 y compuesto 40 como sal de HCl



El intermediario 10 (365 mg, 0.75 mmoles) en 3,5-

dimetilpiperidina (5 mL) se calentó hasta 80 °C durante la noche. A continuación, 5 mL de 3,5-dimetilpiperidina se añadieron a la solución y se calentaron a 80 °C durante 5 horas. La solución se evaporó hasta sequedad, luego el residuo se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo (853 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y los solventes se evaporaron para dar 41.8 mg (11%) de la fracción I y 115.7 mg (31%) de compuesto 39. P. F. = 80 °C (Kofler) (de goma). La fracción I se disolvió en alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a 0 °C, luego 67µL (4 eq) de HCl en alcohol isopropílico 5 N se añadió gota a gota a te mixture. Éter dietílico se añadió a la solución y se agitó a 0 °C durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para dar 38.3 mg (10%) de compuesto 40 P. F. = 80 °C (Kofler) (de goma).

Ejemplo B31

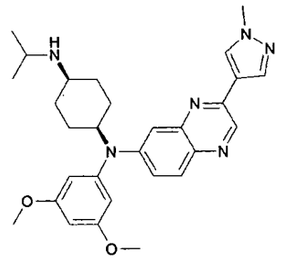


Preparación de compuesto 41

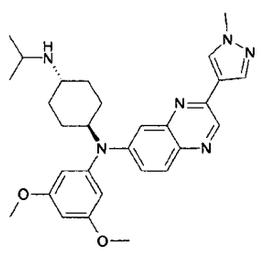
Una mezcla del intermediario 37 (0.22 g, 0.39

mmoles), monohidrato de hidrazina (0.085 mL, 2.72 mmoles) en EtOH (5 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.250 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.120 g, 70%) se cristalizó en éter dietílico/CH_3CN, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.110 g (65%) de compuesto 41. P. f. 168 °C(Kofler); 169 °C (DSC).

Ejemplo B32



Preparación de compuesto 33

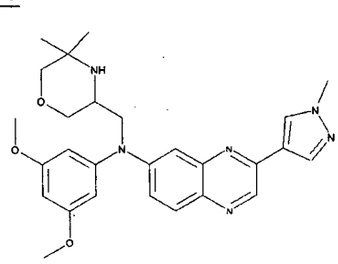


y compuesto 43

El intermediario 31 (270 mg, 0.59 mmoles),

triacetoxiborhidruro de sodio (312 mg, 1.48 mmoles) e isopropilamina (100 µl, 1.2 mmoles) en CH_3CN (6 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La isopropilamina (500 µl, 5.8 mmoles) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, luego triacetoxiborhidruro de sodio (312 mg, 1.5 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó durante 24 horas. Se añadió solución acuosa al 10% de K_2CO_3. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo (437 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó para dar 113 mg (38%) de compuesto 33 y 42 mg (14%) de compuesto 43

Ejemplo B33

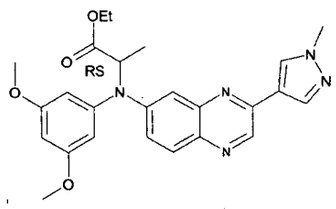


Preparación de compuesto 604

N, *N*-diisopropiletilamina (0.86 mL; 5.2 mmoles) y trietilamina (0.73 mL; 5.2 mmoles) se añadieron a una solución del intermediario 73 (0.6 g; 0.87 mmoles) en metanol (7.5 mL). La reacción se agitó a 80 °C durante 15 horas, se

enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron, el solvente se evaporó. El residuo (0.25 g, 59%) se cristalizó en éter dietílico / CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 215 mg (51%) de compuesto 604 . P. F.: 157 °C (DSC).

Ejemplo B34

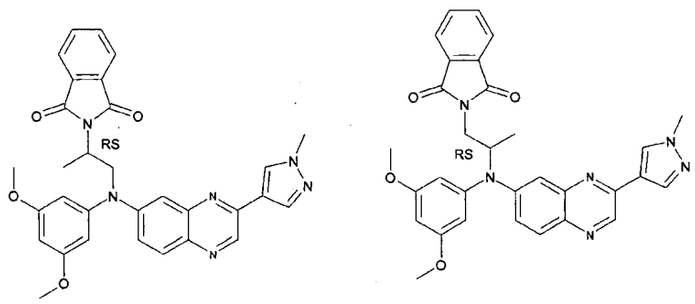


Preparación de compuesto 605

NaH (1.1 g; 27.7 mmoles) se añadió en porciones a *N,N*-dimetilformamida (100 mL), después de algunos minutos el intermediario 3 (5 g; 13.8 mmoles) se añadió en porciones a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 2-bromopropionato de etilo (3.6 mL; 27.7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se vertió en

agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (7.51 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron dando como resultado 5.3 g (84%) de compuesto 605.

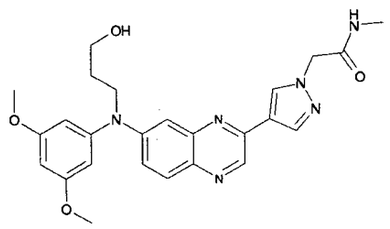
Ejemplo B35



Preparación de un compuesto 607 (mezcla de enantiómeros)

Una solución del intermediario 74 (8 g; 16.08 mmoles) y ftalimida de potasio (6 g; 32,16 mmoles) en CH_3CN (110 mL) se calentó a 120 °C durante 2 horas usando un microondas de modo único. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para dar 7.4 g de compuesto 607 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

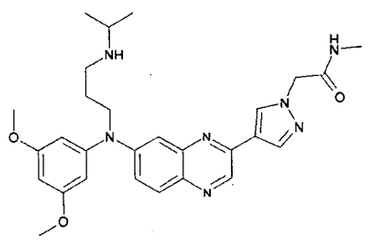
Ejemplo B36



Preparación de compuesto 313

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (7.7 mL; 7.7 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 76 (3.5 g; 5.9 mmoles) en THF (75 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (4.4 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 2.62 g (93%) de compuesto 313 P. F.: 176 °C (DSC).

Ejemplo B37

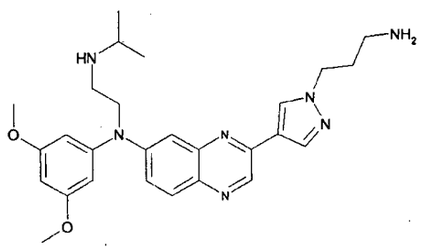


Preparación de compuesto 615

Una mezcla del intermediario 77 (2 g; 3.6 mmoles) e isopropilamina (1.55 g; 18 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se

calentó a 100 °C en un recipiente sellado por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.85 g) se cristalizó en éter dietílico, el precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 0.76 g (41%) de compuesto 615.P. F.: 134 °C (DSC).

Ejemplo B38

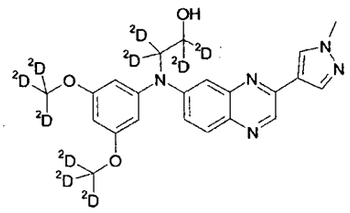


Preparación de compuesto 616

Ácido trifluoroacético (6.5 mL; 84.8 mmoles) se añadió a una solución del intermediario 82 en DCM (50 mL) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo con DCM, se lavó con K_2CO_3 al 10%. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter

dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 0.65 g (65%) de compuesto 616.P. F.: 170 °C (Kofler)

Ejemplo B39

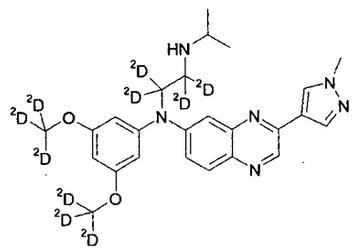


Preparación de compuesto 617

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.82 mL, 1.8 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 85 (0.88 g, 1.65 mmoles) en THF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 10%, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad.

El residuo (0.68 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.54 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 0.444 g (65%) de compuesto 617. P. F.: 149 °C (DSC)

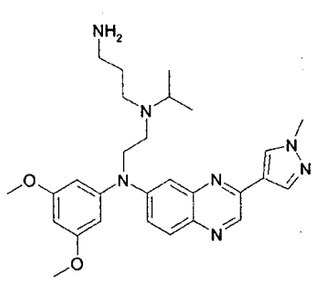
Ejemplo B40



Preparación de compuesto 618

Una mezcla del intermediario 86 (0.446 g; 0.91 mmoles) e isopropilamina (6.2 mL; 72.3 mmoles) en acetonitrilo (14 mL) se calentó a 140 °C en un recipiente sellado por 1 hora usando un microondas de modo único. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.423 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.3 g) se cristalizó en éter dietílico, el precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 0.21 g (52%) de compuesto 618.P. F.: 139 °C (DSC).

Ejemplo B41

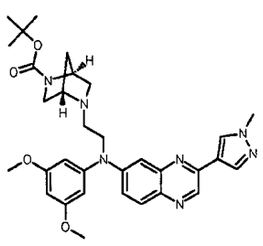


Preparación de compuesto 619 como una sal de HCl

Una mezcla del intermediario 87 (1.26 g; 0.99 mmoles), monohidrato de hidrazina (0.22 mL; 7.0 mmoles) en EtOH (20 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.566 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 5 µm, 150*30 mm; fase móvil gradiente 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.2% de NH_4OH, 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.385 g, 77%) se disolvió en alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, luego 0.6 mL de HCl en alcohol isopropílico 5 N se añadieron gota a gota a la solución. El éter dietílico se añadió a la solución y se agitó a 0 °C durante 1 hora.

El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 0.42 g (69%) de compuesto 619.P. F.: 210 °C (Kofler)

Ejemplo B42

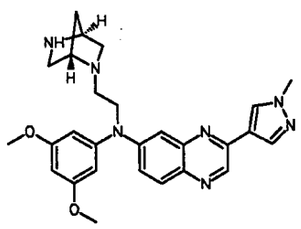


a) Preparación de compuesto 620

Una mezcla de intermediario 10 (1.4 g; 2.9 mmoles), (1S, 4S)-(-)-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0.69 g; 3.5 mmoles) y K_2CO_3 (0.8 g; 5.8 mmoles) en CH_3CN (20 mL) se agitó a 80 °C durante 48 horas.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.6 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.74 g) se purificó con cromatografía de fluido supercrítico (Amino 6 µm, 150*21.1 mm; fase móvil 90% de CO_2, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.6 g, 36%) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío para proporcionar 0.444 g (26%) de compuesto 620 . P. F.: 114 °C (Kofler)

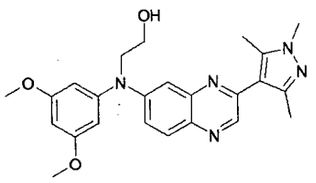
b) Preparación de compuesto 621



Una solución 5N de HCl en i-PrOH (0.48 mL, 2.4

mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 621 (0.35 g; 0.6 mmoles) en CH_3OH (10 mL) a 5 °C y la mezcla luego se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El éter dietílico se añadió y el precipitado se filtró, se secó al vacío para obtener 0.33 g (94%) de el compuesto 621.P. F.: >260 °C (Kofler)

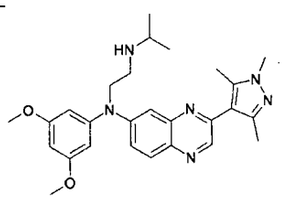
Ejemplo B43



Preparación de compuesto 622

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.1 mL; 1.1 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 88 (0.43 g; 0.79 mmoles) en THF (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua y CH_3CN y se secó para obtener 0.13 g (40%) de compuesto 622. P. F.: 190 °C (Kofler)

Ejemplo B44

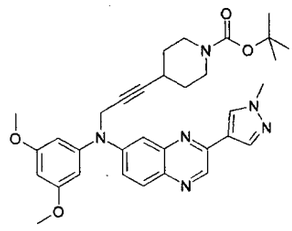


Preparación de compuesto 623 como una sal de HCl

Una mezcla del intermediario 89 (0.26 g; 0.43

mmoles) e isopropilamina (5 mL) en acetonitrilo (2 mL) se calentó a 90 °C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, DCM se añadió. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.28 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil 0.4% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.156 g, 77%) se disolvió en CH_3CN. HCl en alcohol isopropílico 5N se añadió gota a gota a la solución. El solvente se evaporó, se secó al vacío para dar 0.162 g (70%) de compuesto 623. P. F.: 133 °C (Kofler)

Ejemplo B45

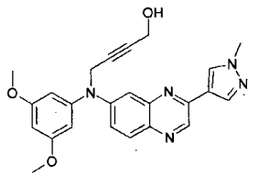


Preparación de compuesto 630

NaH (0.54 g; 13.3 mmoles) se añadió en porciones al intermediario 3 (2.4 g; 6.66 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (36 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, el intermediario 91 (2.2 mL; 10 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18

horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (4.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98,5% de DCM, 1.5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.793 g (21%) de compuesto 630. P. F.: 67 °C (Kofler).

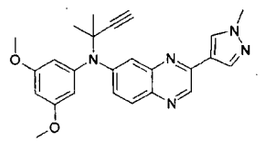
Ejemplo B46



Preparación de compuesto 632

Ácido trifluoroacético (0.073 mL; 0.25 mmoles) se añadió a una solución del intermediario 92 (0.135 g; 0. 25 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.151 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil del 70% de heptano, 2% de MeOH, 28% de EtOAc a 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.04 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.033 g (31%) de compuesto 632. P. F.: 156 °C (DSC)

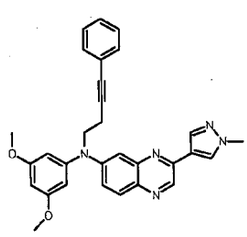
Ejemplo B47



Preparación de compuesto 638

NaH (0.65 g; 16.6 mmoles) se añadió en porciones al intermediario 3 (3 g; 8.3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 minutos. A continuación, el 3-cloro-3-metil-1-butino (1.2 g; 10.8 mmoles) se añadió gota a gota bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de fase móvil del 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de EtOAc al 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.152 g (4%) de compuesto 638_se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo B47A

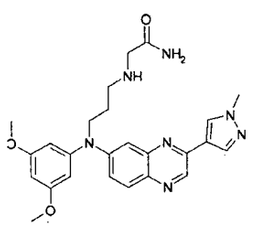


Preparación de compuesto 919

Hidruro de sodio (0.24 g; 6.1 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 3 (1.1 g; 3

mmoles) en DMF (10 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de (4-cloro-2-butin-1-il)-benceno (1 g; 6.1mmo)) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm 300 g, fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones deseadas se juntaron y se evaporaron para dar 0.66 g de residuo que luego se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (5 µm, fase móvil, 60% de CO_2, 40% mixture de MeOH/iPrOH 50/50 v/v). Las fracciones deseadas se juntaron y se evaporaron para dar 282 mg (19%) de compuesto 919. Esta fracción se cristalizó en Et_2O para dar 143 mg de compuesto 919 (p. f. = 130 °C).

Ejemplo B48

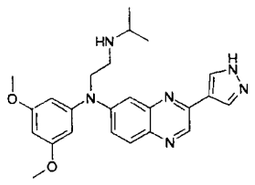


Preparación de compuesto 641

Una mezcla del intermediario 17a (0.3 g; 0.6 mmoles), clorhidrato de glicinamida (0.2 g; 1.8 mmoles),

yoduro de potasio (0.1 g; 0.6 mmoles), carbonato de sodio (0.32 g; 3.0 mmoles) en 1-BuOH (12 mL) se agitó a 85 °C durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.28 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.9% de NH_4OH, 91% de DCM, 9% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.100 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.081 g (28%) de compuesto 641. P. F.: 155 °C (DSC).

Ejemplo B49

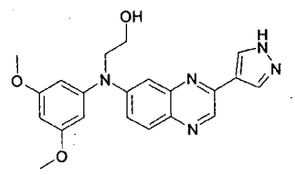


Preparación de compuesto 137

Una mezcla del intermediario 93 (12.8 g; 23.4 mmoles) e isopropilamina (61 mL; 500 mmoles) en acetonitrilo (500 mL) se calentó a 100 °C en un recipiente sellado por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró en gel de sílice y se evaporó hasta sequedad. El residuo (13 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice

(SiOH irregular 20-40 µm, 1000 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 8 g (55%) de te base libre que se convirtió en su sal HCl en forma de compuesto 137.

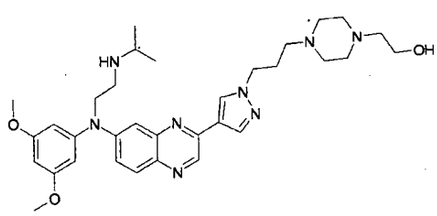
Ejemplo B50



Preparación de compuesto 2

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (30.3 mL; 30.3 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 94 (10.2 g; 20.2 mmoles) en THF (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 10% y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 5.9 g (75%) de compuesto 2 . P. F.: 169 °C (DSC).

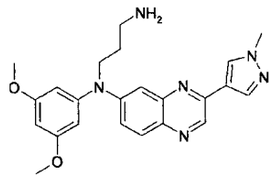
Ejemplo B51



Preparación de compuesto 644 como sal de HCl

Una mezcla del intermediario 100 (0.09 g; 0.14 mmoles) y K_2CO_3 (0.058 g; 0.42 mmoles) en MeOH (1.1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 30 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH/CH_3CN y se acidificó con HCl/i-PrOH_5N. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.053 g (46%) de compuesto 644.

Ejemplo B52

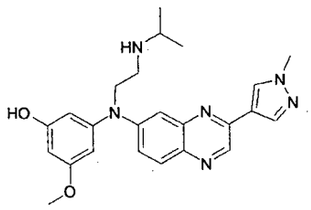


Preparación alternativa de compuesto 93

El intermediario 3 (10 g; 27.7 mmoles) se añadió a una solución de hidróxido de potasio (27.4 g; 415 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (1,34 g; 4.0 mmoles) en (280 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos, luego el clorhidrato de 3-bromopropilamina (9.7 g; 44.3 mmoles) se añadió en porciones y se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (20 g) se purificó por cromatografía (SiOH irregular 20-45 µm, 1000 g; fase móvil 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 10.5 g (90%) de compuesto 93. P. f.: 178 °C (DSC)

Ejemplo B53

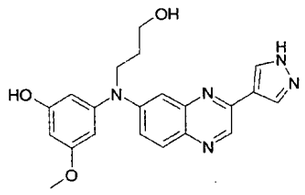


Preparación de compuesto 645

Una solución 5 N de HCl en i-PrOH (2.5 mL; 12.5 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 105 (0.8 g, 1.54 mmoles) en CH_3OH (25 mL) a 10 °C y luego la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado rojo se filtró, se enjuagó con éter dietílico y se secó. El precipitado se extrajo con DCM y se lavó con una solución de NaOH 1 M. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 0.22 g

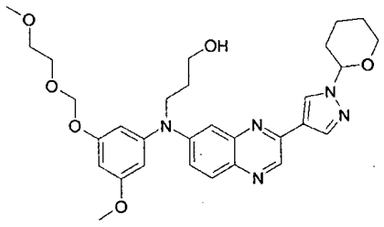
(34%) de compuesto 645. P. f.: 188 °C (DSC)

Ejemplo B54



Preparación de compuesto 646

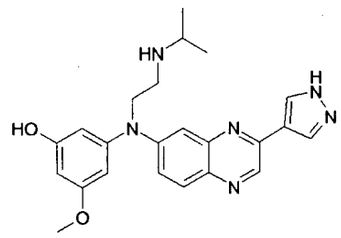
Una solución 5 N de HCl en i-PrOH (1.1 mL; 5.7 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario



(0.8 g; 1.4 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermediario 103 en A42a-c) en CH_3OH (20 mL) a 10 °C y luego la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1 M, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Irregular, SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase móvil del 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo se cristalizó en éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó al vacío para dar

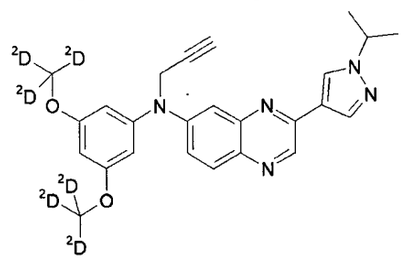
0.11 g (19%) de compuesto 646. P. F.: 125 °C (Kofler)

Ejemplo B55



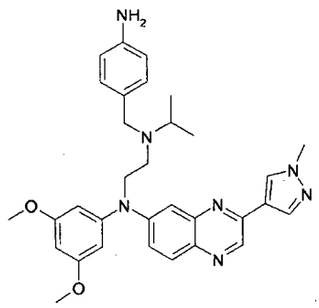
Preparación de compuesto 647 como sal de HCl

Una solución 5 N de HCl en i-PrOH (0.7 mL; 3.4 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del intermediario



(0.5 g; 0.8 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por el intermediario 105 en A42e) en CH_3OH (20 mL) a 10 °C y luego la mezcla se agitó 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se extrajo con DCM y se basificó con una solución de hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico y 1 mL de HCl 3 N. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.2 g (49%) de compuesto 647. P. F.: 133 °C (Kofler)

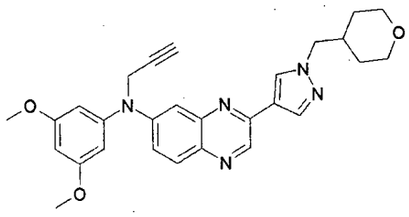
Ejemplo B56



Preparación de compuesto 655

K_2CO_3 (0.38 g; 2.7 mmoles) se añadió a el intermediario 109 (1.4 g; 2.7 mmoles) en MeOH (40 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1.2 g de compuesto 655 .

Ejemplo B57



Preparación de compuesto 658

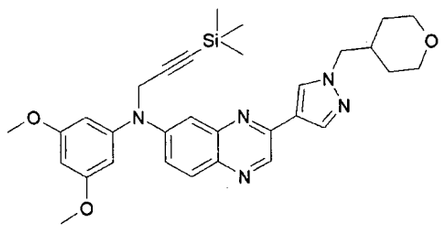
El intermediario 110 (0.4 g; 0.67 mmoles) se hidrogenó a temperatura ambiente en MeOH (20 mL) con níquel Raney (0.4 g; 6.88 mmoles) como un catalizador en un recipiente de presión (3 bar). Después de 5 horas, el catalizador se filtró en una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró en vacuo hasta sequedad. El residuo

(0.32 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.19 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.16 g (42%) de compuesto 658. P. F.: 152 °C (DSC).

Ejemplo B58

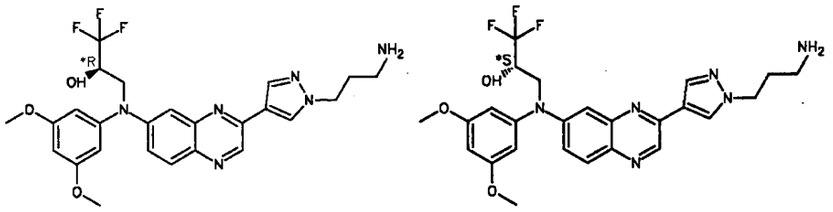
Preparación de compuesto 659

K_2CO_3 (0.17 g, 1,19 mmoles) se añadió a el intermediario 111



(0.66 g, 1.19 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en A44 a partir del intermediario 112) en MeOH (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en CH_3CN y éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó para dar 0.25 g (44%) de compuesto 659. P. F.: 106 °C (DSC).

Ejemplo B59



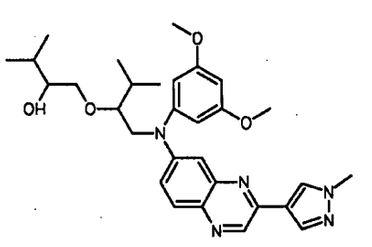
compuesto 660 y compuesto 661

Preparación de compuestos 660 y 661

NaH (0.19 g; 4.7 mmoles) se añadió en porciones al intermediario 118 (0.95 g; 2.4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. A continuación, 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.4 mL; 4.7 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego se dejó llegar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas y 3 horas a 60 °C. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.44 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Irregular, SiOH 20-45 µm, 450 g, gradiente de fase móvil del 0.5% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1% de NH_4OH, 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron para proporcionar 1.44 g de residuo. Los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 55% de

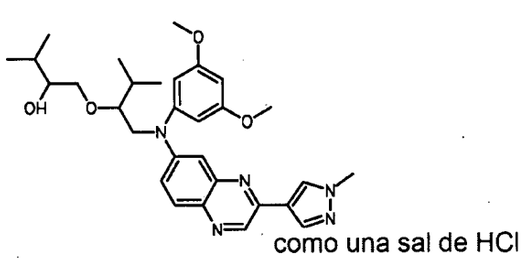
CO_2, 45% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer enantiómero eluido (0.15 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.11 g (9%) de compuesto 660 (R*, P. F. = 154 °C (DSC)). El segundo enantiómero eluido (0.15 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.116 g (10%) de compuesto 661 (S*, P. F. = 151 °C (DSC)).

Ejemplo B59A



Compuesto 926

y



como una sal de HCl

compuesto 892

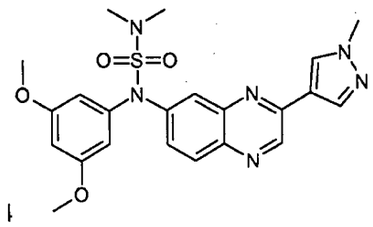
Preparación de compuestos 926 (base libre) y 892 (sal de HCl)

La siguiente reacción se llevó a cabo dos veces:

Hidruro de sodio (2.0 g, 49.8 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 3 (9 g, 24.9 mmoles) en DMF (140 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego 1,2-epoxi-3-metilbutano (5.3 mL, 49.8 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a 5 °C, luego se agitó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se

vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 20-45 µm, fase móvil (0.1% de NH_4OH, 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH). La fracción de producto deseada se juntó y se evaporó para proporcionar 1.2 g (11%) de compuesto 389 y 3.36 g (25%) de compuesto 926. La última fracción se repurificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 20-45 µm 450 g, fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). La fracción de producto se recogió y se evaporó para proporcionar 1.1 g (8%) de compuesto 926. Una fracción (300 mg) se convirtió en la sal HCl en MeOH. El sólido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 159 mg de un compuesto en polvo rojo 892.

Ejemplo B60

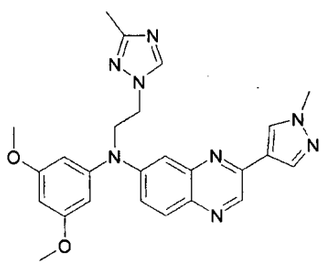


Preparación de compuesto 664

NaH (0.11 g; 2.8 mmoles) se añadió en porciones al intermediario 3 (0.5 g; 1.4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. A continuación, cloruro de dimetilsulfamoílo (0.3 mL; 2.8 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La

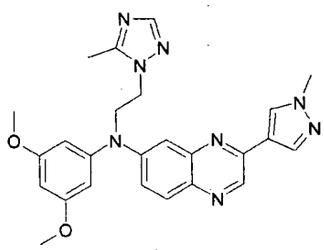
mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm, gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.4% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron. El residuo (0.05 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.046 g (7%) de compuesto 664. P. F.: 80 °C (Kofler).

Ejemplo B61



compuesto 667

y



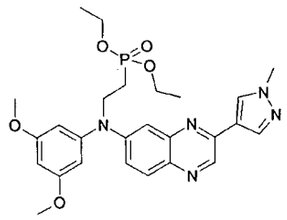
compuesto 668

Preparación de compuesto 667 y 668

Una solución del intermediario 10 (1 g; 2 mmoles), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (0.35 g, 4.2 mmoles) y K_2CO_3 (0.72 g; 5.2 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (35 mL) se agitó a 135 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa

orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 20-45 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.72 g) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 50% de CO_2, 50% de isopropanol). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer producto se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.25 g (26%) de compuesto 667. P. F.: 181 °C (DSC). El segundo producto se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.27 g (28%) de compuesto 668. P. F.: 137 °C (DSC).

Ejemplo B62



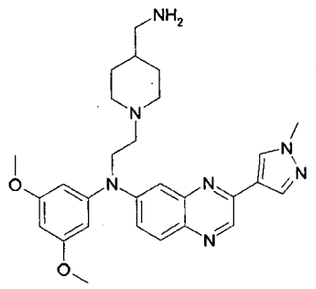
Preparación de compuesto 669

El experimento se realizó 6 veces con las mismas cantidades.

Una mezcla del intermediario 3 (0.5 g; 1.4 mmoles), dietil(vinil)fosfonato (0.5 mL; 3 mmoles) y tri-N-butilfosfina

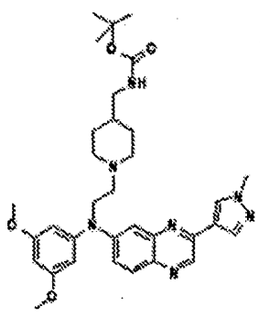
(0.035 mL; 0.1 mmoles) en CH_3CN (2 mL) se agitó a 140 °C durante 15 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (7 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 20-45 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de iPrOH). Las fracciones puras se recolectaron, el solvente se evaporó. El residuo (3.1 g) se cristalizó en CH_3CN y éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó para dar 0.88 g (21%) de compuesto 669 . P. F.: 122 °C (DSC).

Ejemplo B63



Preparación de compuesto 693 como una sal de HCl

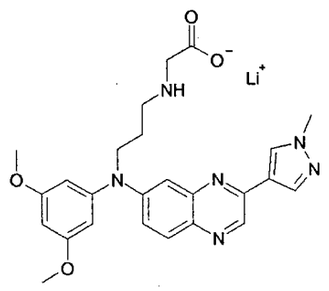
Ácido trifluoroacético (7 mL; 94.7 mmoles) se añadió a una solución de



preparada de acuerdo con un protocol tal como se describió en B3B (1.2 g; 2 mmoles) en DCM (60 mL). A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se basificó con NH_4OH. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico y el precipitado se filtró.

El precipitado se disolvió en alcohol isopropílico y se agitó a 0 °C, luego 0.8 mL de HCl *i*-PrOH 5N se añadió gota a gota. El éter dietílico se añadió y la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.48 g (35%) de compuesto 693 P. F.: 151 °C (DSC).

Ejemplo B64

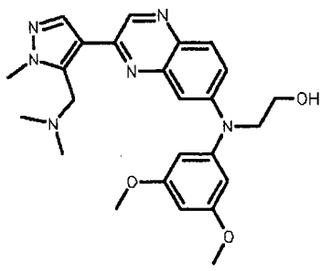


Preparación de compuesto 846

El hidróxido de litio monohidratado (0.085 g; 2.0 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 142 (0.72 g; 1.4 mmoles) en THF (20 mL) y H_2O

(6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.577 g (88%) de compuesto 846. P. F.: 170 °C (Kofler).

Ejemplo B65

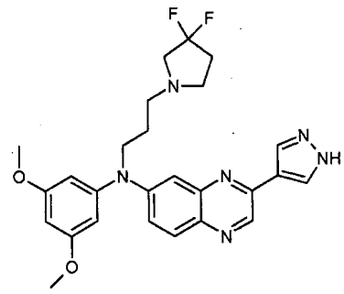


Preparación de compuesto 763

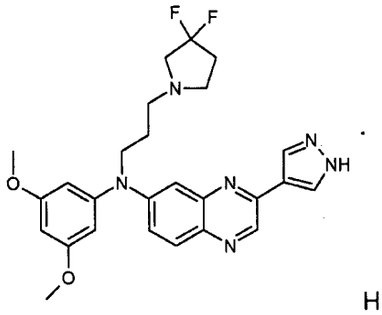
Se realizó la reacción en un dispositivo de microondas (biotage) en un tubo sellado. El intermediario 88a (198.6 mg, 0.552 mmoles), intermediario 131 (520 mg, 1.21 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (31.89 mg, 0.28 mmoles) en tolueno (2.6 ml) se agitó a 160°C por 40 minutos. Se agregó tolueno (2.6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 160°C por 40 minutos. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó (MgSO4), filtró y secó para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó de CH_3CN. Los cristales se secaron (temperatura ambiente) para dar el compuesto 763 como un polvo amarillo. P.F.:176°C.

C. Reacciones de conversión

Conversión 1



Preparación de compuesto 44a y compuesto 44

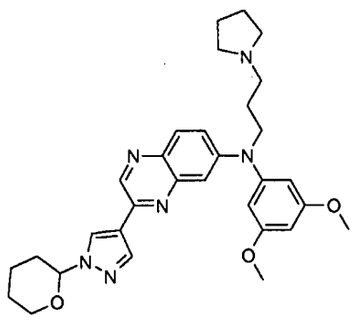


HCl

HCl (5.53 mL; 27.65 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 6 (3.2 g; 5.53 mmoles) en CH_3OH (70 mL) y se calentó hasta 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g MERCK; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). La fracción deseada se recogió y el solvente se evaporó. El compuesto 44a 1.95 g (71%) se disolvió en alcohol diisopropílico y HCl (5 a 6 N en alcohol) (3 mL), se agitó

durante 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 1.537 g (47%) de compuesto 44. P. F. = 215,29 °C (DSC).

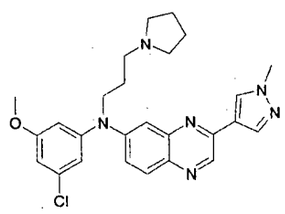
Conversión 2



Preparación de compuesto 45

El compuesto 9 (3.02 g; 5.95 mmoles) en pirrolidina (50 mL) se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (4.04 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 90 g; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 90% de DCM/10% de MeOH/0.1% de NH_4OH). Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 1.83 g (57%) de compuesto 45.

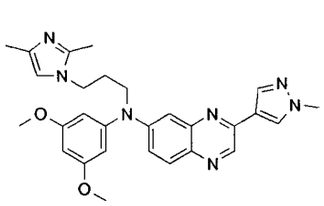
Conversión 2A



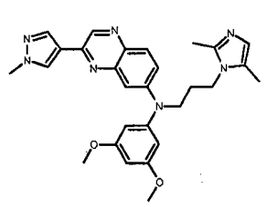
Preparación de compuesto 344 como una sal de HCl

Una solución de compuesto 310 (0.93 g; 2.1 mmoles), pirrolidina (0.52 mL; 6.4 mL), K_2CO_3 (0.3 g; 2.2 mmoles) en CH_3CN (50 mL) se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.9 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 5 µm; gradiente de fase móvil del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1,3% de NH_4OH, 87% de DCM, 13% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.52 g) se disolvió en MeOH y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico con HCl/2-propanol. Et_2O se añadió y el precipitado se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó para obtener 0.55 g (47%) de compuesto 344. P. F.: 162 °C (DSC)

Conversión 2B



como una sal de HCl



como una sal de HCl

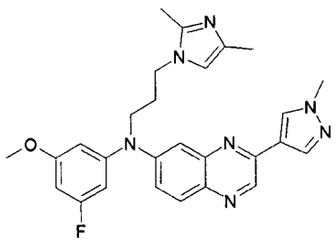
Preparación de compuesto 692 y 563

NaH (0.13 g; 3.3 mmoles) se añadió en porciones a

2,4-dimetilimidazol (0.3 g; 3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos, luego compuesto 236 (1 g; 2.4 mmoles) se añadió a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.8 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (amino 6 µm; fase móvil 0.3% de isopropilamina, 15% de MeOH, 85% de CO_2). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. La primera fracción (0.44 g) luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 5 µm; gradiente de fase móvil del 0.4% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH al 1.5% de NH_4OH, 85% de DCM, 15% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.38 g) se disolvió en acetona, luego HCl 4 N en dioxano se añadió gota a gota. El éter dietílico se añadió y el precipitado se filtró y se secó para obtener 0.39 g (27%) de compuesto 692 . P. F.: 157 °C (DSC).

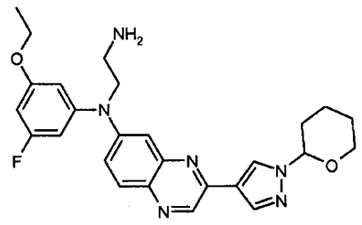
La segunda fracción se disolvió en CH_3CN, luego HCl 4N en dioxano se añadió gota a gota. El precipitado se filtró

y se secó para obtener 0.11 g (8%) de compuesto 563 . P. F.: 201 °C (DSC).



puede ser preparado de conformdiad con el protocolo anterior.

Conversión 3

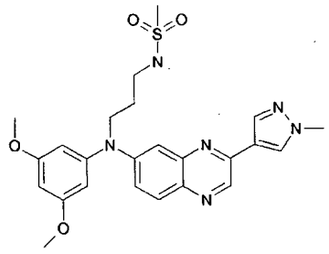


Preparación de compuesto 46

Monohidrato de hidrazina (0.15 mL; 4.8 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 47 (0.420 g; 0.7 mmoles) en EtOH (20 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0% de NH_4OH, 100% de DCM, 0% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se

evaporó hasta sequedad, dando como resultado 56 mg (71%) de compuesto 46.

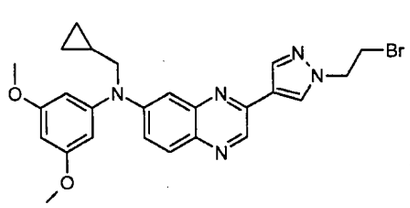
Conversión 4



Preparación de compuesto 48

Cloruro de metansulfonilo (0.093 mL, 1.2 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 93 (250 mg, 0.6 mmoles) y Et_3N (0.25 mL, 1.8 mmoles) en DCM (10 mL) a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 118 mg (40%) de compuesto 48. P. F. = 189 °C (DSC).

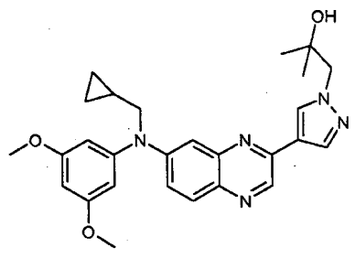
Conversión 5



a) Preparación de compuesto 50

NaH (44.8 mg, 1.12 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 17 (0.3 g, 0.75 mmoles) en DMF (5

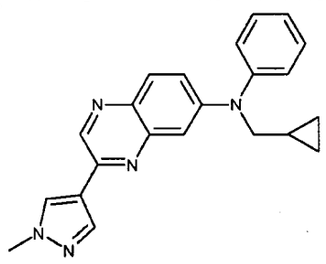
mL) a 5 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego 1,2-dibromoetano (0.194 mL, 2.24 mmoles) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm MERCK; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad, dando como resultado 0.236 g (63%) de compuesto 50.



b) Preparación de compuesto 52

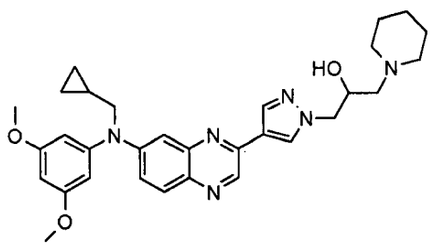
El compuesto 17 (214 mg; 0.53 mmoles), 1-cloro-2-metil-2-propanol (0.13 mL; 1.28 mmoles), K_2CO_3 (147 mg; 1.1 mmoles) en DMF (9 mL) se calentaron hasta 120 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (277 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 90% de DCM, 10% de

MeOH, 0.1% de NH_4OH) Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (226 mg) se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 178 mg (90%) de compuesto 52. P.F. = 150 °C (DSC).



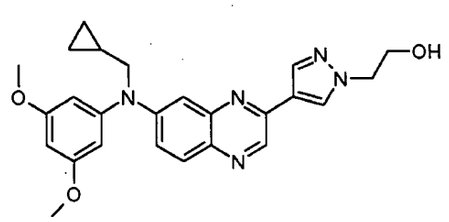
c) Preparación de compuesto 53

Una mezcla de compuesto 54 (130 mg; 0.38 mmoles), yodometano (23.7 µl; 0.38 mmoles) y K_2CO_3 (105.3 mg; 0.76 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Se añadieron más yodometano (23.7 µl; 0.38 mmoles) y K_2CO_3 (105.3 mg; 0.76 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó, dando como resultado 29 mg (21%) de compuesto 53.



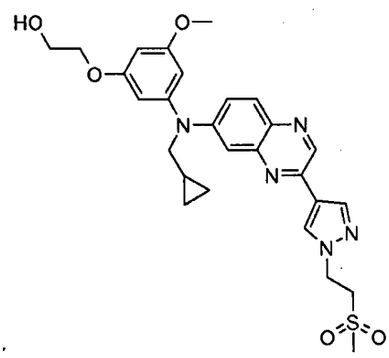
d) Preparación de compuesto 55

NaH (0.59 g, 1.495 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 17 (0.3 g, 0.75 mmoles) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego 1-(2-oxiranilmetil)-piperidina (0.316 mg, 2.24 mmoles) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 hora y a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 0.7% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 0.045 g (11%) de compuesto 55.



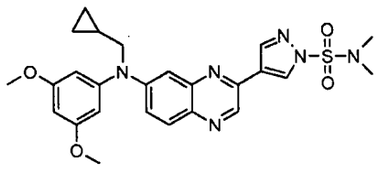
e) Preparación de compuesto 56

NaH (179.3 mg, 4.5 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 17 (1.5 g, 3.7 mmoles) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego el (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.96 mL, 04.5 mmoles) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 2.1 g de un residuo crudo. El fluoruro de tetrabutilamonio (3.75 mL, solución 1 M en THF, 3.75 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del residuo anterior en THF (25 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo bi EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 50 g;. fase móvil, gradiente 100% de DCM al 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH_4OH).Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 1.3 g (77%) de compuesto 56 que se trituró en Et_2O, se filtró y se secó al vacío a 60 °C para dar 1.22 g (73%) de compuesto 56. P. F. = 147.5 °C (DSC).



f) Preparación de compuesto 57

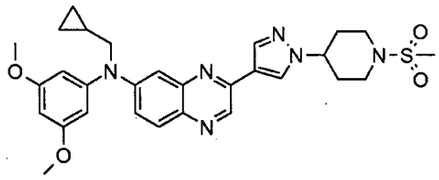
El compuesto 16 (0.02 g, 0.046 mmoles), metilvinilsulfona (33 µL, 0.4 mmoles), Et_3N (15.5 mL, 0.11 mmoles) en CH_3OH (2 mL) se calentaron hasta 120 °C bajo irradiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil 95% de DCM - 5% de MeOH, 0.5% de NH_4OH). Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 22.3 mg (90%) de compuesto 57. P. F. = 80 °C (Kofler).



g) Preparación de compuesto 58

Cloruro de dimetilsulfamoílo (0.06 mL, 0.56 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 17 (0.15 g, 0.37 mmoles), 4-metilaminopiridina (0.0045 g, 0.037 mmoles), Et_3N (0.104 mL, 0.75 mmoles) en DCM (5 mL) a 5 °C bajo flujo

de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm, 30 g MERCK; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El compuesto se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.065 g (34%) de compuesto 58. P. F. = 163 °C (DSC).



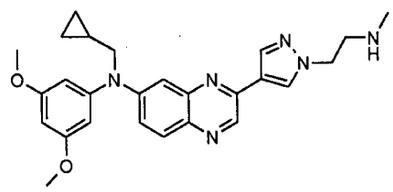
El compuesto 60 (preparado de acuerdo con la reacción de conversión 7 a partir del compuesto 127) (0.073 g, 0.15 mmoles) se disolvió en DCM (5 mL), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.037 mL, 0.23 mmoles). A esta solución, se añadió cloruro de metansulfonilo (0.035 mL, 0.23 mmoles) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron Agua y DCM. La capa orgánica se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g MERCK; fase móvil, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se

evaporó. El residuo (0.089 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró, se secó al vacío, dando como resultado 0.04 g (47%) de compuesto 59. P. F. = 200 °C (Kofler).

i) Preparación de compuesto 51

NaH (0.25 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 17 (0.125 mmoles) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego el bromuro de alilo (0.19 mmoles) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 60 mg (100%) de compuesto 51.

Conversión 6

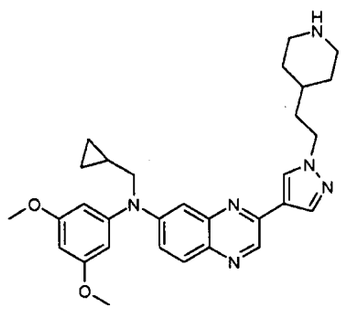


Preparación de compuesto 61

El compuesto 50 (0.319 g, 0.63 mmoles), K_2CO_3 (0.347 g, 2.51 mmoles), metilamina en 2 M THF (0.94 mL, 1.88 mmoles) en CH_3CN (25 mL) se calentaron a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, gradiente del 0.2%

de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH al 0.2% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto se cristalizó con DIPE y pentano, se filtró y se secó, dando como resultado 157 mg (55%) de compuesto 61. P. F. = 103 °C (DSC).

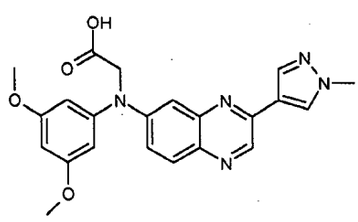
Conversión 7



Preparación de compuesto 62

El compuesto 63 (0.280 g, 0.46 mmoles), HCl 3 N (4 mL) y dioxano (4 mL) se calentaron hasta 60 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se basificó con K_2CO_3. El producto se extrajo con EtOAc, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó con DIPE y éter dietílico, se filtró y se secó, dando como resultado 100 mg (43%) de compuesto 62. P. F. = 221 °C (DSC).

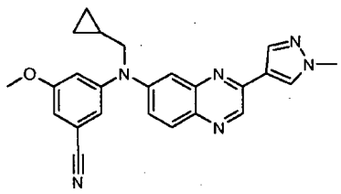
Conversión 8



Preparación de compuesto 64

El hidróxido de litio monohidrato (43 mg; 1.0 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 65 (230 mg; 0.5 mmoles) en THF (5 mL) y H_2O (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con agua y la mezcla se acidificó con HCl 3 N. Después de agitar, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando como resultado 0.206 g (88%) de compuesto 64.

Conversión 9

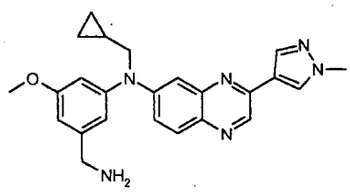


Preparación de compuesto 66

Una mezcla de compuesto 67 (0.245 g, 0.53 mmoles), cianuro de zinc (0.093 g, 0.79 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.024 g, 0.026 mmoles), Zinc (0.017 g, 0.26 mmoles) y 1.1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.036 g, 0.066 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (2 mL) se calentó a 140 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.27 g) se purificó por cromatografía

en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g MERCK; fase móvil, gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH al 94% de DCM, 6 % de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.2 g, 92%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró, se secó al vacío, dando como resultado 0.046 g (21%) de compuesto 66. P. F. = 143 °C.

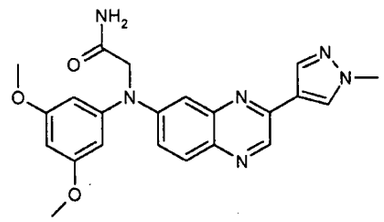
Conversión 10



Preparación de compuesto 68 como una sal de HCl

Una solución de compuesto 66 (0.1 g, 0.24 mmoles) y níquel (0.1 g, 1.70 mmoles) en amonio y MeOH (4 mL de una solución 7 N) se hidrogenó bajo dos atmósferas de H_2 durante 3 horas a temperatura ambiente, usando níquel como el catalizador. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite, se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g MERCK; gradiente de fase móvil del 98% de DCM, 2% de MeOH al 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.075 g, 74%) se disolvió en iPrOH, 0.11 mL de HCl 5N/IprOH se añadió gota a gota a 5 °C. La sal se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.032 g (29%) de compuesto 68.

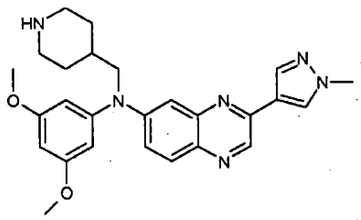
Conversión 11



Preparación de compuesto 69

Una mezcla de compuesto 64 (sal de Li) (500 mg, 1.18 mmoles), 1,1,1-trimetil-*N*-(trimetilsilil)silanamina (0.5 mL, 2.35 mmoles), clorhidrato de *N*3-(etilcarbonimidoil)-*N*1,*N*1-dimetil-1,3-propanediamina (1:1) (365 mg, 2.35 mmoles), HOBt (318 mg, 2.35 mmoles), Et_3N (0.33 mL, 2.35 mmoles) en DMF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (167 mg) se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar 141 mg (29%) de compuesto 69. P. F. = 264 °C (DSC).

Conversión 12

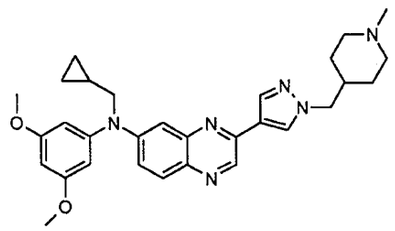


Preparación de compuesto 70 como una sal de HCl

HCl (0.496 mL; 2.5 mmoles) se añadió gota a gota a

una solución de compuesto 71 (277 mg; 0.50 mmoles) en alcohol isopropílico (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas, luego 70 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en H_2O y se basificó con K_2CO_3, luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, MERCK; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 80% de DCM, 20% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (110 mg) se disolvió en alcohol diisopropílico y se añadió HCl (0.2 mL de a 5 a 6 N en alcohol isopropílico). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 110 mg (39%) de compuesto 70. P. f. = 163 °C (DSC).

Conversión 13

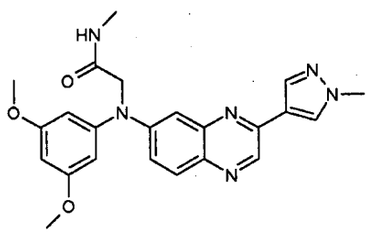


Preparación de compuesto 72

Formaldehído (0.045 mL, 0.60 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 73 (preparado de acuerdo con la reacción de conversión 7 a partir del compuesto 128) (0.15 g,

0.30 mmoles) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) a temperatura ambiente. A continuación, cianoborhidruro de sodio (0.028 g, 0.45 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en ice. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g MERCK; fase móvil, gradiente del 95% de DCM, 5% de MeOH al 80% de DCM, 20% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (60 mg, 39%) se cristalizó en DIPE/ éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío, dando como resultado 0.046 g (30%) de compuesto 72. P. F. = 120 °C (Kofler).

Conversión 14

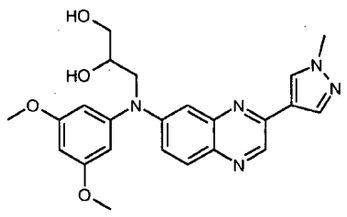


Preparación de compuesto 74

Una mezcla de compuesto 64 (0.14 g, 0.33 mmoles), clorhidrato de metilamina (0.052 g, 1.67 mmoles), clorhidrato de N3-(etilcarbonimidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanediamina (1:1) (0.077 g, 0.50 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0.068 g, 0.50 mmoles), trietilamina (0.325 mL, 2.34 mmoles) en DCM (14 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (estabilidad Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0% de NH_4OH, 100% de DCM, 0% de MeOH al 0.7% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). La fracción de producto se recogió y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.078 g (54%) de compuesto 74. P. F. = 252-254 °C (Kofler).

Conversión 15

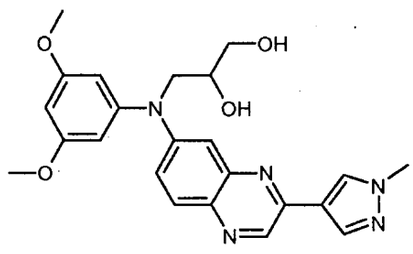


Preparación de compuesto 75

Ácido trifluoroacético (1.07 mL; 14.37 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 76 (2 g; 4.79 mmoles) en H_2O (19.5 mL) y dioxano (80 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 5 horas, se vertió en H_2O y se basificó con K_2CO_3, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 35-40 µm, 80 g Grace Resolv; fase móvil, gradiente 100% de DCM al 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). La

fracción de producto se recogió y el solvente se evaporó. El residuo (2.1 g) se cristalizó en Et_2O y CH_3CN, dando como resultado 1.61 g (77%) de compuesto 75. P. F. = 187 °C (DSC).

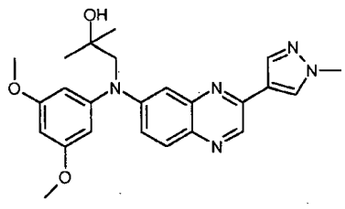
Conversión 16



Preparación de compuesto 75

A 0 °C, permanganato de potasio (0.11 g, 0.7 mol) se añadió a una solución de compuesto 121 (0.28 g, 0.0007 mol) en acetona (8 mL)/H_2O (2.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se vertió en hielo agua. DCM se añadió y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se extrajo, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (estabilidad Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; gradiente de fase móvil del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.1% de NH_4OH, 89% de DCM, 11% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (100 mg, 33%) se cristalizó en CH_3CN/éter dietílico, dando como resultado 77 mg (25%) de compuesto 75. P. F. = 186 °C (DSC).

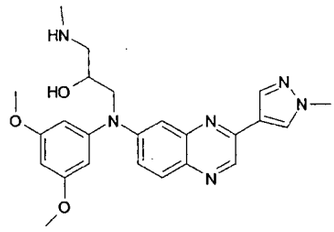
Conversión 17



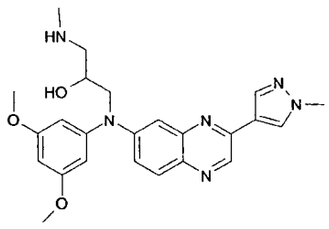
Preparación de compuesto 78

El yodometano (0.5 mL, 8,0 mmoles) se añadió muy lentamente a una suspensión de Mg (0.196 g, 8,0 mmoles) en éter dietílico (2 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. Al iniciar el reactivo de Grignard, se añadió éter dietílico (10 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de compuesto 65 (0.240 g, 0.54 mmoles) en THF (12 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H_2O/NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para obtener un residuo crudo (0.248 g) que se purificó por cromatografía líquida supercrítica (CYANO 6 µm 150 x 21.1 mm; fase móvil, 0.3% de isopropilamina, 7% de MeOH, 93% de CO_2). Las fracciones puras se evaporaron dando como resultado 90 mg de compuesto 78 que se cristalizó en Et_2O para obtener 57 mg (24%) de compuesto 78. P. F. = 162 °C(DSC).

Conversión 18



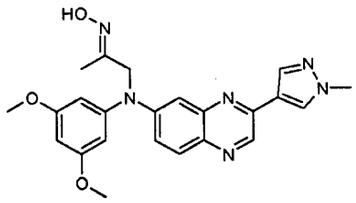
Preparación de compuesto 79a y compuesto 79 como una sal de HCl



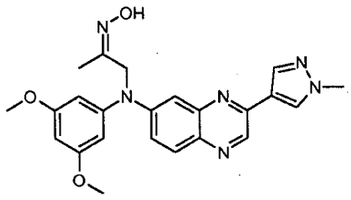
Una mezcla de compuesto 76 (0.505 gg; 1.21 mmoles) y metilamina en THF 2 M (6.05 mL, 12.1 mmoles) en DMF (8 mL) se calentó a 100 °C durante 15 horas en un recipiente sellado, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O y K_2CO_3, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g MERCK; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se evaporaron dando como resultado 0.406 g (75%) de compuesto 79a que se disolvió en alcohol diisopropílico. HCl (5 a 6 N) se añadió. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se cristalizó en

Et_2O, dando como resultado 0.4 g (62 %) de compuesto 79. P. F. = 224 °C (DSC).

Conversión 19



Preparación de compuesto 80 (isómero-E) y compuesto 81 (isómero-Z)

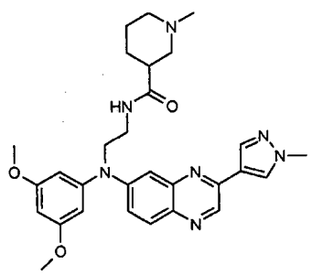


El clorhidrato de hidroxilamina (0.043 g, 0.62 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 82 (0.13 g, 0.31 mmoles) y piridina (0.13 mL) en EtOH (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Dos diferentes residuos se juntaron y el solvente se evaporó para cada uno de los mismos. El primer residuo se cristalizó en DIPE/CH_3CN (90/10). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando

como resultado 0.087 g (64%) de compuesto 80 (isómero E). P. F. = 144 °C (Kofler).

El segundo residuo (0.068 g) se cristalizó en DIPE/CH_3CN (90/10). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 0.051 g (38%) de compuesto 81 (isómero Z). P. F. = 199 °C (Kofler).

Conversión 20

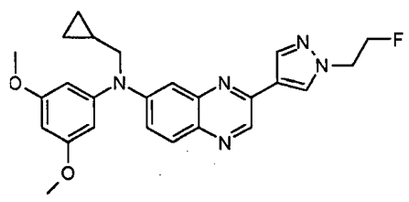


Preparación de compuesto 83

El clorhidrato de N3-(etilcarbonimidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanediamina (1:1) (129 mg; 0.83 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 84 (223 mg; 0.55 mmoles), clorhidrato de ácido 1-metil-3-piperidincarboxílico (1:1) (148.8 mg; 0.82 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (112 mg; 0.615 mmoles), 4-metilmorfolina (182 µl; 1.66 mmoles) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, luego se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de

MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 122 mg (42%) de compuesto 83. MP142 °C (DSC).

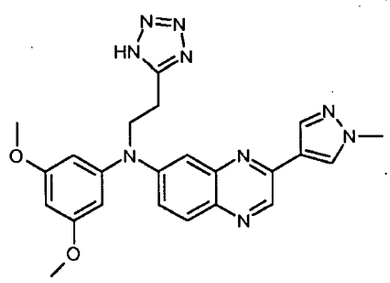
Conversión 21



Preparación de compuesto 85

A 0 °C, bajo N_2, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0.224 mL, 1.68 mmoles) en DCM (2 mL) gota a gota a una solución de compuesto 56 (0.250 g, 0.56 mmoles) en DCM (4 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa de K_2CO_3 (10%) se añadió. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (246 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0% de NH_4OH, 100% de DCM, 0% de MeOH al 0.3% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (58 mg) se cristalizó con DIPE, se filtró y se secó, dando como resultado 36 mg (14%) de compuesto 85.

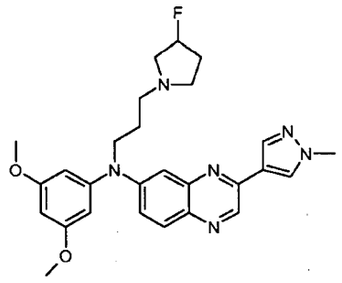
Conversión 22



Preparación de compuesto 86

Una mezcla de compuesto 122 (0.5 g, 1.21 mmoles), azida de sodio (0.235 g, 3.62 mmoles), cloruro de amonio (194 mg; 3.62 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 140 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se acidificó con HCl 3 N. Se añadió EtOAc y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.42 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.110 g, 20%) se cristalizó en éter dietílico/CH_3CN, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.070 g (12%) de compuesto 86. P. F. = 196 °C (DSC).

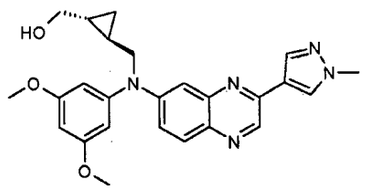
Conversión 23



Preparación de compuesto 87

El trifluoruro de dietilaminoazufre (276 µl; 2.25 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 88 (550 mg; 1.12 mmoles) en DCM (14 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vertió en H_2O/K_2CO_3. La capa orgánica se extrajo, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (629 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (100 mg) se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (2 ETHYLPYRIDINE 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 87% de CO_2, 13% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.08 g) se cristalizó en Et_2O dando como resultado 72 mg (15%) de compuesto 87.

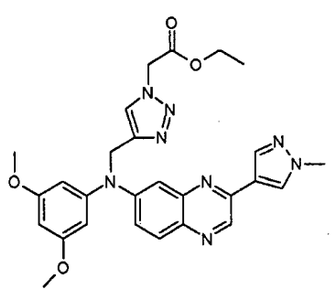
Conversión 24



Preparación de compuesto 89

$LiAlH_4$ (0.031 g, 0.82 mmoles) se añadió en porciones a una mezcla de compuesto 90 (0.2 g, 0.41 mmoles) en THF (10 mL) a 5 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 5 °C durante 3 horas. EtOAc seguido de H_2O se añadió gota a gota a la mezcla a -5 °C. La suspensión se pasó a través de una almohadilla corto de celite. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0% de NH_4OH, 100% de DCM, 0% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 73 mg (40%) de compuesto 89. P. F. = 126 °C (DSC).

Conversión 25

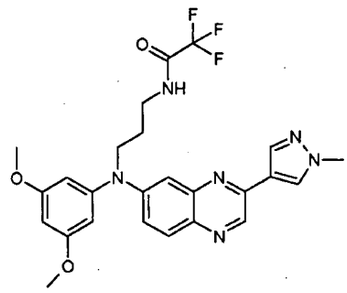


Preparación de compuesto 91

Yoduro de cobre (I) (52.697 mg, 0.28 mmoles), luego *N,N*-diisopropiletilamina (0.829 mL, 4.75 mmoles) se añadieron a 5 °C a una solución de compuesto 38 (1.105 g, 2.78 mmoles) y azidoacetato de etilo (1.38 mL, 5.53 mmoles) en THF (35 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones se juntaron dando como resultado 430 mg de residuo que luego se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (AMINO 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 90% de CO_2, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad dando como resultado dos fracciones.

La primera fracción (90 mg) se cristalizó en CH_3CN/DiPE. El precipitado se filtró y se secó dando como resultado 74 mg (5%) de compuesto 91, P. F. = 88 °C (DSC). La segunda fracción dio como resultado 360 mg (25%) de compuesto 91.

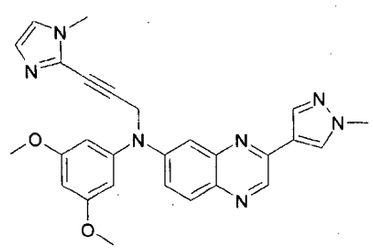
Conversión 26



Preparación de compuesto 92

El compuesto 93 (740 mg, 1.77 mmoles), Et_3N (0.54 mL, 3.89 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (0.37 mL, 2.65 mmoles) en THF (25 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%), luego con agua, luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (800 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil, 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (730 mg) se cristalizó en éter dietílico/DIPE para dar 465 mg (51%) de compuesto 92. P. F. = 139 °C (DSC).

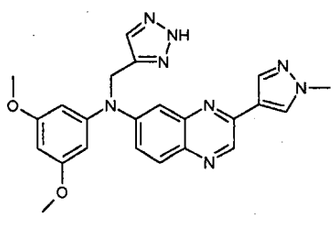
Conversión 27



Preparación de compuesto 300

Una suspensión de compuesto 38 (1.38 g; 3.46 mmoles), 2-yodo-1-metil-1H-imidazol (0.45 g; 2.16 mmoles) y Et_3N (3.0 mL; 21.6 mmoles) en DMSO (25 mL) se desgasificó bajo N_2. Diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (304 mg; 0.43 mmoles) y yoduro de cobre (I) (41 mg; 0.22 mmoles) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g MERCK; fase móvil, 0.4% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (780 mg) luego se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (2 AMINO 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 80% de CO_2, 20% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad, dando como resultado 430 mg (41%) de compuesto 300. Esta fracción se extrajo con CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó dando como resultado 377 mg (36%) de compuesto 300. P. F. = 192 °C (DSC).

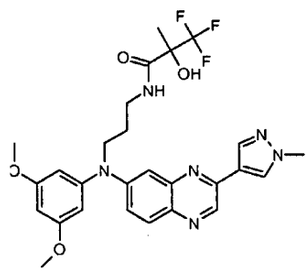
Conversión 28



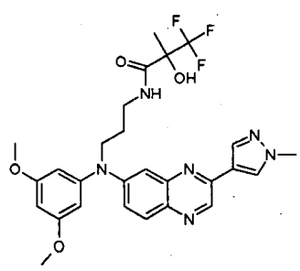
Preparación de compuesto 94

Una mezcla de compuesto 109 (2.5 g, 5,29 mmoles) en NaOH 3M (7 mL) y THF (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con a 10% solución de NH_4Cl y se añadió EtOAc. El pH se ajustó a 4.5 añadiendo HCl 3 N. La capa orgánica se decantó, se lavó con NH_4Cl saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en EtOH. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH, luego éter dietílico y se secó, dando como resultado 2.02 g (86%) de compuesto 94. P. F. = 101 °C (DSC).

Conversión 29



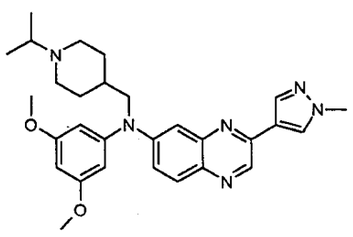
Preparación de compuesto 95a y compuesto 95 como una sal de HCl



Una mezcla de compuesto 93 (0.15 g, 0.36 mmoles), ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (0.085 g,

0.54 mmoles), clorhidrato de N3-(etilcarbonimidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanediamina (1:1) (0.083 g, 0.54 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0.073 g, 0.54 mmoles), Et_3N (0.075 mL, 0.54 mmoles) en DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.250 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El compuesto 95a se disolvió en CH_3CN, se enfrió hasta 5 °C y a solución de HCl 5N/iPrOH (0.3 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter dietílico, luego el precipitado se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.172 g (80%) de compuesto 95.

Conversión 30

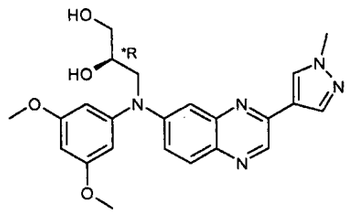


Preparación de compuesto 96

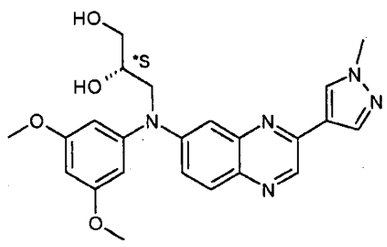
Acetona (0.322 mL, 4.361 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 70 (0.2 g, 0.436 mmoles) en MeOH (5 mL)

y THF (5 mL) a temperatura ambiente. A continuación, el cianoborhidruro de sodio (0.055 g, 0.872 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Acetona (0.129 mL, 1.745 mmoles) y cianoborhidruro de sodio (0.055 g, 0.872 mmoles) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante te weekend. La mezcla se vertió en ice, luego la capa orgánica se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (254 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g Merck; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 90% de DCM, 10% de CH3OH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto (236 mg) se cristalizó con DIPE, se filtró y se secó, dando como resultado 186 mg (85%) de compuesto 96. P. F. = 168 °C (DSC).

Conversión 31



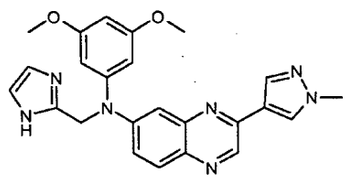
Preparación de compuesto 97 y compuesto 98



*significa estereoquímica selectiva.

Los enantiómeros de compuesto 75 (5.4 g) se separaron por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 40% de CO2, 60% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer enantiómero eluido (2.1 g) se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 1.965 g (36%) de compuesto 97 (R*, P. F. = 188 °C (DSC)). El segundo enantiómero (2.1 g) se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 2 g (37%) de compuesto 98 (S*, P. F. = 186 °C (DSC).

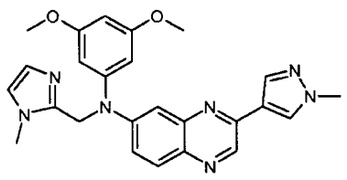
Conversión 32



Preparación de compuesto 69

Una mezcla de compuesto 100 (0.5 g, 0.91 mmoles) en HCl 4 M en dioxano (2 mL) y CH_3CN (10 mL) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se vertió en ice, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 0.4 g (99%) de compuesto 99.

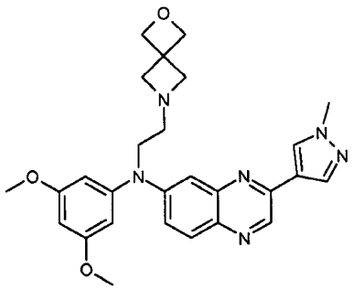
Conversión 33



Preparación de compuesto 101

Hidruro de sodio (0.054 g, 1.36 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 99 (0.4 g, 0.9 mmoles) en DMF (4 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego yodometano (68 µL, 1.09 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.71 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico y se secó, dando como resultado 0.172 g (42%) de compuesto 101. P. F. = 186 °C, (Kofler).

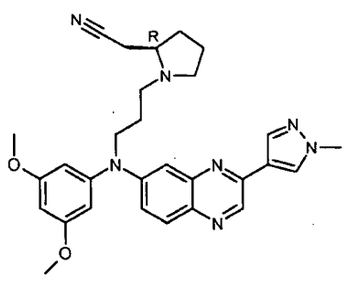
Conversión 34



Preparación de compuesto 102

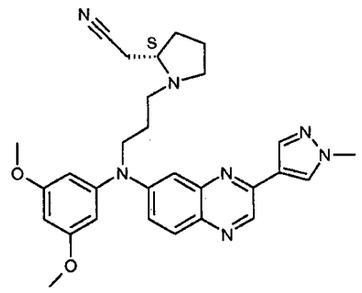
3,3-Bis(bromometil)oxetano (1.592 g, 6.52 mmoles) se añadió al compuesto 84 (2.2 g, 5.44 mmoles) y carbonato de sodio (0.961 g, 9.1 mmoles) en 1,4-dioxano (80 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 7 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente del 99% de DCM, 1% de una solución de NH_3 en MeOH al 97.5% de DCM, 2.5% de una solución de NH_3 en MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando como resultado 880 mg (33%) de compuesto 102.

Conversión 35

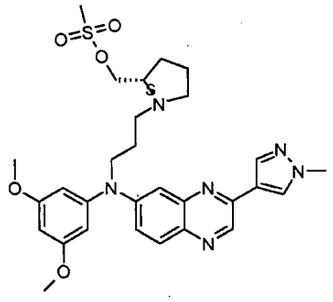


Preparación de compuesto 103 como una sal de HCl

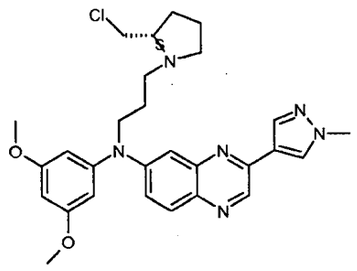
Cianuro de sodio (0.094 g, 1.92 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 104 (0.5 g, 0.96 mmoles) en EtOH (10 mL) y H_2O (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la solución se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.63 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm 60 g PharmPrep MERCK; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 0.37 g de compuesto (75%). Este compuesto luego se purificó por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 60% de EtOH, 40% de CO_2). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.240 g, 49%) se disolvió en CH_3CN y se enfrió a 5 °C. Una solución de HCl 5N/i-PrOH (0.28 mL) se añadió gota a gota a 5 °C. La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.250 g (42%) de compuesto 103.



Preparación de compuesto 105 como una sal de HCl



a-1) Preparación de intermediario 63 y compuesto 126

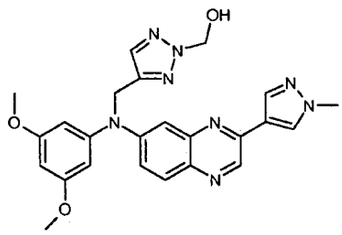


Cloruro de metansulfonilo (0.18 mL; 2.31 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 108 (580 mg; 1.15 mmoles), Et_3N (0.4 mL; 2.88 mmoles) en DCM (10 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó, dando como resultado 0.65 g (97%) del intermediario 63 y compuesto

126.

a-2) Cianuro de sodio (0.110 g, 2.24 mmoles) se añadió en porciones a una solución del intermediario 63 (0.65 g, 1.12 mmoles) en EtOH (10 mL) y H_2O (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. se añadió EtOAc y la solución se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil, gradiente del 0% de NH_4OH, 100% de DCM a 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo luego se purificó por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 40% de EtOH, 60% de CO_2). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.220 g, 38%) se disolvió de CH_3CN y se enfrió a 5 °C. Una solución de HCl 5N/iPrOH (0.258 mL) se añadió gota a gota a 5 °C y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.215 g (32%) de compuesto 105.

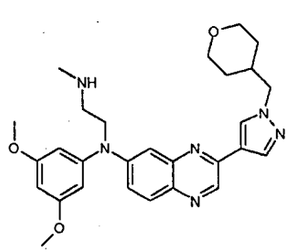
Conversión 36



Preparación de compuesto 109

Azida de sodio (84.1 mg, 1.29 mmoles) se añadió a 5 °C a una solución de formaldehído (0.65 mL, 8.62 mmoles) y HOAc (74 µl, 1.29 mmoles) en dioxano (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y una solución de compuesto 38 (310 mg, 0.78 mmoles) en dioxano (1.5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 10 minutos, luego se añadió L-ascorbato de sodio (34 mg, 0.17 mmoles), seguido de una solución de sulfato de cobre en agua (0.53 mL, 0.043 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando como resultado 367 mg (100%) de compuesto 109.

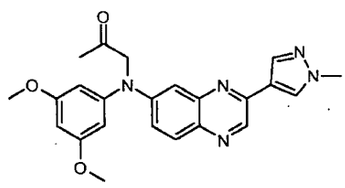
Conversión 37



Preparación de compuesto 110

A una solución de compuesto 111 (preparado de acuerdo con la reacción de conversión 5a a partir del compuesto 129) (170 mg, 0.29 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (37 µl, 0.34 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (20 mL) y la solución se calentó hasta 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para obtener a sólido rojo. El residuo (170 mg) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); fase móvil, gradiente del 80% de a 0.5% solución de amonio carbonato en agua, 20% de MeOH al 20% de a 0.5% solución de amonio carbonato en agua ,80% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 64 mg (44%) de compuesto 110.

Conversión 38

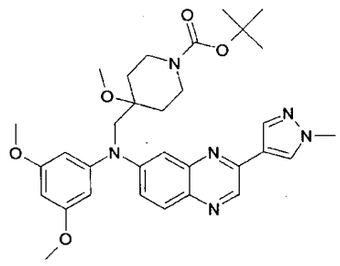


Preparación de compuesto 82

Peryodinano de Dess-Martin (5.16 mL, 1.55 mmoles) se añadió gota a gota a 0 °C al compuesto 113 (0.59 g, 1.41 mmoles) en DCM (10 mL) bajo flujo de N_2. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hielo y se basificó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm; fase móvil, gradiente del 98% de DCM/ 2% de MeOH al 95% de DCM/ 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó dando como resultado 0.47 g (65%) de compuesto 82.

Conversión 39

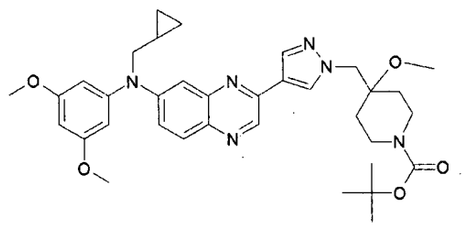


Preparación de compuesto 114

Hidruro de sodio (104 mg; 2.61 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 115 (500 mg; 0.87 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, luego a solución de yodometano (0.16 mL; 2.61 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el

solvente se evaporó. El residuo obtenido (0.55 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm, 30 g; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 96% de DCM, 4% de MeOH. Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 0.39 g (76%) de compuesto 114.

Conversión 40

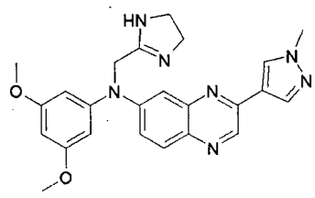


Preparación de compuesto 116

Hidruro de sodio (0.066 g, 1.66 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 117 (0.51 g, 0.83 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego yodometano (0.103 mL, 1.66 mmoles) se añadió en porciones a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C, luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm, 30 g MERCK; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 98% de DCM, 2% de MeOH). Las

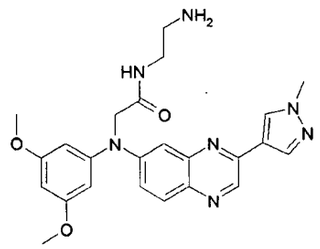
fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado 0.400 g (76%) de compuesto 116.

Conversión 41



a) Preparación de compuesto 118

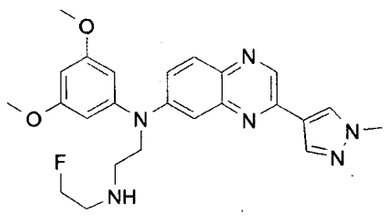
A una mezcla agitada de etilendiamina (0.226 mL, 3,38 mmoles) y tolueno seco (15 mL) enfriada en un baño de hielo y bajo nitrógeno se añadió gota a gota trimetilaluminio en heptano (1 M, 4 mL, 4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y luego el compuesto 65 (300 mg, 0.670 mmoles) en tolueno seco (7 mL) se añadió. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. MeOH (50 mL) se añadió con precaución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se filtró a través de Celite. Las capas orgánicas se concentraron y se purificó por cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se juntaron y el solvente se evaporó, dando como resultado compuesto 118 ((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-(3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-amina) (100 mg).



b) Preparación de compuesto 119

El compuesto 118 se calentó hasta 100 °C en hidróxido de sodio acuoso (2 N, 5 mL) durante la noche para promover la reacción de apertura del anillo. El 1,4-dioxano se añadió (5 mL) y la reacción se continuó durante otras 10 horas a 100 °C. La reacción se dejó enfriar y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El ácido clorhídrico en MeOH se añadió y el producto se precipitó con éter dietílico. El sólido rojo brillante se aisló por filtración y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto 119 (N-(2-Amino-etil)-2-{(3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-amino}-acetamida) (80 mg).

Conversión 42

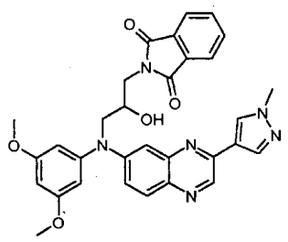


Preparación de compuesto 120

A una solución de compuesto 84 (36 mg, 0.89 mol, 1 equiv.) en dioxano (3 mL) y DMF (1.5 mL) se añadió 1-yodo-2-fluoroetano (16 mg, 0.89 mmoles) y K_2CO_3 (25 mg, 1.78 mmoles).

La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 5.5 horas y otra cantidad de DMF se añadió (1.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 1.5 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. Las capas se separaron, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. La mezcla cruda se purificó por HPLC para dar compuesto 120 (17 mg).

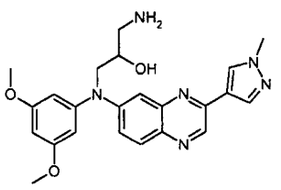
Conversión 43



Preparación de compuesto 124

Una solución de compuesto 76 (0.254 g; 0.608 mmoles), ftalimida de potasio (0.68 g, 3.65 mmoles) en N-metil-pirrolidona (5 mL) se calentó bajo irradiación con microondas durante 1.5 horas a 150 °C. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar compuesto 124 se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

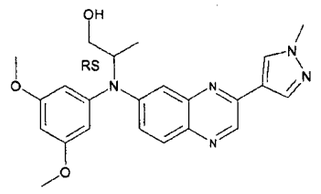
Conversión 44



Preparación de compuesto 125

El compuesto 124 se calentó en EtOH (20 mL) con monohidrato de hidrazina (0.57 mL; 18.25 mmoles) a 80 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 400 mg de producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g, PharmPrep MERCK; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron para dar 140 mg (53%) de compuesto 125. P. F. = 99 °C (DSC).

Conversión 45

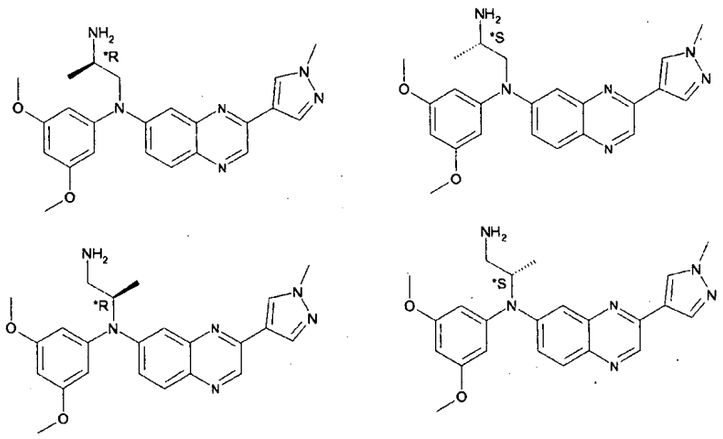


Preparación de compuesto 606

Una solución de compuesto 605 (5.3 g; 11.55 mmoles) en THF seco (105 mL) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (0.789 g; 20.79 mmoles) en THF seco (105 mL) a 0 °C bajo un flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió EtOAc gota a gota a la mezcla de reacción, luego se añadió agua gota a gota. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó

hasta sequedad. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g; gradiente de fase móvil del 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH al 0.1% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (4 g, 75%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando como resultado 3.5 g (65%) del compuesto 606. P. F.: 97 °C (DSC).

Conversión 46



Preparación de compuestos 608, 609, 610, 611

*implica estereoquímica relativa

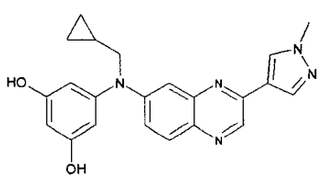
El compuesto 607 (7.4 g; 6.74 mmoles), monohidrato de hidrazina (2.52 mL; 80.94 mmoles) en EtOH (240 mL) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. DCM se añadió y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (5.1 g) se purificó por cromatografía en

gel de sílice (Irregular; SiOH 20-45 µm; 450 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se juntaron y el solvente se evaporó para dar 1.1 g de la fracción I = compuesto 896 (mezcla enantiomérica) y 1.1 g de la fracción II = compuesto 897 (mezcla enantiomérica).

Los enantiómeros de la fracción I y II se separaron por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 60% de CO_2, 40% de isopropanol). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer enantiómero eluido de la fracción I (0.52 g) se cristalizó en CH_3CN, dando como resultado 0.325 g (12%) de compuesto 608 (R*, P. F. = 159 °C (DSC)). El segundo enantiómero de la fracción I (0.53 g) se cristalizó en CH_3CN, dando como resultado 0.284 g (10%) de compuesto 609 (S*, P. F. = 155 °C (DSC)).

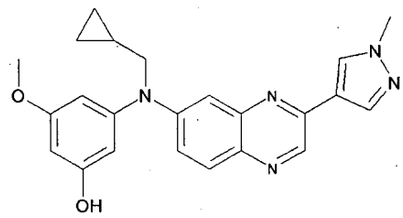
El primer enantiómero eluido de la fracción II (0.47 g) se cristalizó en CH_3CN/ éter dietílico, dando como resultado 0.327 g (12%) de compuesto 610 (R*, P. F. = 150 °C (DSC)). El segundo enantiómero de la fracción II (0.475 g) se cristalizó en CH_3CN, dando como resultado 0.258 g (9%) de compuesto 611 (S*, P. F. = 148 °C (DSC)).

Conversión 47



a) Preparación de compuesto 612

Tribromuro de boro (11.55 mL; 11.55 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 202 en DCM (10 mL) a 0 °C. La solución se dejó llegar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se neutralizó con MeOH a 0 °C. A continuación, una solución de NH_3 saturado se añadió para neutralizar la mezcla de reacción. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (C18, 10 µm, 250 g, 5 cm; fase móvil 0.25% $(NH_4)_2CO_3$ solución en agua, CH_3CN). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener 0.160 g (22%) de compuesto 612.

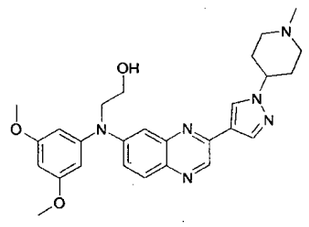


b) Preparación de compuesto 613

Carbonato de potasio (0.057 g; 0.41 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 612 (0.080 g; 0.21 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, metilyodo (0.013 mL; 0.21 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1/3 de su volumen inicial. El residuo se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.05 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (RP Vidac Denali C18, 10 µm, 250 g, 5 cm; fase móvil 0.25% $(NH_4)_2CO_3$ solución en agua, CH_3CN). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.025 g) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK Diacel OJ-H 20 x 25 0 mm; fase móvil, CO_2, MeOH con 0.2% de 2-propilamina). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó para dar 0.007 g (9%) de compuesto 613.

Conversión 48

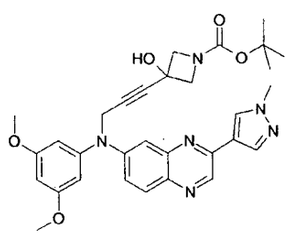


Preparación de compuesto 625

El yodometano (0.096 mL; 1.54 mmoles) se añadió a una solución de 624 (0.73 g; 1.54 mmoles) y K_2CO_3 (0.213 g; 1.54 mmoles) en CH_3CN (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo

(0.666 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Spherical SiOH, 10 µm, 60 g; gradiente de fase móvil del 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.3 g (38%) de compuesto 625. P. F.: 156 °C (DSC).

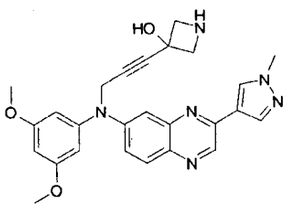
Conversión 49



a) Preparación de compuesto 626

El compuesto 38 (2 g; 5.0 mmoles) se disolvió en THF (80 mL), luego la solución se enfrió a -78 °C y n-butil-litio 1.6 M en hexano (3.1 mL; 5.0 mmoles) se añadió. La mezcla de reacción se dejó llegar lentamente hasta -30 °C y se agitó durante 45 minutos. 1-Boc-azetidinona (0.715 g; 4.17 mmoles) en THF (8 mL) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en agua helada y se añadieron NH_4Cl, EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2.86 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las

fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.343 g (15%) de compuesto 626.

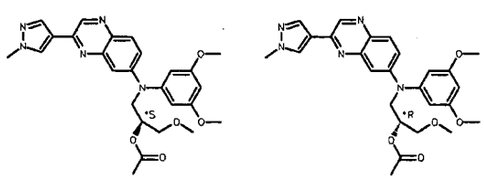


b) Preparación de compuesto 627

Ácido trifluoroacético (1.4 mL; 17.9 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 626 (0.17 g; 0.3 mmoles). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, DCM se añadió y se basificó con NH_4OH. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.35 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.048 g (34%) de compuesto 627.

Conversión 50

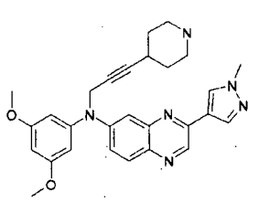
Preparación de compuestos 628 y 629



NaH (0.22 g; 5.56 mmoles) se añadió en porciones a compuesto 14 (0.5 g; 1.1 mmoles) en THF (30 mL). La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. A continuación, cloruro de acetilo (0.8 mL; 11.1 mmoles) se añadió gota a gota a 5 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.51 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm, 250*30 mm; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 220 mg de producto. Los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 60% de CO_2, 40% de isopropanol). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer enantiómero eluido (0.105 g) se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 0.050 g (9%) de compuesto 628 (S*, P. F. = 122 °C). El segundo enantiómero (0.096 g) se cristalizó en éter dietílico, dando como resultado 0.051 g (9%) de compuesto 629 (R*, P. F. = 124 °C).

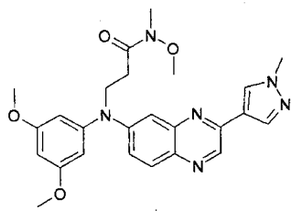
Conversión 51



Preparación de compuesto 631 como una sal de HCl

Ácido trifluoroacético (0.52 mL; 6.9 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 630 (0.4 g; 0.7 mmoles) en DCM (7 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, DCM se añadió y se basificó con K_2CO_3. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. HCl en alcohol isopropílico 5 N se añadió gota a gota al residuo (0.41 g). Acetona y éter dietílico se añadieron. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 0.383 g (98%) de compuesto 631. P. F.: 189 °C (Kofler).

Conversión 52

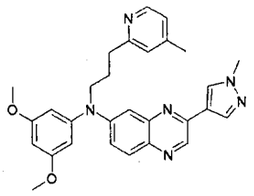


Preparación de compuesto 633

1,1'-carbonildiimidazol (1.1 g, 6.6 mmoles) se añadió en porciones a una solución de compuesto 297 (2.4 g; 5.6 mmoles) en DCM (60 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El

clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.65 g; 6.6 mmoles) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.6 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g; fase móvil 0.3% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0.185 g (11%). El residuo (0.5 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.28 g (11%) de compuesto 633. P. F.: 130 °C (DSC).

Conversión 53



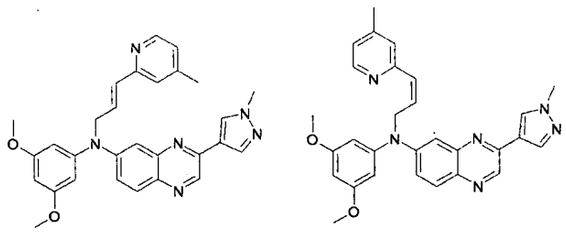
Preparación de compuesto 635

El compuesto 634 (0.26 g; 0.53 mmoles) se hidrogenó a temperatura ambiente en EtOAc (10 mL) con Pd/C (0.05 g) como un catalizador a presión atmosférica. Después de 18 horas el catalizador se filtró en una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró en vacuo hasta sequedad. El residuo (0.256 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOHSiOH, 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil

del 100% de DCM al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.085 g) se cristalizó en CH_3CN/DIPE. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.075 g (29%) de compuesto 635. P. F.: 110 °C (DSC)

Conversión 54

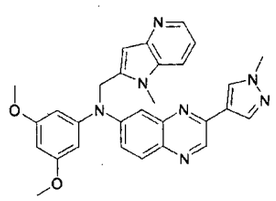
Preparación de compuestos 637 y 636



El compuesto 634 (0.38 g; 0.78 mmoles) se hidrogenó a temperatura ambiente en EtOAc (40 mL) con un catalizador de Lindlar (0.075 g) como un catalizador a presión atmosférica. Después de 9 horas el catalizador se filtró en una almohadilla de Celite ®, se lavó con DCM/MeOH y el filtrado se concentró en vacuo hasta sequedad. El residuo (0.474 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOHSiOH, 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar dos fracciones. La primera fracción (0.135 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.099 g (26%) de compuesto 636 (Z) . P. F.: >260 °C (Kofler). La segunda fracción se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se

filtró y se secó para obtener 0.048 g (13%) de compuesto 637 (E) . P. F.: 80 °C (Kofler).

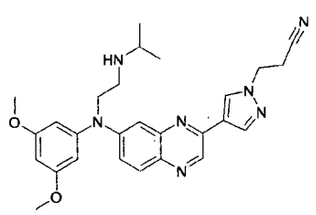
Conversión 55



Preparación de compuesto 640

El terc-butóxido de potasio (0.054 g; 0.48 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 639 (0.24 g; 0.48 mmoles) en THF (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.44 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil del 70% de heptano, 2% de MeOH, 28% de EtOAc al 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.132 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.087 g (37%) de compuesto 640. P. F.: 241 °C (DSC).

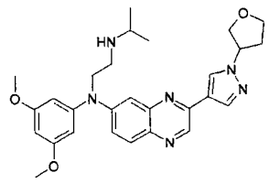
Conversión 56



Preparación de compuesto 642

Una mezcla de compuesto 137 (0.51 g; 1.1 mmoles), 3-bromopropionitrilo (0.11 mL; 1.4 mmoles) y K_2CO_3 (0.8 g; 5.6 mmoles) en CH_3CN (15 mL) se agitó a 80 °C durante 6 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.5 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm; gradiente de fase móvil del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.9% de NH_4OH, 91% de DCM, 9% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.35 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.257 g (47%) de compuesto 642. P. F.: 127 °C (DSC).

Conversión 57

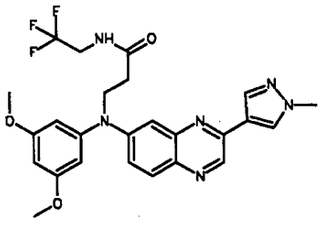


Preparación de compuesto 643 como una sal de HCl

3-hidroxitetrahidrofurano (0.19 mL; 2.3 mmoles) y trifenilfosfina (0.61; 2.3 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 137 (0.5 g; 1.16 mmoles) en THF (14 mL) bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió diisopropilazodicarboxilato (0.46 mL; 2.3 mmoles) y la mezcla

de reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH5 µm, 150*30 mm; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.19 g) se disolvió en MeOH, 2.3 mL de HCl *i*-PrOH se añadió, luego el clorhidrato se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.178 g (25%) de compuesto 643.P. F.: 160 °C (Kofler)

Conversión 58

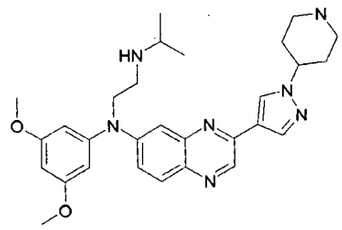


Preparación de compuesto 648

Una mezcla de compuesto 297 (1.65 g, 3.8 mmoles), 2,2,2-trifluoroetilamina (1.4 mL, 9.4 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (3.6 g, 9.4 mmoles), trietilamina (1 mL, 7.5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3.2 g) se purificó por

cromatografía en gel de sílice (Irregular Silica 20x40; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). La fracción de producto se recogió y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 1.15 g (65%) de compuesto 648, P. F. = 196 °C (DSC).

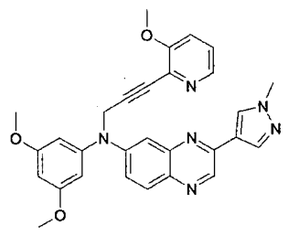
Conversión 59



Preparación de compuesto 651

El ácido trifluoroacético (1 mL; 14.3 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 650 (0.44 g; 0.7 mmoles) en DCM (5.2 mL) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se neutralizó con K_2CO_3 10%. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.45 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Irregular Silica 15x40; 30 g, fase móvil 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). La fracción de producto se recogió y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico/CH_3CN, se filtró y se secó al vacío a 60 °C, dando como resultado 0.26 g (72%) de compuesto 651, P. F. = 122 °C (Kofler).

Conversión 60

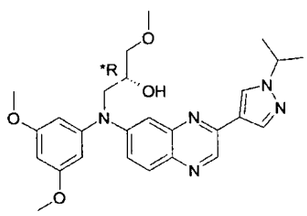


Preparación de compuesto 652

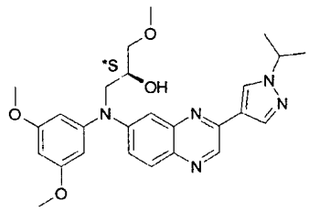
Una suspensión de compuesto 38 (1 g; 3.5 mmoles), 2-bromo-3-metoxipiridina (0.25 g; 0.35 mmoles) y Et_3N (3.0 mL; 21.5 mmoles) en DMSO (20 mL) se desgasificó bajo flujo de N_2. Diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0.25 g; 0.36 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0.034 g; 0.18 mmoles) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró en una almohadilla de celite®. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.6 g (65%) de compuesto 652. P. F.: 144 °C (DSC).

Conversión 61

Preparación de compuestos 656 y 657



como una sal de HCl

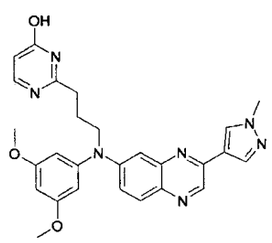


como una sal de HCl

El compuesto 14a (3.4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g; fase móvil, 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (1 g) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil, 40% de 2-propilamina, 60% de CO_2). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer enantiómero eluido (0.5 g) se disolvió en éter dietílico, 5 equivalentes de HCl en *i*-PrOH se añadieron y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.29 g (8%) de compuesto 656(R*, P. F. = 95 °C (Kofler)). El segundo enantiómero (0.55 g) se purificó por SFC aquiral (Amino 6 µm 150*21.2 mm, fase móvil, 90% de CO_2, 10% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.47 g) se disolvió en éter dietílico, 5 equivalentes de HCl en *i*-PrOH se añadieron y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se filtró

y se secó para obtener 0.36 g (11%) de compuesto 657 (S*, P. F. = 110 °C (Kofler)).

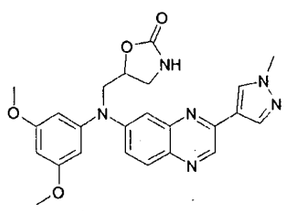
Conversión 62



Preparación de compuesto 663

El compuesto 662 (0.25 g; 0.49 mmoles) en HCl (1 M en H_2O) (12.2 mL; 12.2 mmoles) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se extrajo DCM y se lavó con K_2CO_3 10%. La capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm, fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.1% de NH_4OH, 89% de DCM, 11% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se evaporaron. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.1 g (41%) de compuesto 663. P. F.: 200 °C (DSC).

Conversión 63

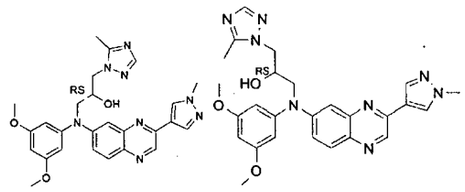


Preparación de compuesto 670

Se añadió 1,1'carbonildiimidazol (0.5 g, 3 mmoles) a una solución de compuesto 125 (1.2 g, 2.8 mmoles) en THF (20.5 mL) a 0 °C bajo flujo de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo (1.3 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 300 g; fase móvil 0.2% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de iPrOH). Las fracciones puras se recolectaron, el solvente se evaporó. El residuo (0.98 g) se cristalizó en CH_3CN y éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.8 g (64%) de compuesto 670 ._P. F.: 157 °C (DSC).

Conversión 64

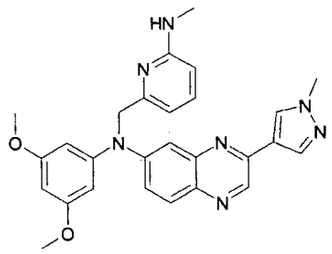
Preparación de compuesto 671 y 672



Una mezcla de compuesto 76 (1.5 g; 3.6 mmoles) y 3-metil-1H-1,2,4-triazol (3.7 mL; 28.9 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) en un tubo sellado se calentó a 140 °C usando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se

evaporó hasta sequedad. El producto crudo (2.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40 µm 300 g; fase móvil, 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (Ciano 6 µm 150*21 mm; fase móvil, 90 $\%CO_2$, 10% de EtOH). Las fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó. El primer isómero (0.3 g) se cristalizó en CH_3CN / éter dietílico, dando como resultado 0.26 g (15%) de compuesto 671 P. F. = 144 °C (DSC). El segundo isómero (0.34 g) se cristalizó en CH_3CN / éter dietílico, dando como resultado 0.26 g (15%) de compuesto 672 P. F. = 194 °C (DSC).

Conversión 65

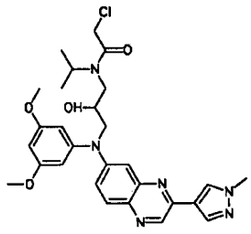


Preparación de compuesto 673

Una mezcla de compuesto 584 (0.64 g; 1.2 mmoles) y metilamina en THF 2 M (3 mL; 6 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) se calentó a 140 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo (1 g) se purificó

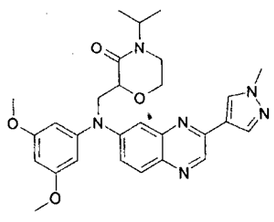
por cromatografía en gel de sílice (5 µm; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.6% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en acetona y éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.34 g (58%) de compuesto 673. P. F.: 180 °C (Kofler)

Conversión 66



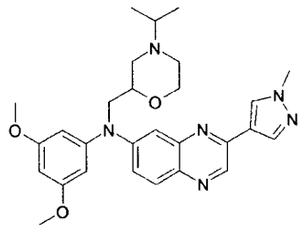
a) Preparación de compuesto 674

Cloruro de cloroacetilo (0.23 mL; 2.9 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de compuesto 409 (1.3 g , 2.7 mmoles) y trietilamina (1.14 ml, 8.2 mmoles) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego a 110 °C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se secó para proporcionar 1.5 g de compuesto 674 se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



b) Preparación de compuesto 675

Terc-butóxido de potasio se añadió en porciones a una solución de compuesto 674 (2.6 g; 4.7 mmoles) en isopropanol (58 mL) y THF (58 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo (2.1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-45 µm 450 g; gradiente de fase móvil del 0.2% de NH_4OH, 96.5% de DCM, 3,5% de MeOH al 1% de NH_4OH, 89% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.61 g) se cristalizó en éter dietílico y CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.49 g (21%) de compuesto 675.P. F.: 187 °C (Kofler).



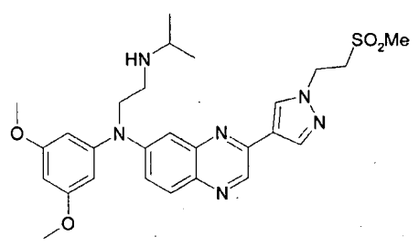
c) Preparación de compuesto 676

Hidruro de litio y aluminio (0.028 g; 0.73 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 674 (0.25 g; 0.48 mmoles) en THF (20 mL) bajo flujo de N_2 entre 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó entre 0-5 °C durante 1 hora. se añadió EtOAc gota a gota a la mezcla de reacción, luego agua

se añadió gota a gota. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo (1 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 µm; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 0.6% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.155 g) se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (2-etilpiridina 6 µm; fase móvil 0.3% de isopropilamina, 20% de MeOH, 80% de CO_2). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad.

El residuo (0.053 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40 µm 10 g; gradiente de fase móvil del 100% de DCM al 0.6% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para obtener 0.043 g (18%) de compuesto 677 P. F.: 88 °C (Kofler).

Conversión 67

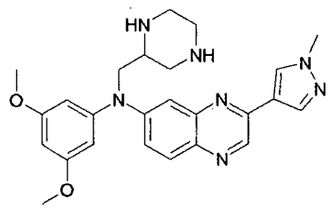


a) Preparación de compuesto 678

El experimento se realizó tres veces con la misma cantidad.

Una mezcla de compuesto 137 (sal de HCl) (1 g; 2.3 mmoles), 2-bromoetil-metilsulfona (0.5 mL; 2.8 mmoles) y K_2CO_3 (0.6 g; 4.6 mmoles) en CH_3CN (33 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. Las capas orgánicas se separaron y se lavó con salmuera, se combinó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 450; gradiente de fase móvil del 0.5% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (3.2 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 2.2 g (78%) de compuesto 678. P. F.: 148 °C (DSC).

Conversión 68

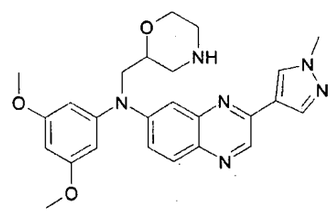


a) Preparación de compuesto 680

El compuesto 681 (0.97 g; 1.4 mmoles) en ácido trifluoroacético (28.5 mL) se calentó a 100 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se diluyó en DCM y se basificó con $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y se secó

($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 300 g; gradiente de fase móvil del 0.5% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.4 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 10 µm, 60 g; fase móvil 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo se cristalizó en DIPE/CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.29 g (45%) de compuesto 680. P. F.: 167 °C (DSC).

Conversión 69

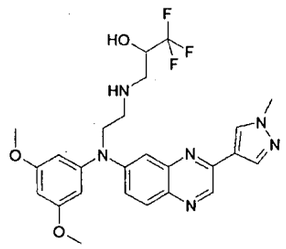


a) Preparación de compuesto 682

Paladio sobre carbón al 10% (0.65 g; 6 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 10 (1.5 g; 2.7 mmoles) en MeOH (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 3 bar. Después de 24 horas el catalizador se filtró en una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH 20-40 µm, 450 g; gradiente de fase móvil del 0.2% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH al 0.2% de NH_4OH, 95%

de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.25 g) se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (2-etilpiridina 6 µm; fase móvil 0.3% de isopropilamina, 20% de MeOH, 80% de CO_2). Las fracciones puras se juntaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico y CH_3CN. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.15 g (12%) de compuesto 682.P. F.: 149 °C (Kofler).

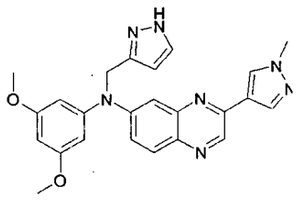
Conversión 70



a) Preparación de compuesto 683

Una mezcla de compuesto 84 (1 g; 2.5 mmoles) y 1.2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.4 mL; 4.9 mmoles) en MeOH (15 mL) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.6 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 300 g; fase móvil gradiente del 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se juntaron y se concentraron. El residuo (0.56 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0.2 g (16%) de compuesto 683. P. F.: 123 °C (DSC).

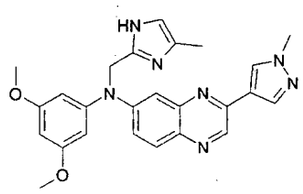
Conversión 71



Preparación de compuesto 685 como una sal de HCl

A 5 °C, una solución 5 N de HCl en *i*-PrOH 5/6N (2.4 mL; 12 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 686 (0.9 g; 1.7 mmoles) en CH_3OH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 2 horas, luego durante 15 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener 0.425 g (52%) de compuesto 685. P. F. = 203 °C (Kofler).

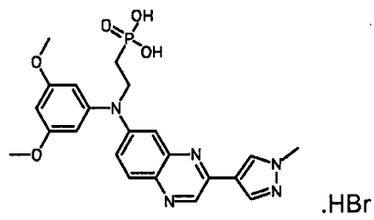
Conversión 72



Preparación de compuesto 696 como una sal de HCl

Cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (6.8 mL; 27.2 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 695 (1.9 g; 3.4 mmoles) en CH_3CN (37 mL) y se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.3 g (15%) de compuesto 696. P. F.: 188 °C (Kofler)

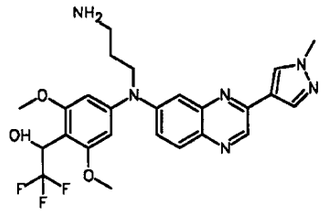
Conversión 73



Preparación de compuesto 902

Una mezcla de compuesto 669 (200 mg, 0.38 mmoles) y bromotrimetilsilano (3.16 ml, 23.975 mmoles) en DCM anhidra (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó, el residuo resultante se diluyó con MeOH-Agua (1:1, 10 ml) y se agitó durante 20 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con AcOEt y se secó para dar 149 mg (82%) de compuesto 902.

Conversión 74

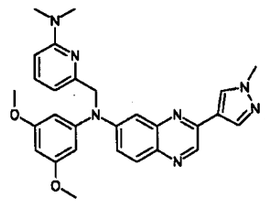


Preparación de compuesto 906

El compuesto 93 (340 mg, 0.81 mmoles) se añadió a 0 °C a trifluoroacetaldehído metilhemicetal (311 µL, 3.25 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h 30 min. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 µm. fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.3% de NH_4OH, 87% de DCM, 13% de MeOH). Las

fracciones de producto deseadas se juntaron y el solvente se evaporó dando como resultado 41 mg. El residuo se extrajo en Et_2O, se filtró y se secó para dar 29 mg de compuesto 906.

Conversión 75

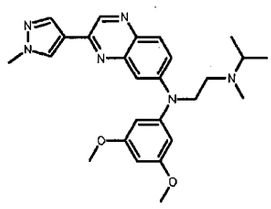


Preparación de compuesto 918

Una mezcla de compuesto 584 (397 mg; 0.75 mmoles), dimetilamina (3 mL de a 2.0 M solución en tetrahidrofurano; 6 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (11 mL) se agitó a 140 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para obtener 607 mg de residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40 µm, 90 g, fase móvil DCM/CH_3OH/NH_4OH: 98/2/0.1) Las fracciones deseadas se juntaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 461 mg de residuo que se repurificó por cromatografía en gel de sílice (5 µm, fase móvil: gradiente del 100% de DCM al 0.6% de NH_4OH, 94% de DCM, 6% de MeOH) Las fracciones deseadas se juntaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 390 mg. Este residuo se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral (Dietilaminopropil 5 µm, fase móvil 0.3% de isopropilamina, 92% de CO_2, 8% de MeOH). Las fracciones

deseadas se juntaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 233 mg de residuo que se cristalizaron en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 211 mg (57%) de compuesto 918.

Conversión 76



Preparación de compuesto 757

A 5°C, bajo una atmósfera de N_2, se agregó NaH (447.83, 11.2 mmoles) a una mezcla de compuesto 4 (2 g, 4.48 mmoles) en DMF (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C por 30 minutos, después se agregó gota a gota yodometano (0.335 ml, 5.375 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se vertió en H_2O+NaCl y extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con H_2O, secó (MgSO4), filtró y evaporó a sequedad para dar 2g de residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (15-40 µm, 40 g, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$:96/4/0.1). Las fracciones puras se colectaron y evaporaron a sequedad para dar 2 fracciones: 1.05 g de compuesto 757 y 0.3 g de compuesto 757.

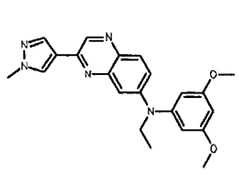
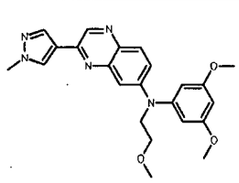
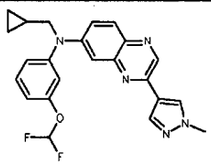
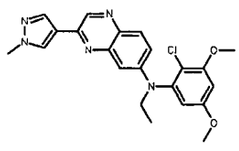
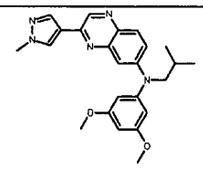
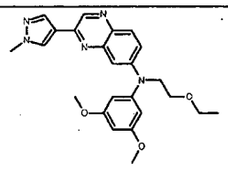
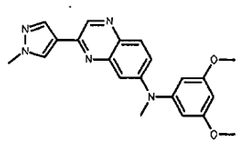
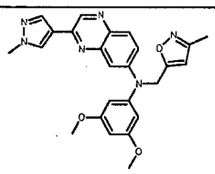
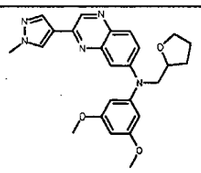
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con protocolos de reacción de uno de los ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos de ser apropiado.

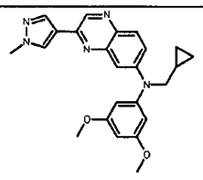
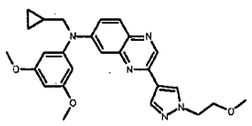
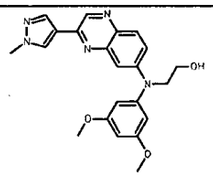
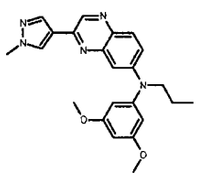
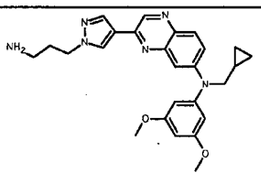
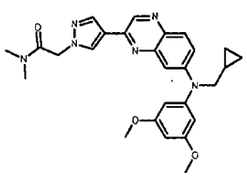
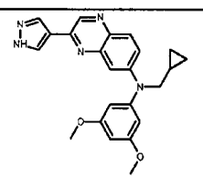
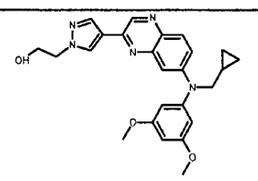
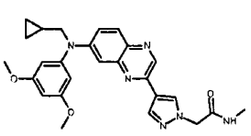
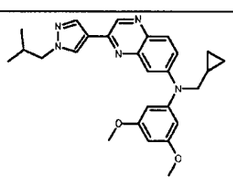
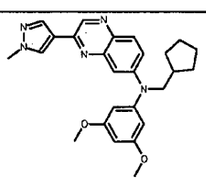
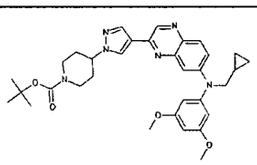
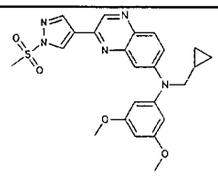
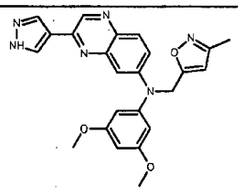
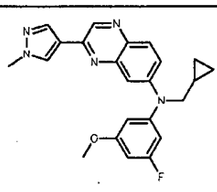
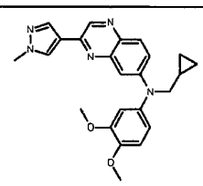
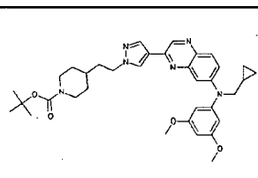
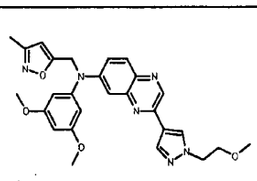
Aquellos indicados con RMN* tienen datos de RMN dados en la presente más abajo.

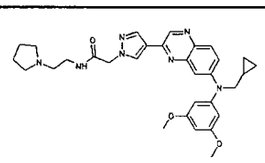
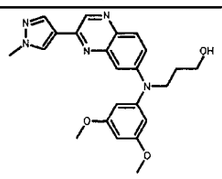
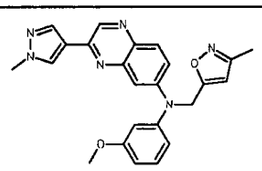
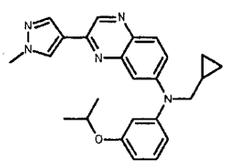
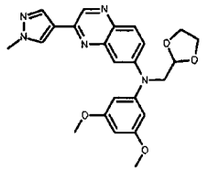
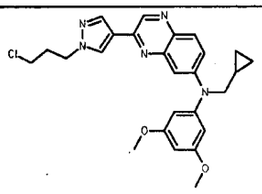
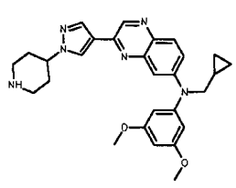
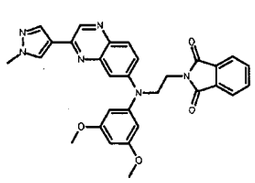
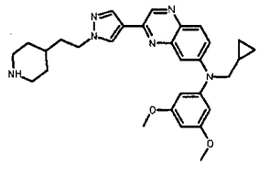
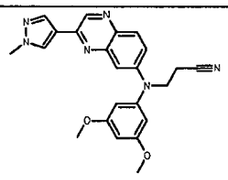
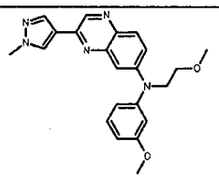
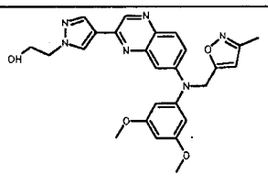
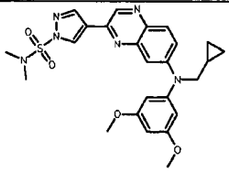
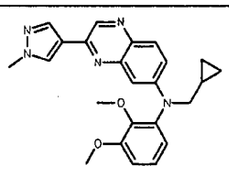
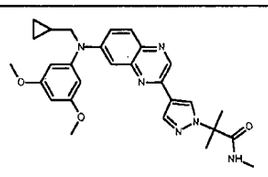
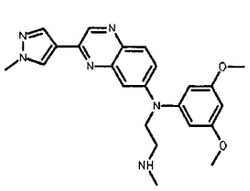
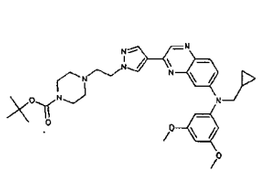
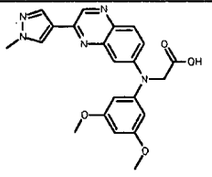
En la tabla, =CoX (o =BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en la Conversión X (o Método BX).

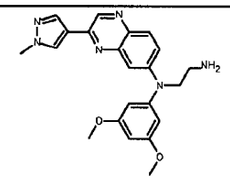
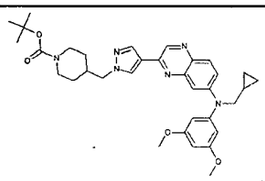
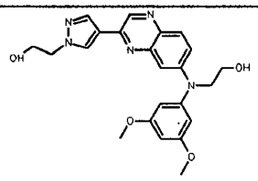
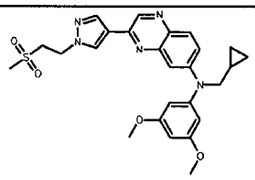
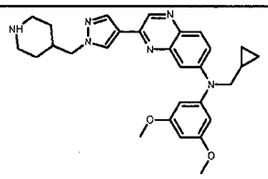
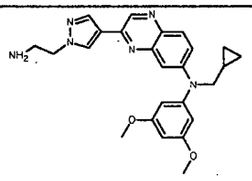
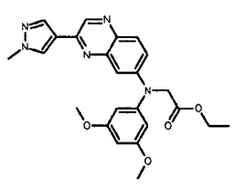
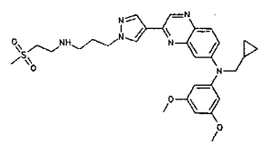
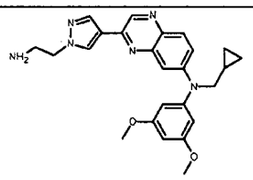
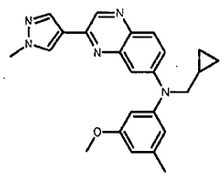
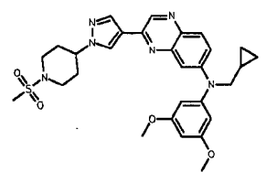
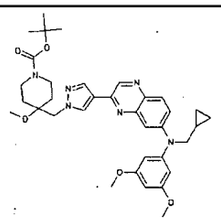
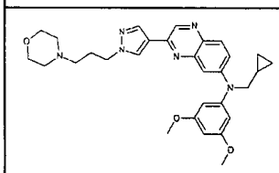
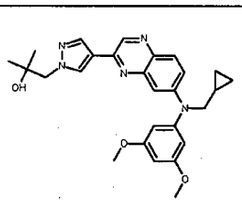
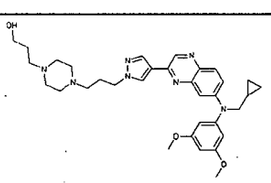
En la tabla, ~CoX (o ~BX) indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o Método BX).

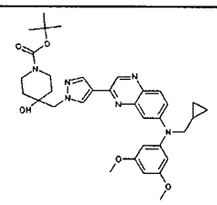
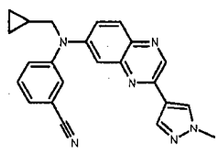
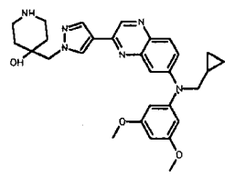
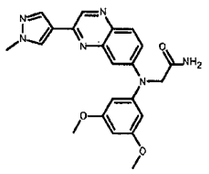
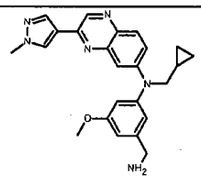
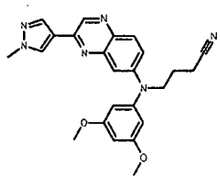
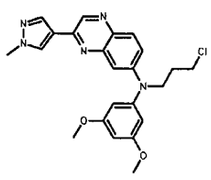
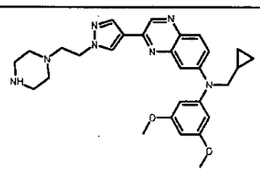
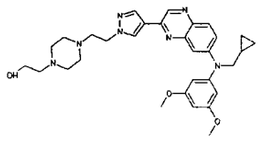
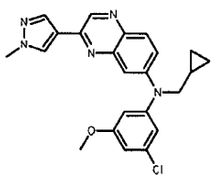
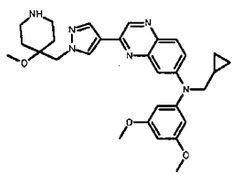
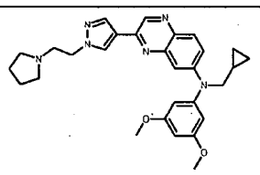
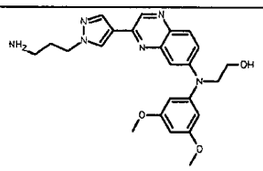
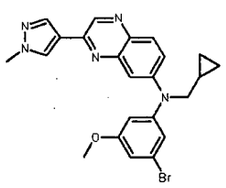
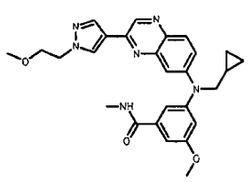
Como se entiende por una persona experta en la técnica, los compuestos sintetizados usando los protocolos como se indica pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuetos aislados como una forma de sal, pueden ser estequiométricos enteros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

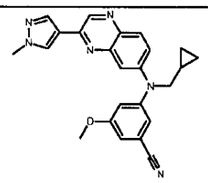
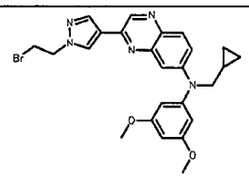
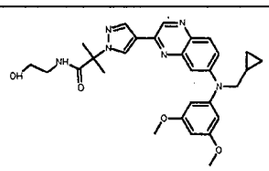
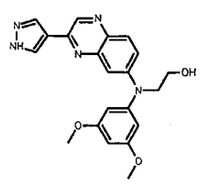
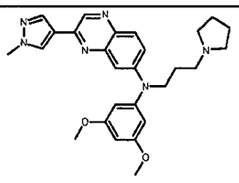
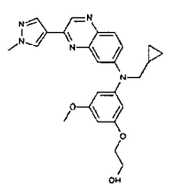
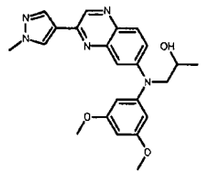
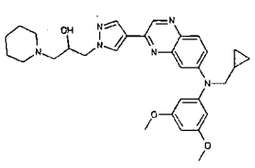
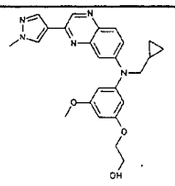
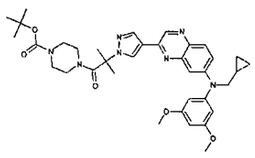
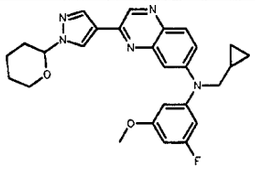
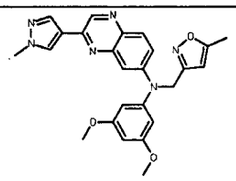
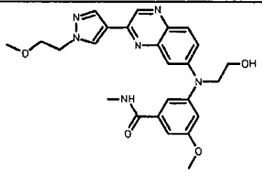
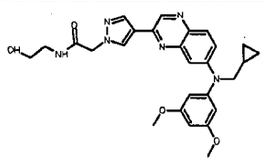
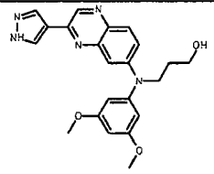
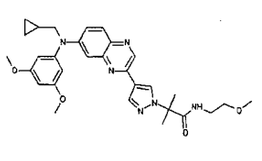
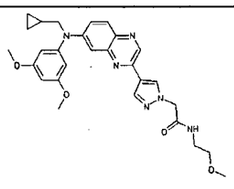
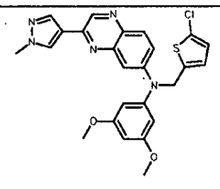
		 como una sal de HCl
200;~B5b-1;NMR*	204;~B5b-2;NMR*	209;~B5
		
201;~B5b-1;NMR*	13;=B5 b-3;NMR*	210;~B5
		
11;=B5 b-1;NMR*	205;~B5b-2;NMR*	211;~B5

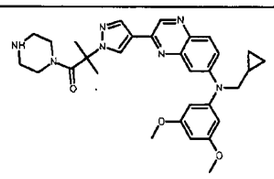
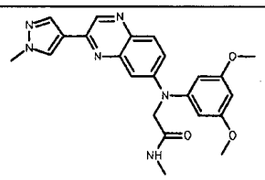
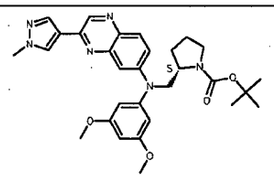
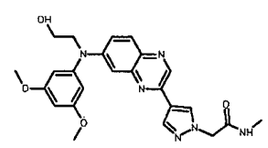
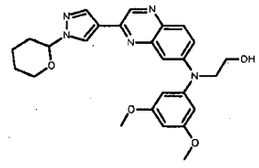
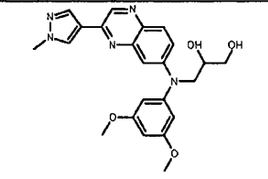
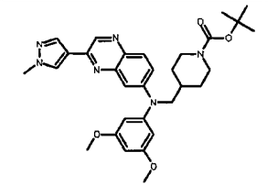
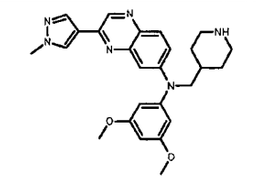
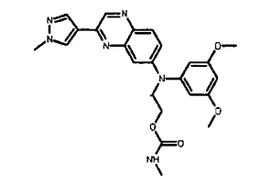
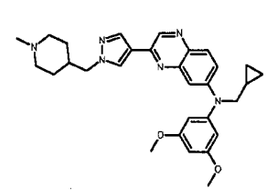
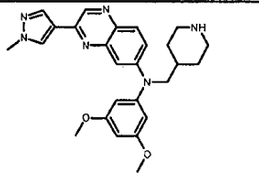
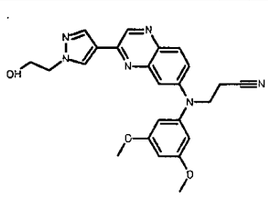
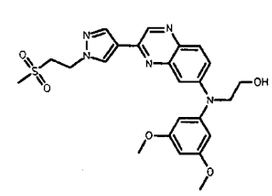
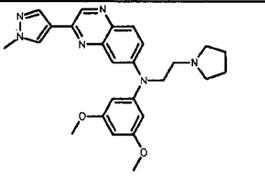
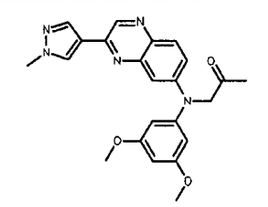
		
202;~B5/~B5b-1;NMR*	206;~Co 5a	1;=B1
	 como una sal de HCl	
12;=B5 b-2;NMR*	207;~B11	212;~B12
		
17;=B9 a/b/c	56;=Co5e/~B14	213;~B12
		
203;~B9c	208;~B5	127;~B9c
		
214;~Co5g	217;~B9a	222;~B5
		
215;~B5	63;~Co5a	223;~Co5a

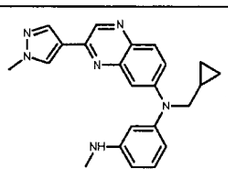
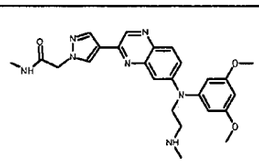
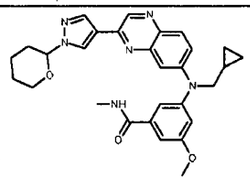
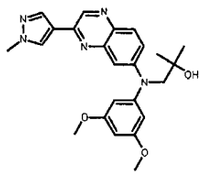
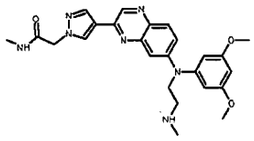
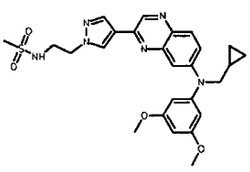
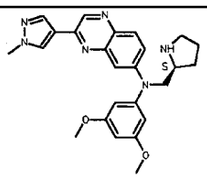
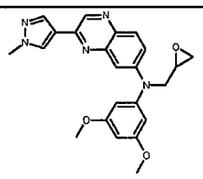
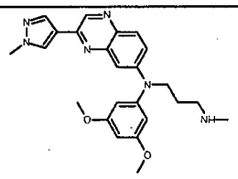
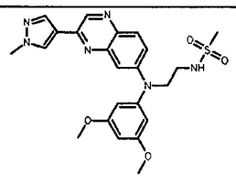
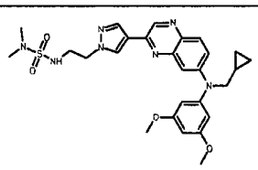
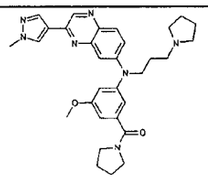
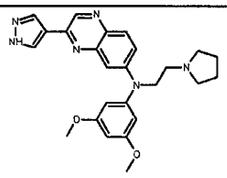
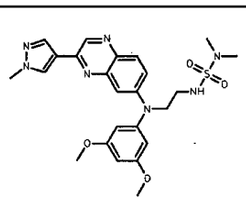
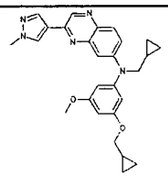
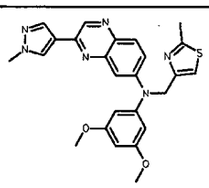
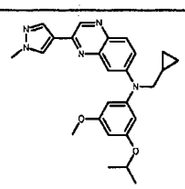
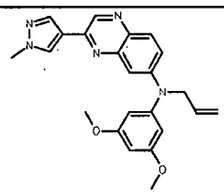
		
216;~B12	3;=B2 a/b	224;~B5
		
22;=B13	218;~B5	225;~Co5a
		 como una sal de HCl
60;~Co7	219;~B3/B4a	62;=Co7
		
122;~B5	220;~B5	23;=B14
		
58;=Co5g	221;~B5	226;~B12
		 como una sal de HCl

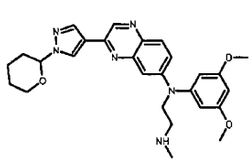
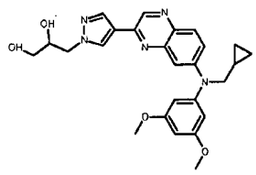
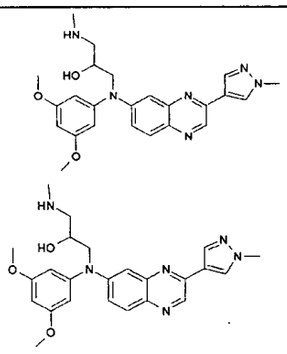
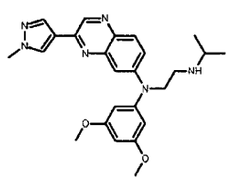
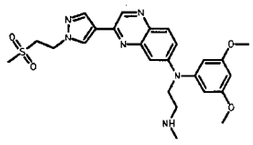
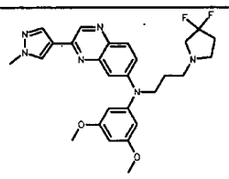
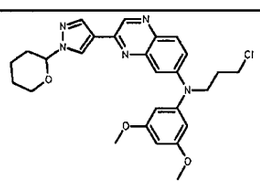
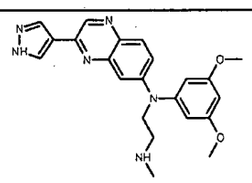
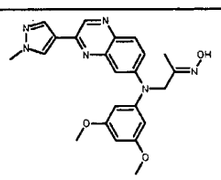
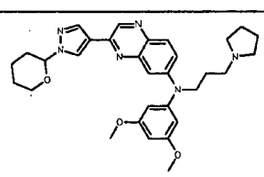
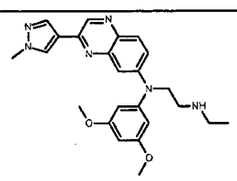
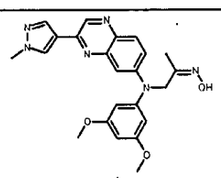
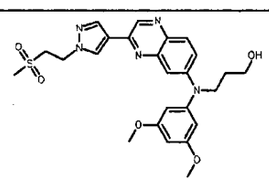
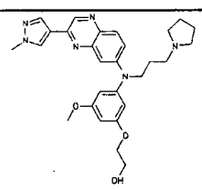
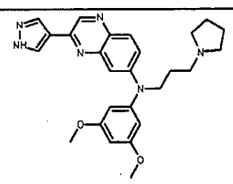
8;=B4A ~B3a/B3/B4a	230;~Co5a	64;=Co8
		
84;~Co3;NMR*	128;~Co5a	233;~B1/B2a
		
227;~Co5a	73;~Co7	19;=B11
		 como una sal de HCl
65;~B5 b-1	231;~Co5f	234;=B11
		
228;~B5	59;=Co5h	116;=Co40
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
229;~Co6	52;=Co5b	130;~Co6;NMR*

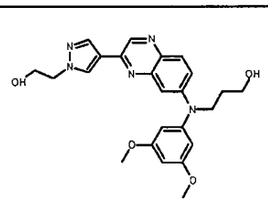
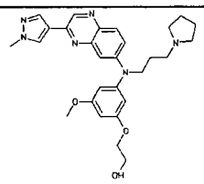
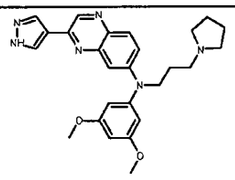
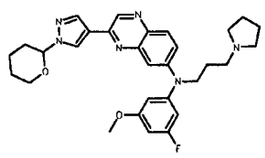
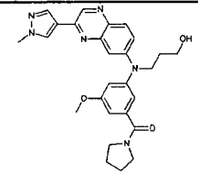
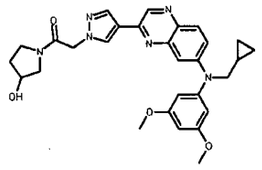
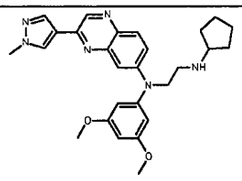
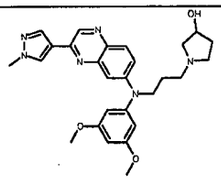
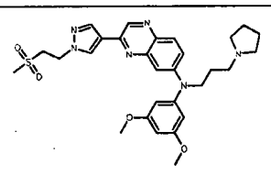
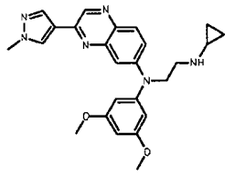
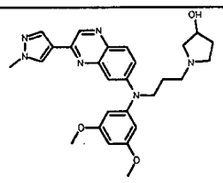
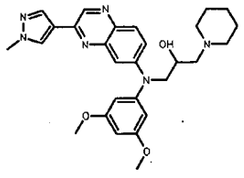
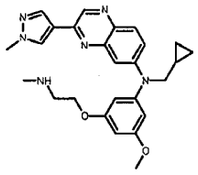
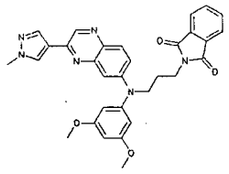
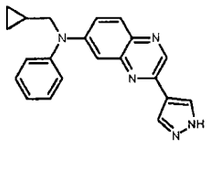
		
117;~B9c	232;~B5	235;~Co7
	 como una sal de HCl	
69;=Co11	68;=Co10	242;~B5
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
236;~B5	239;~Co7	243;~Co6
		 como una sal de HCl
237;~B5	240;~Co7	244;~Co5a
 como una sal de HCl		
238;~B1/B2a	67;~B5	245;~B5

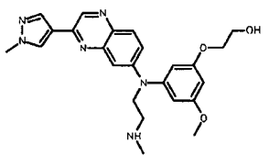
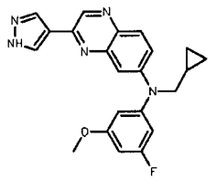
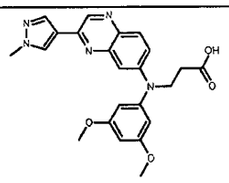
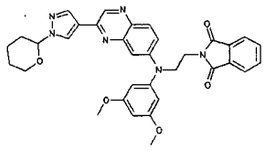
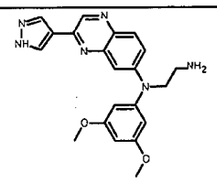
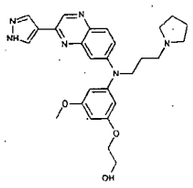
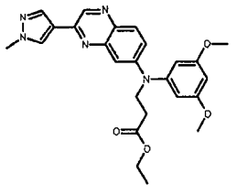
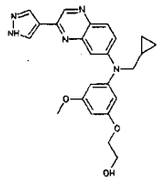
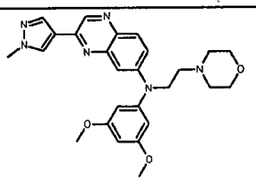
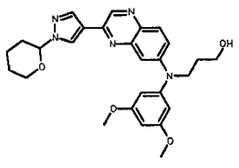
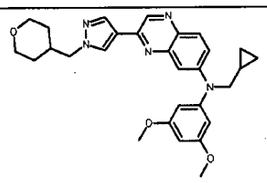
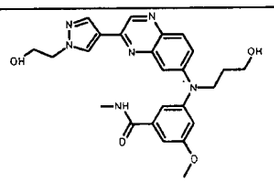
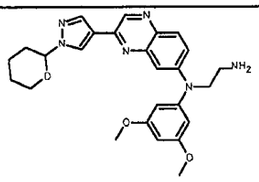
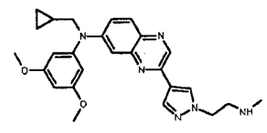
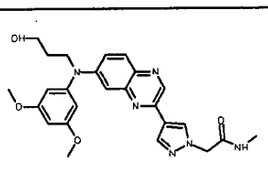
		
66;=Co9	50;~Co5a	246;~B12
	 como una sal de HCl	
2;~B1a/B17;=B50	241;~Co2/B5	24;=B15
		 como una sal de HCl
113;~B6	55;=Co5d	247;=B15
		
248;~B12	252;~B5	256;~B5
		
249;~B1/B2a	253;~B12	26;=B17
		

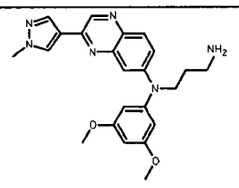
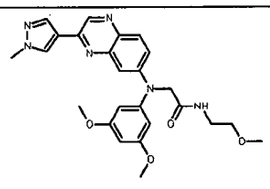
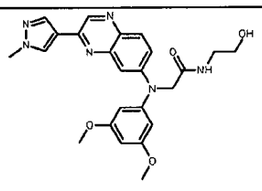
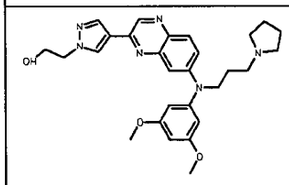
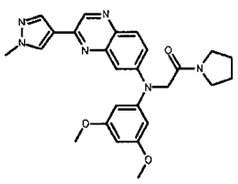
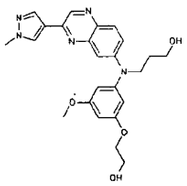
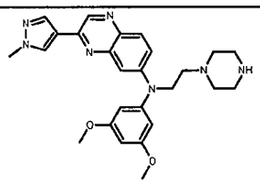
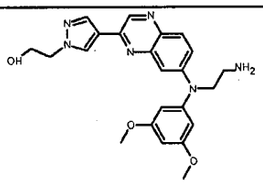
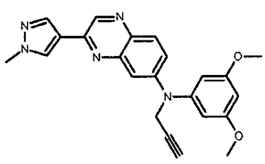
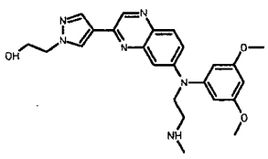
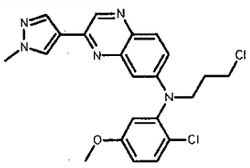
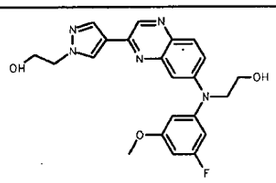
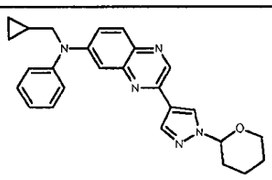
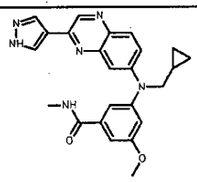
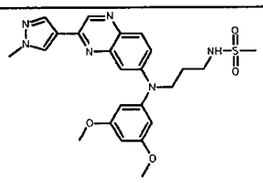
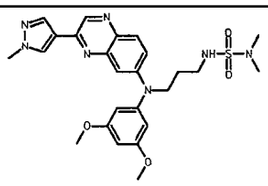
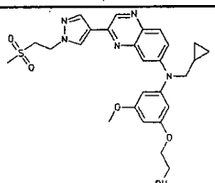
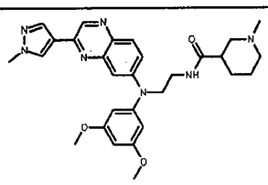
250;~B12	254;~B12	257;~B5
		
251;~Co7	74;=Co14	258;~B13
		
21;=B12a/~B1/B2a	255;~B1/B2a/B3/B4a	75;=Co15/Co16
		
71;~B5	70 ;=Co12	7;~ B3/B3A
	 como una sal de HCl	
72;=Co13	70a;=Co12	259;~B14
	 como una sal de HCl	
260;~B1/B2a	264;~B3/B4a	82;~Co38

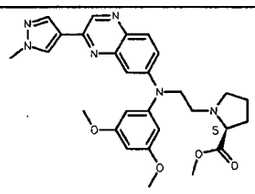
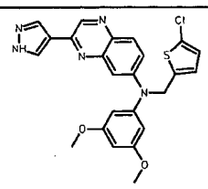
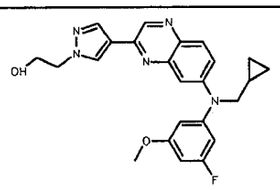
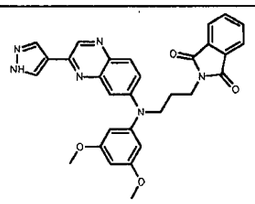
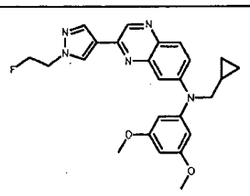
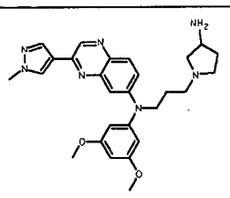
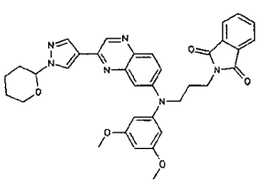
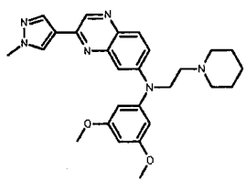
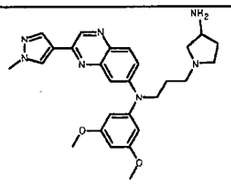
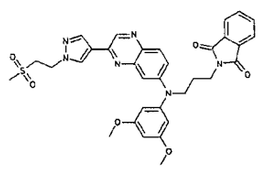
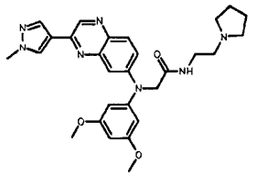
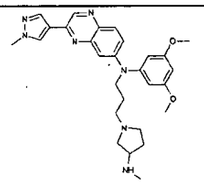
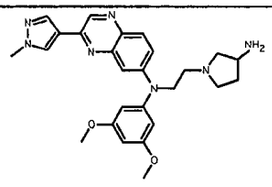
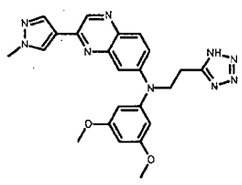
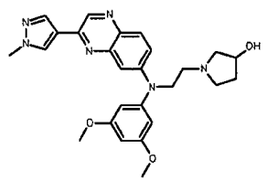
		
27;=B18	265;~B3/B4a	270;~B5
	 como una sal de HCl	
78;=Co16/~B6	266;~B3/B4a	271;~Co5g
		
261;~Co12	76;~B5	272;~Co2
		
262;~Co4	267;~Co5g	273;~B5
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
25;=B16	268;~Co4	274;~B5
		

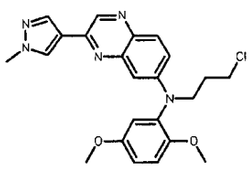
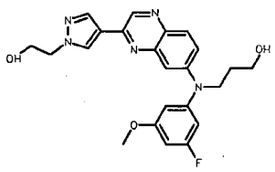
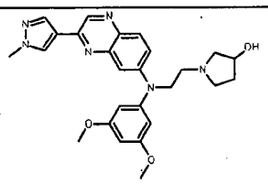
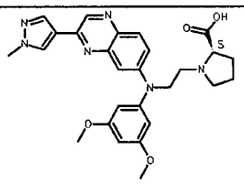
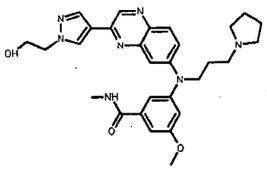
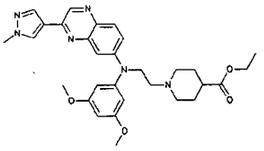
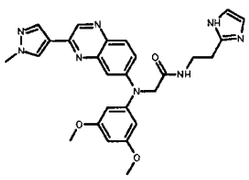
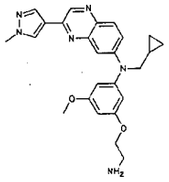
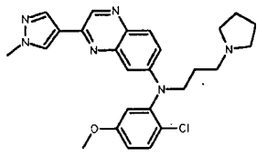
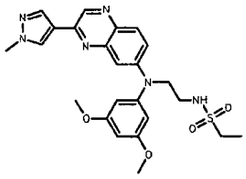
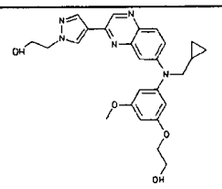
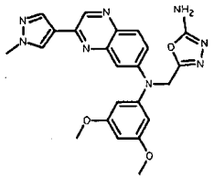
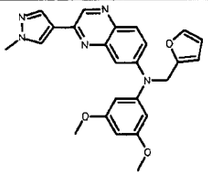
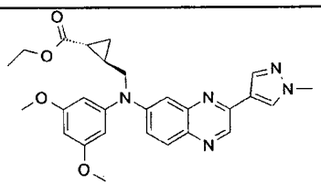
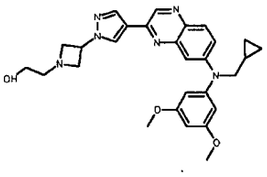
	como una sal de HCl	
263;~B5	269;~B5	121;~B5
		 como una sal de HCl
275;~B3/B4a	37;=B28	79a and 79;=Co18
		 como una sal de HCl
4;=B3;NMR*	278;~B3/B4a	602;~B3/B4a
		
9;~B5	279;~Co1	80;~Co19
		
45;~Co2	280;~B3a/B3/B4a	81;=Co19
		

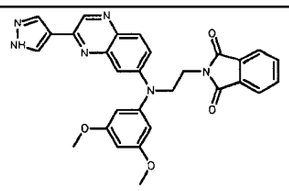
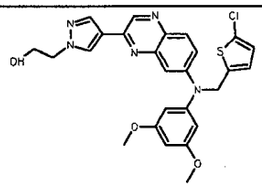
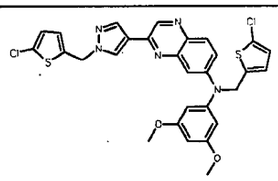
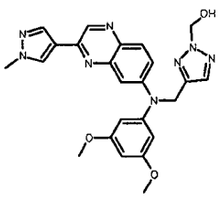
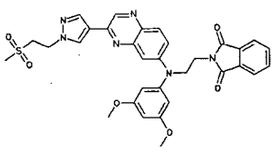
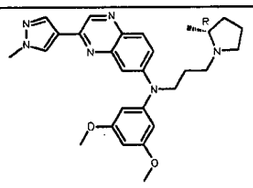
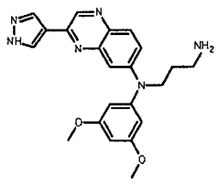
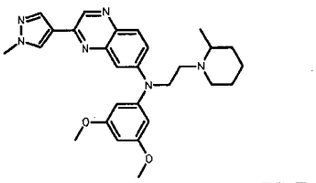
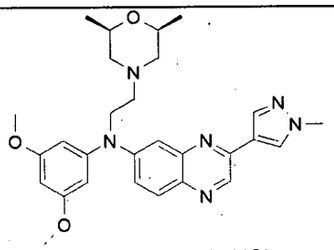
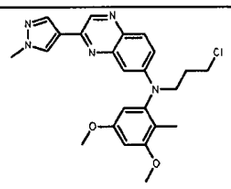
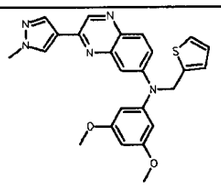
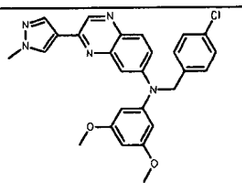
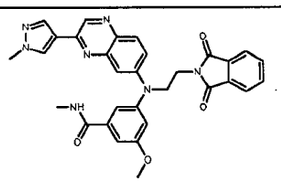
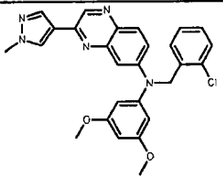
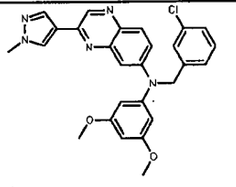
276;~B1/B2a	281;~B15	284;~Co1
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
28;=B19	282;~B15	285;~Co1
	 como una sal de HCl	
277;~B5	283;~B2b	20;=B12
		
286;~B3/B4a	88;~Co2/B3/B4a	295;~Co5f
	 como una sal de HCl	
287;~B3/B4a	291;~Co2/B3/B4a	296;~Co18
		 como una sal de HCl
29;=B20	292;~B3/B4a	54;;~Co1

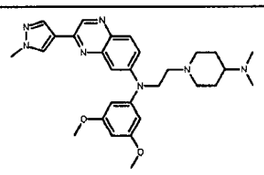
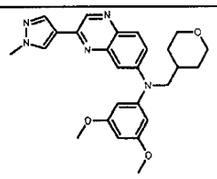
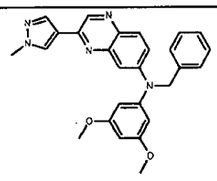
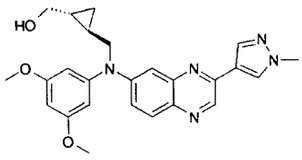
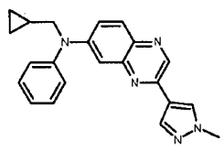
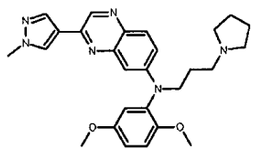
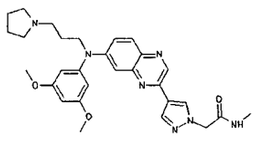
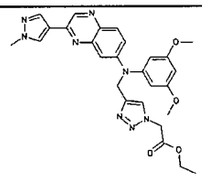
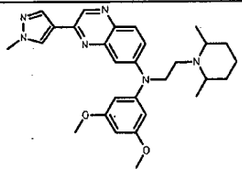
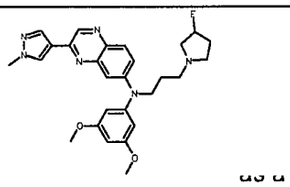
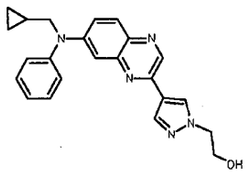
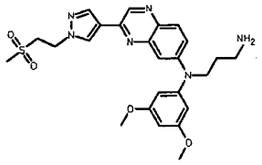
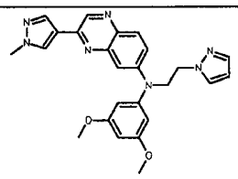
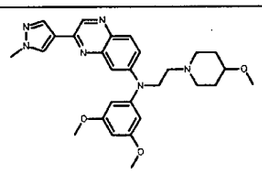
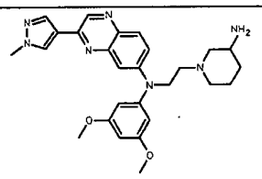
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
288;~B15	293;~Co1	297;~Co8
	 como una sal de HCl	
289;~B3/B4a	294;~Co1	298;~B8
		 como una sal de HCl
290;~B5	16;=B8	299;~B3/B4a
		
49;~B1	305;~Co5a	312;~B19
		
301;~Co3	61;=Co6	313;=B36

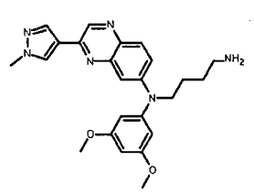
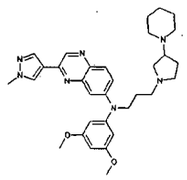
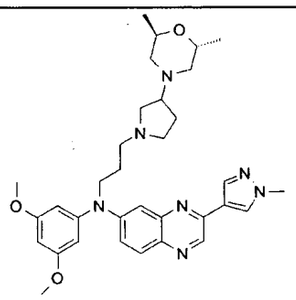
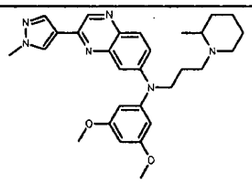
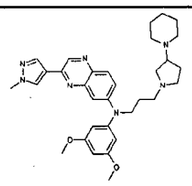
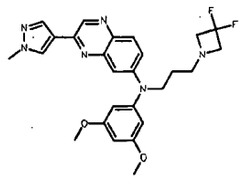
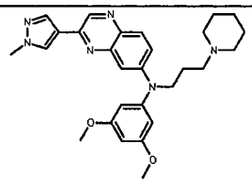
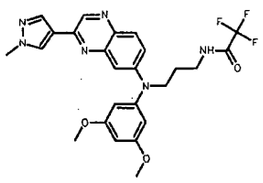
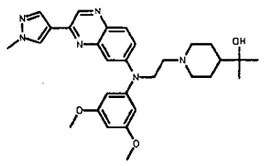
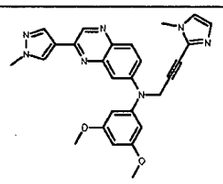
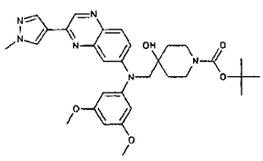
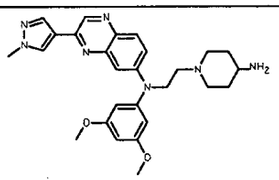
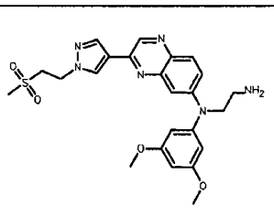
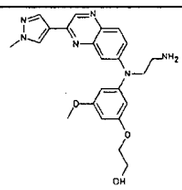
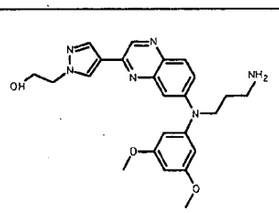
		
93;~Co3;;NMR;=B52*	306;~Co14	314;~Co14
 como una sal de HCl		
302;~B10	307;~Co14	30;=B21
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	
303;~B3/B4a	308;~B10	38;~B29
		
304;~B10	310;~B5	315;~B10
		
123;=A9c/~B5	311;~Co1	48;=Co4
		

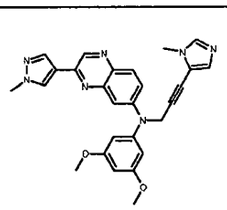
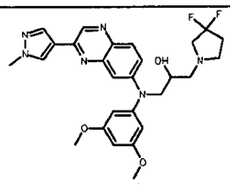
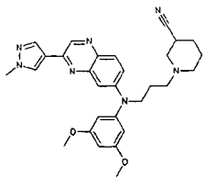
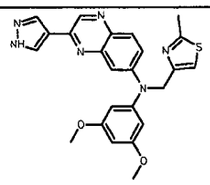
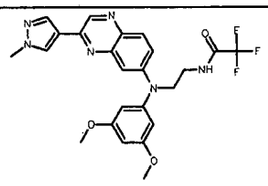
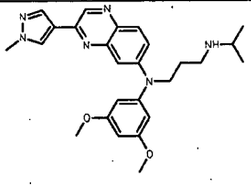
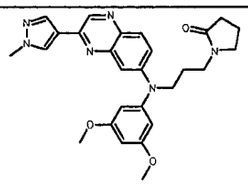
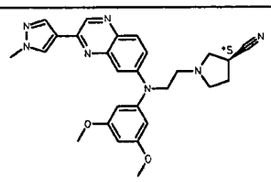
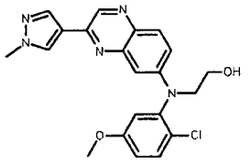
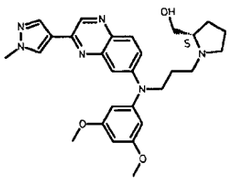
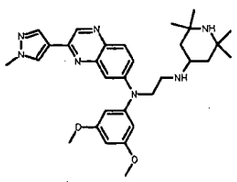
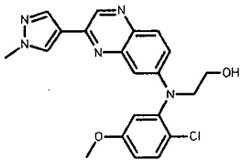
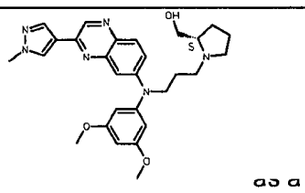
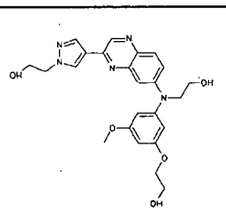
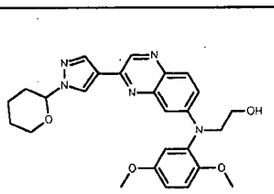
316;~Co4	57;=Co5f	83;=Co20
		
317;~B3/B4a	323;~B9a	327;~B10
		
318;~Co1	85;=Co21	328;~B7
		 como una sal de HCl
319;~B3/B4a	324;~B3/B4a	329;~B7
		 como una sal de HCl
320;~Co5f	325;~Co14	330;~B3/B4a
 como una sal de HCl		
321;~B7	86;=Co22	331;~B3/B4a

		 como una sal de HCl
322;~B5	326;~B19	332;~B3/B4a
 como una sal de HCl		
333;~Co8	339;~B10	343;~B3/B4a
		 como una sal de HCl
334;~Co14	32;=B23	344;=Co2A
	 como una sal de HCl	
335;~Co4	131;~B8;NMR*	31;=B22
		
336;~B5	90;~B5	345;~B14

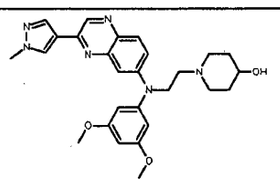
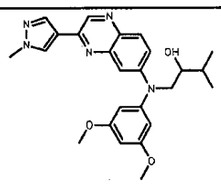
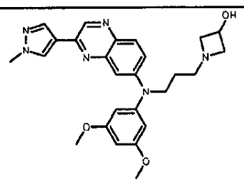
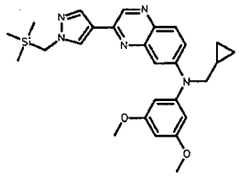
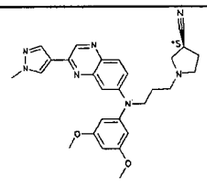
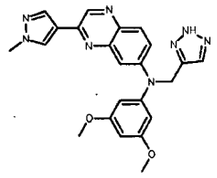
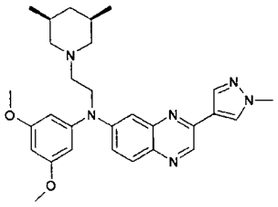
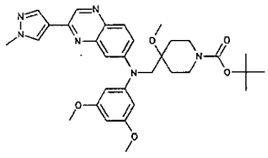
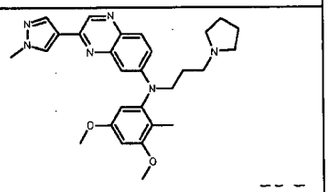
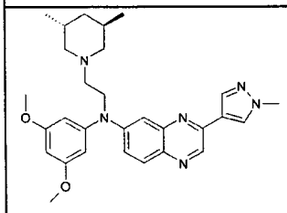
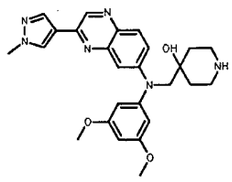
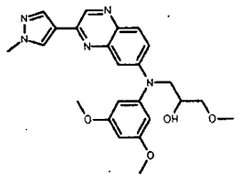
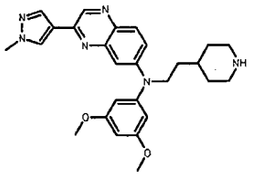
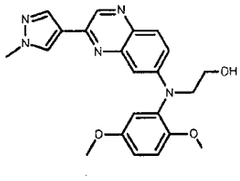
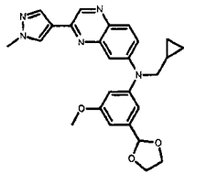
		
337;~Co1	340;~B14	346;~B9
		 como una sal de HCl
109;=Co36	341;~Co5f	347;~B3/B4a
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
338;~Co1/Co3	342;~B3/B4a	348;~B3/B4a
		
349;~B5	354;~B5	358;~B5
		
350;~B3/B4a	355;~B5	359;~B5

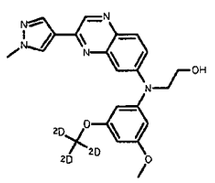
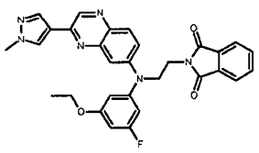
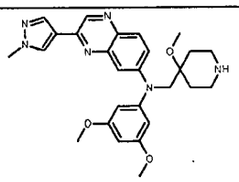
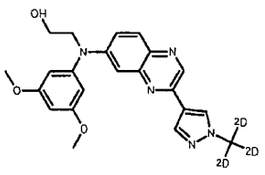
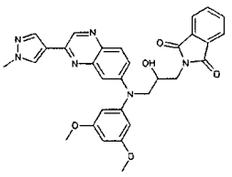
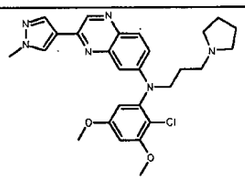
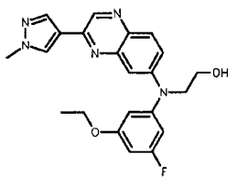
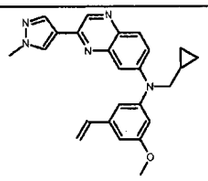
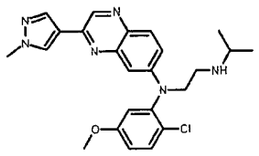
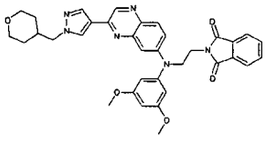
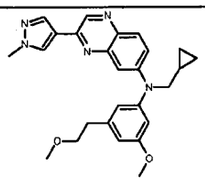
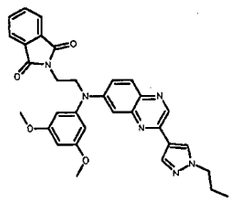
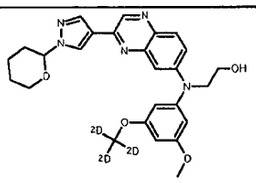
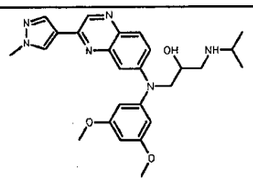
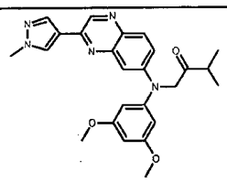
		
351;~B3/B4a	356;~B5	360;~B5
		 como una sal de HCl
89;=Co24	53;=Co5c	361;~Co2
		
352;~B12	91;=Co25	362;~B3/B4a
 como una sal de HCl		
87;=Co23	18;=B10	363;~Co3
		
353;~B3/B4a	357;~B3/B4a	364;~B7

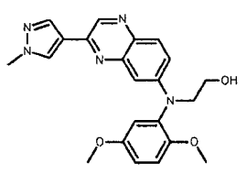
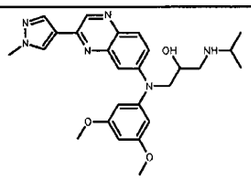
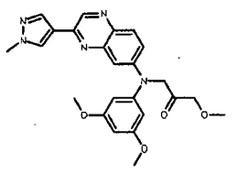
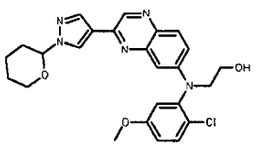
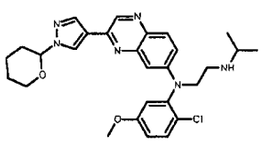
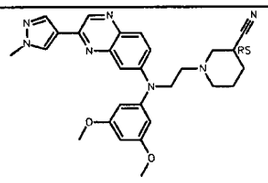
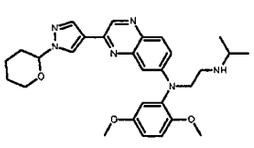
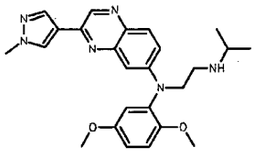
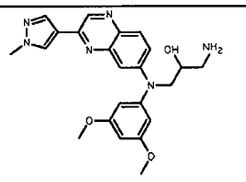
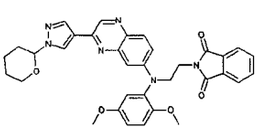
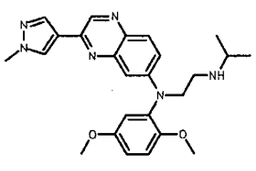
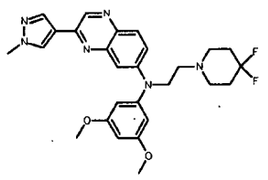
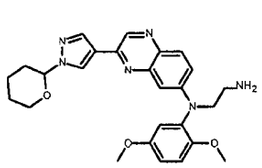
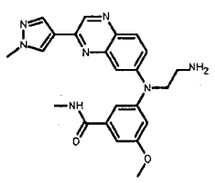
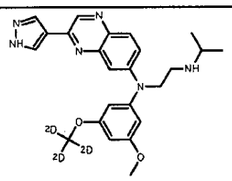
		 como una sal de HCl
365;~Co3	371;~B3/B4a	376;~B3/B4a
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	
366;~B3/B4a	372;~B3/B4a	377;~B3a
 como una sal de HCl		
367;~B3/B4a	92;=Co26	378;~B3/B4a
		
300;=Co27	115;~B6	379;~B7
	 como una sal de HCl	
368;~Co3	373;~B15	380;~Co3

	 como una sal de HCl	
369;~Co27	374;~Co18	381;~B3/B4a
		
370;~B9b	375;~Co26	382;~Co2/B3/B4a
		
132;~B3/B4a;NMR*	133;~B3a;NMR*	392;~B1/B2a/B3/B4a
		 como una sal de HCl
108;~B3/B4a	386;~B3/B4a	393;~B1/B2a/B3/B4a
 como una sal de HCl		
383;~B3/B4a	387;~B8	394;~B1/B2a

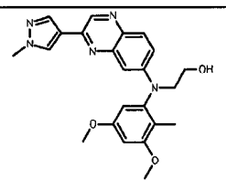
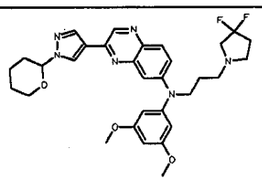
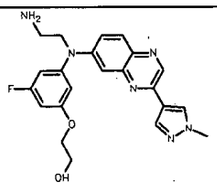
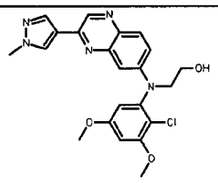
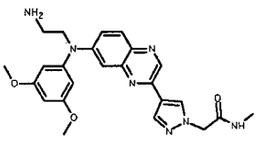
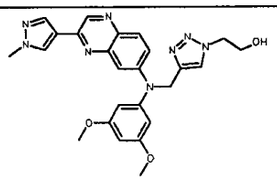
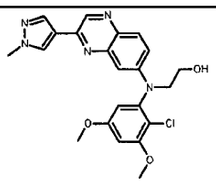
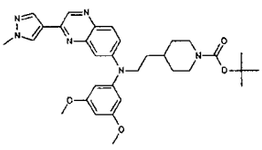
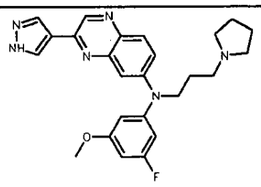
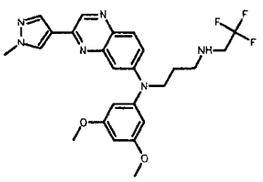
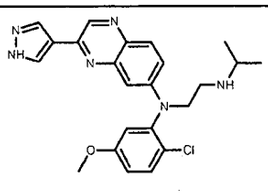
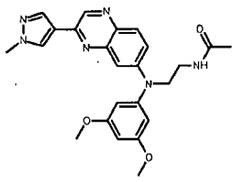
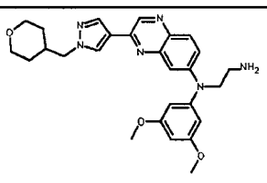
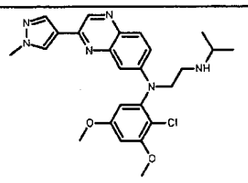
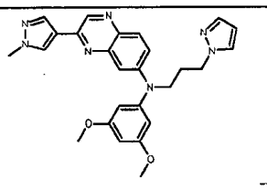
25

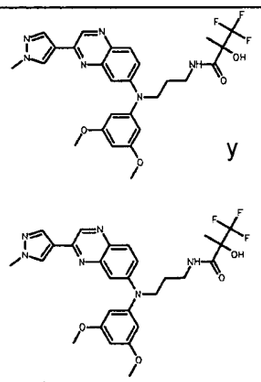
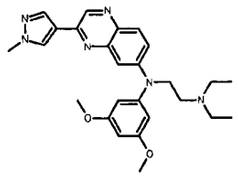
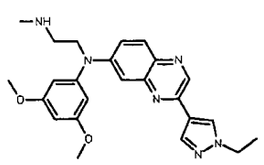
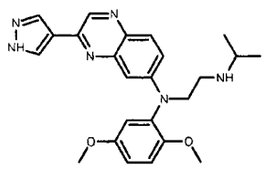
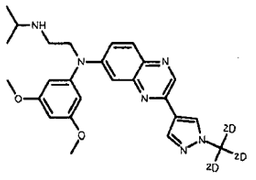
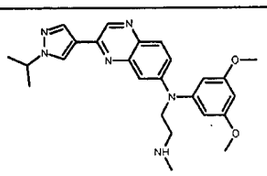
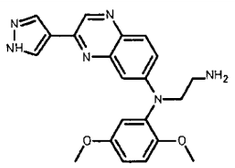
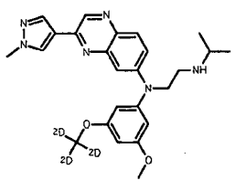
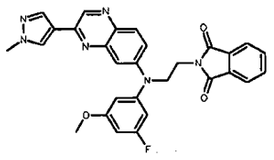
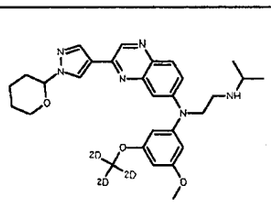
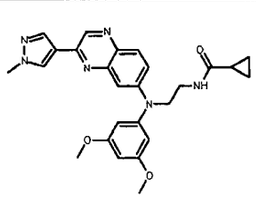
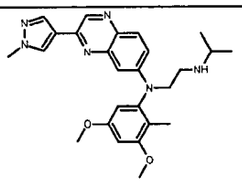
		
384;~B3/B4a	389;~B6	395;~B3a
	 como una sal de HCl	
385;~Co5c	390;~B3a	94;=Co28
		 como una sal de HCl
39;=B30	114;=Co39	396;~Co2
 como una sal de HCl		
40;=B30	391;~Co12	397;~B6
	 como una sal de HCl	
398;~Co12	405;~B1/B2a/B3/B4a	411;~B13

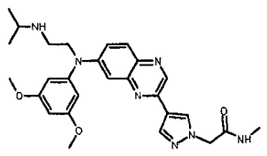
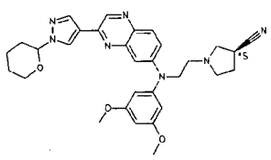
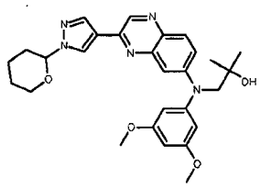
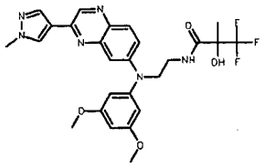
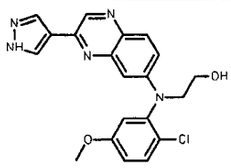
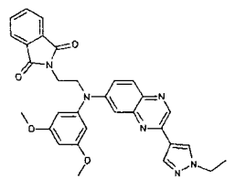
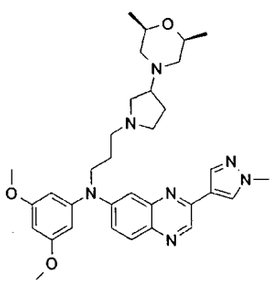
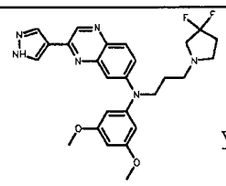
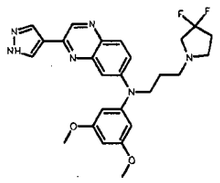
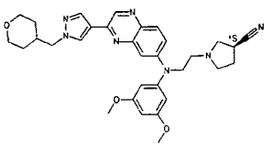
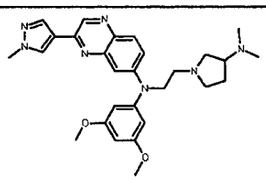
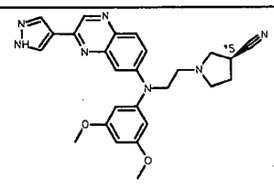
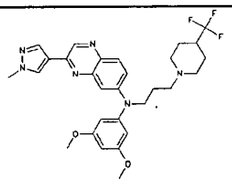
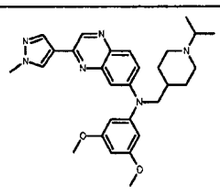
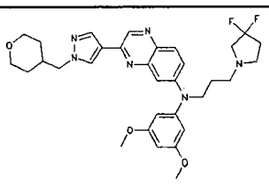
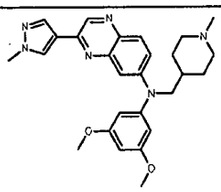
		 como una sal de HCl
399;~B1/B2a	406;~B3/B4a	412;~Co12
		 como una sal de HCl
400;~B1/B2a	124;~B6/Co18	413;~Co2
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
401;~B1/B2a	407;~B5	414;~B3/B4a
	 como una sal de HCl	
402;~Co5a	408;~B5	415;~Co5a
		
403;~B1/B2a	409;~Co18	416;~Co38

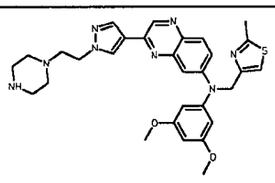
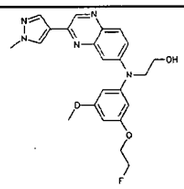
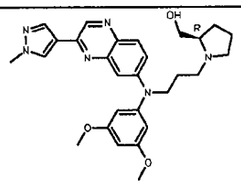
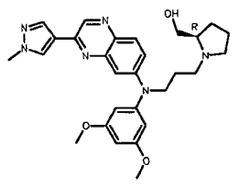
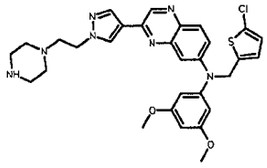
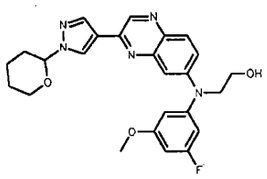
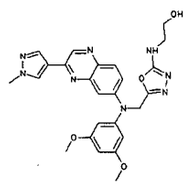
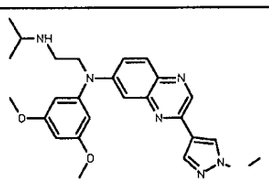
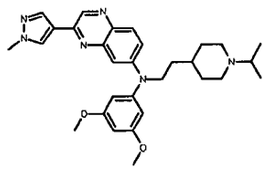
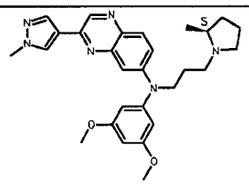
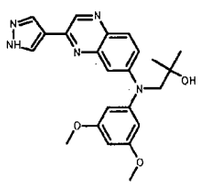
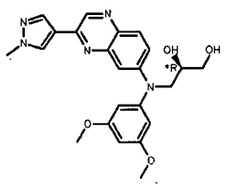
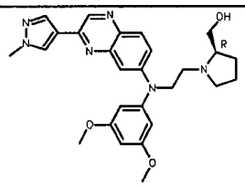
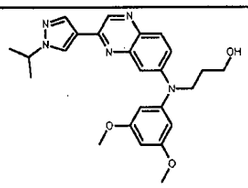
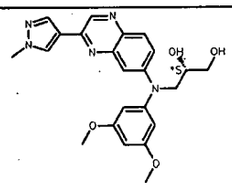
	 como una sal de HCl	
404;~B1/B2a/B3/B4a	410;~Co18	417;~Co38
		
418;~B1/B2a	425;~B3/B4a	430;~B3/B4a
		
419;~B3/B4a	426;~B3/B4a	125;~Co3
	 como una sal de HCl	
420;~ B3/B4a	427;~ B3/B4a	431;~B3a/B3/B4a
		 como una sal de HCl
421;~Co3	428;~Co3	432;~Co1

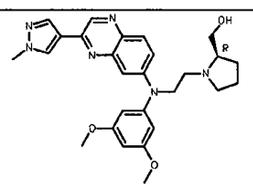
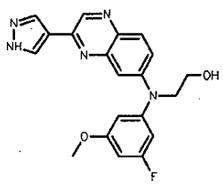
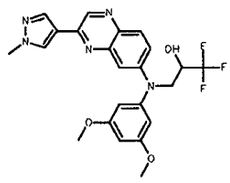
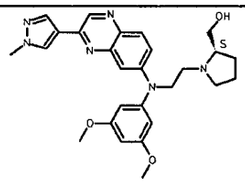
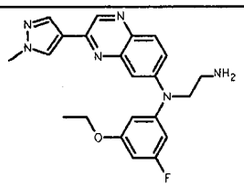
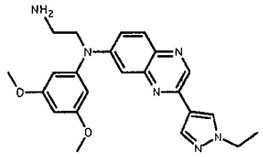
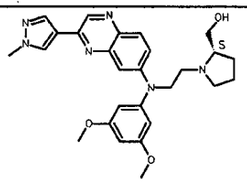
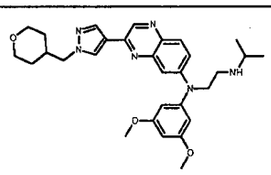
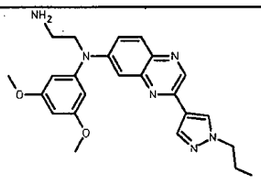
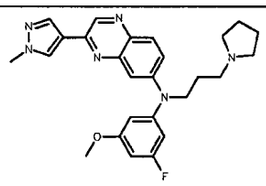
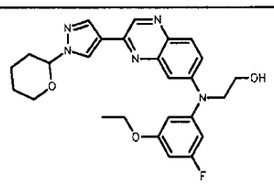
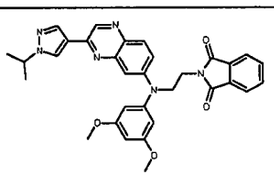
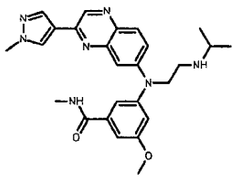
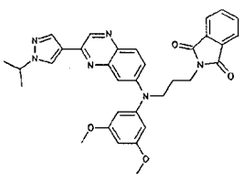
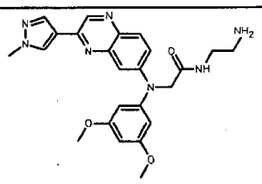
25

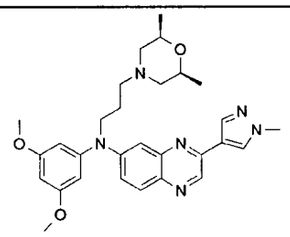
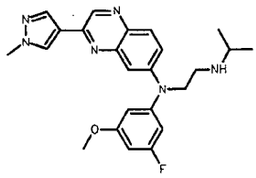
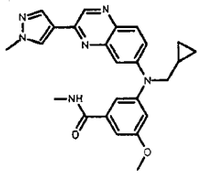
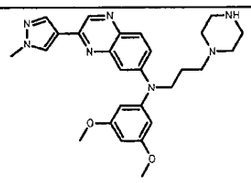
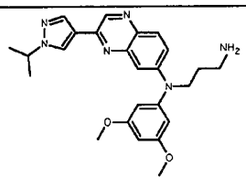
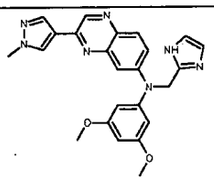
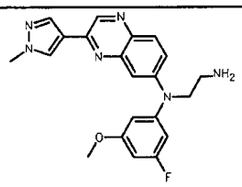
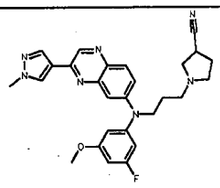
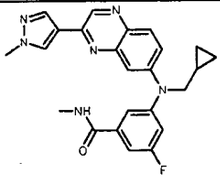
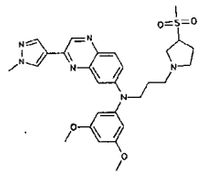
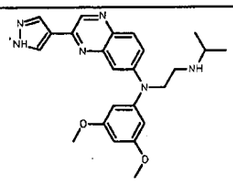
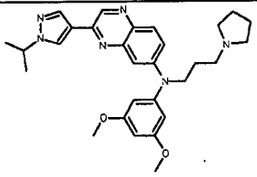
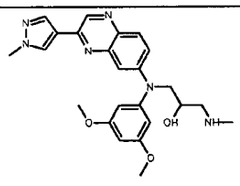
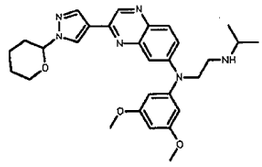
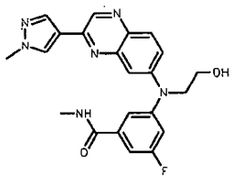
		
422;~B1/B2a/B3/B4a	6;~B3a	433;~B15
		
423;~B1/B2a/B3/B4a	34;=B25	434;~Co24
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
424;~B1/B2a/B3/B4a	429;~B5	435;~Co1
	 como una sal de HCl	
5;=B1a/B4a/b; NMR*	440;~Co1	447;~Co4
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
436;~Co3	441;~B3/B4a	448;~B3/B4a

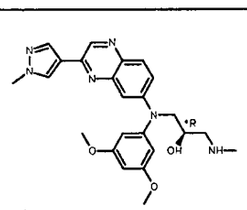
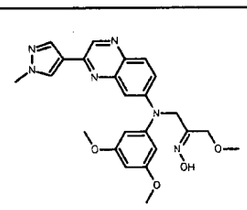
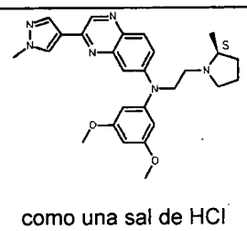
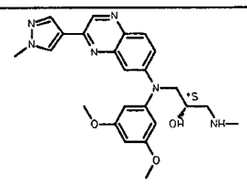
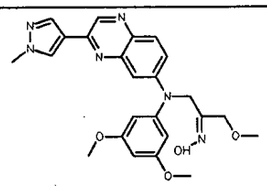
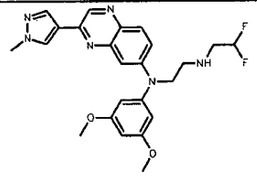
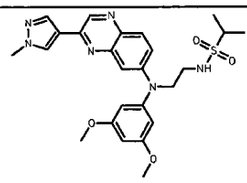
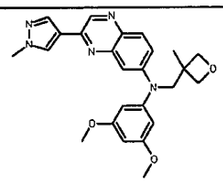
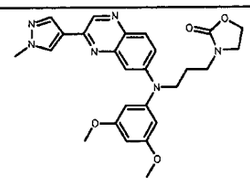
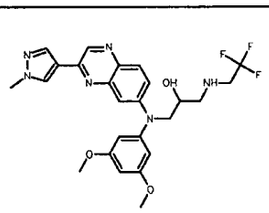
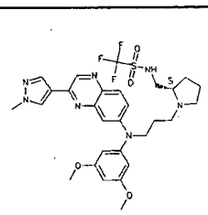
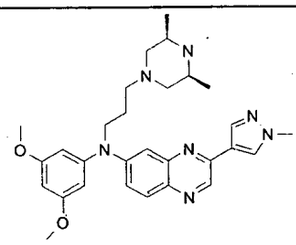
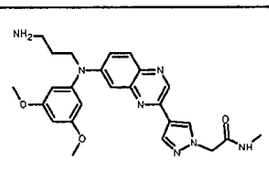
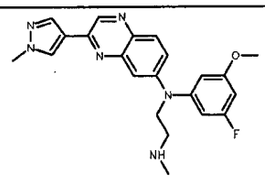
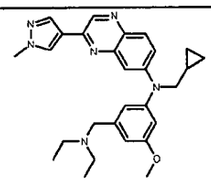
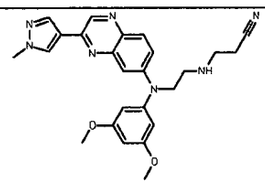
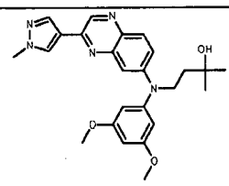
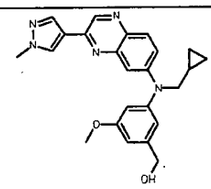
 y como una sal de HCl		
95a and 95;=Co29	442;~B3/B4a	449;~B3/B4a
		 como una sal de HCl
437;~B10/Co1	443;~B3/B4a	450;~B3a
 como una sal de HCl		
438;~Co1	444;~B3/B4a	451;~B3/B4a
		 como una sal de HCl
439;~B3/B4a	445;~Co4	452;~B3/B4a

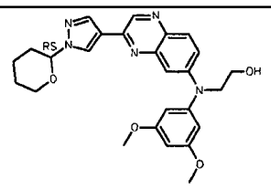
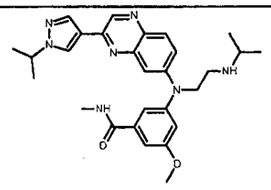
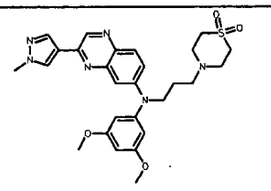
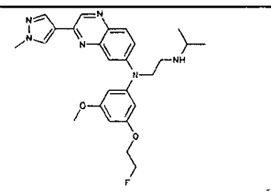
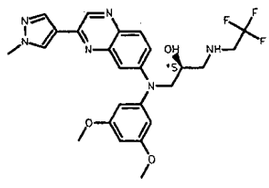
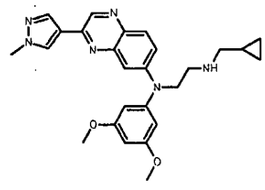
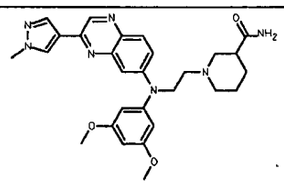
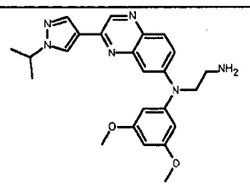
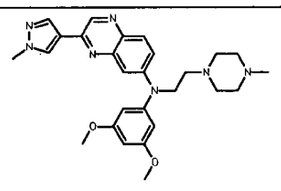
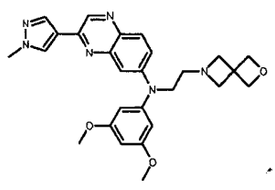
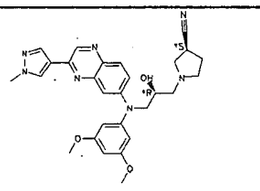
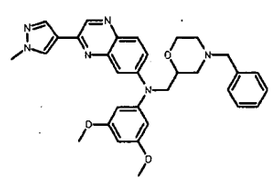
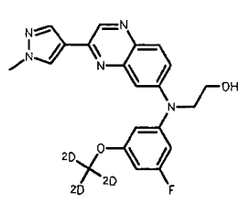
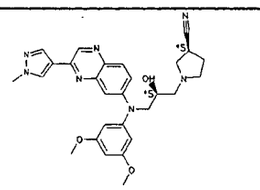
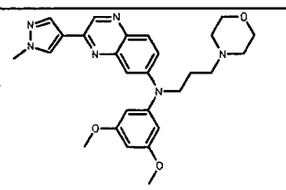
 como una sal de HCl		
134;~B3/B4a;NMR*	446;~B3/B4a	461;~B6
	 como una sal de HCl	
454;~Co29	453;~Co1	462;~Co5c
 como una sal de HCl	 y  como una sal de HCl	
455;~B3/B4a	44a and 44 ;=Co1	463;~Co5a
		
456;~B3/B4a	458;~Co1	464;~B3a
		

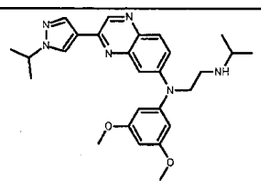
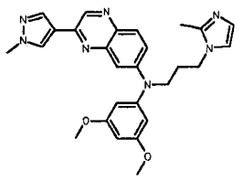
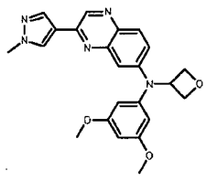
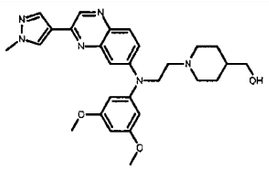
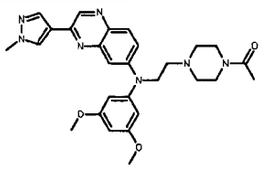
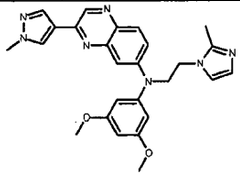
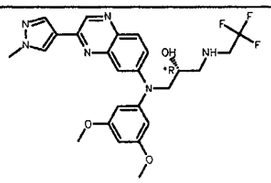
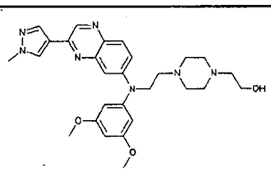
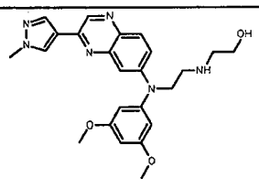
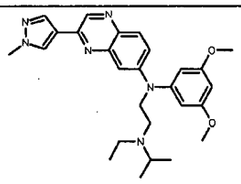
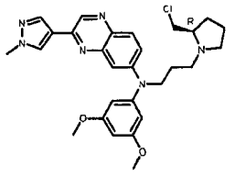
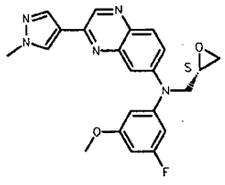
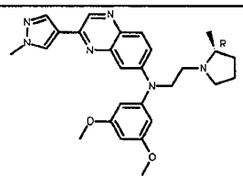
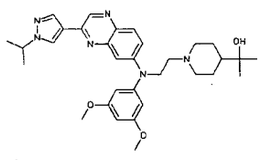
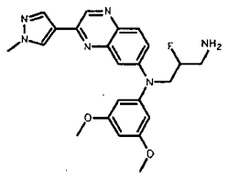
	como una sal de HCl	
96;=Co30	459;~B3a	465;~Co30
		
457;~B9a	460;~B1/B2a/B3/B4a	466;~B3/B4a
	 como una sal de HCl	
467;~B3/B4a	474;~B9a	479;~B1
	 como una sal de HCl	
468;~B1/B2a	135;~B3/B4a;NMR*	480;~Co30
 como una sal de HCl		
469;~B3/B4a	475;~Co1	97;=Co31/~Co15
		
470;~B3/B4a	476;~B1/B2a	98;=Co31/~Co15;NMR*

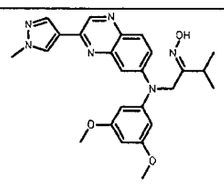
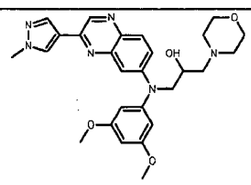
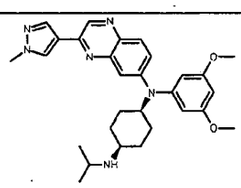
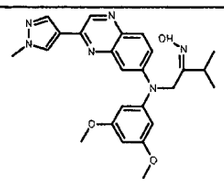
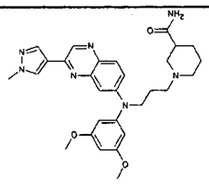
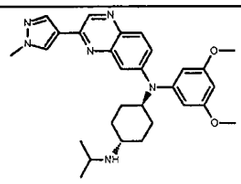
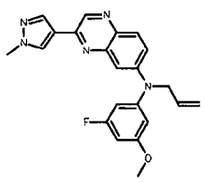
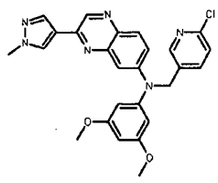
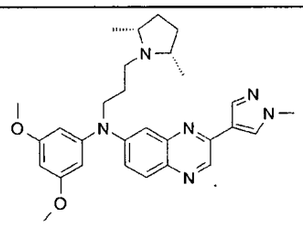
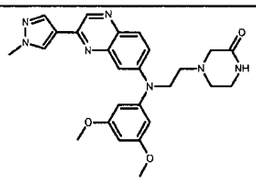
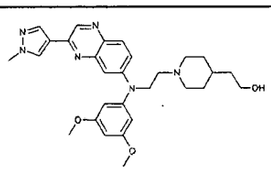
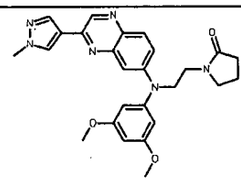
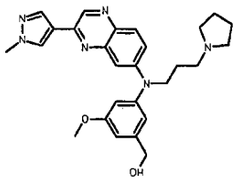
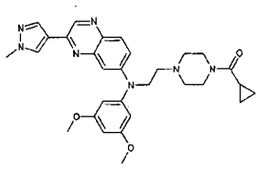
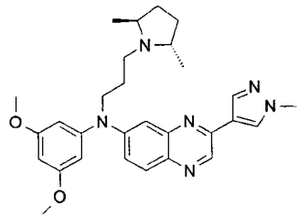
 como una sal de HCl		
471;~B3/B4a	477;~Co1	481;~B6
		
472;~B3/B4a	478;~Co3	482;~Co3
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
473;~B3/B4a	136;~B3/B4a;NMR*	483;~Co3
		
484;~B5	491;~B1/B2a	497;~B3/B4a
		 como una sal de HCl
485;~B3/B4a	492;~B3/B4a	119;=Co41b

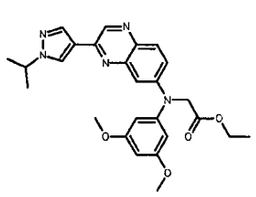
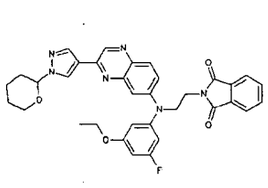
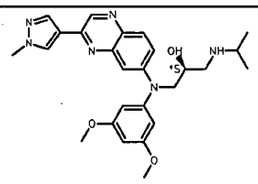
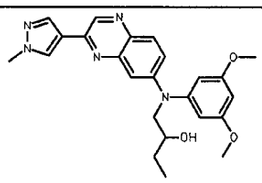
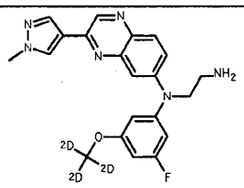
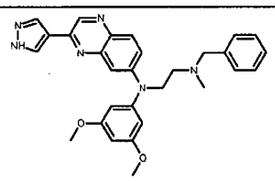
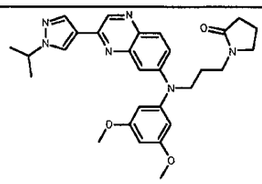
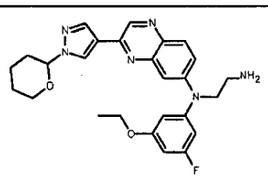
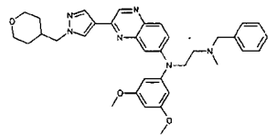
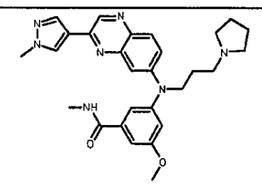
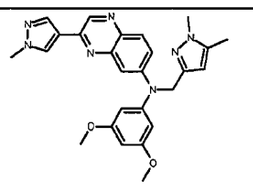
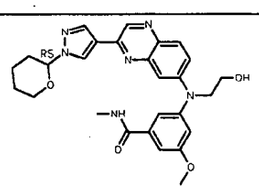
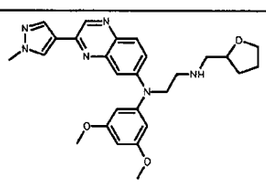
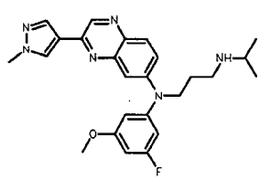
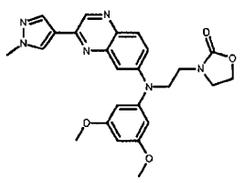
		
486;~B5	493;~B3/B4a	498;~B5b-1
		
487;~B3/B4a	494;~Co3	99;=Co32;NMR*
		
488;~Co3	495;~B5	138;~B5b-1;NMR*
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
489;~B3a	137;~Co1;NMR*;=B49	499;~Co5
 como una sal de HCl		
490;~Co18	496;~B3/B4a	500;~B1/B2a

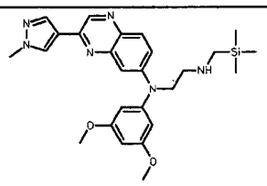
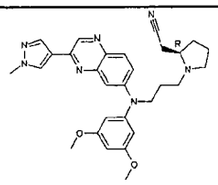
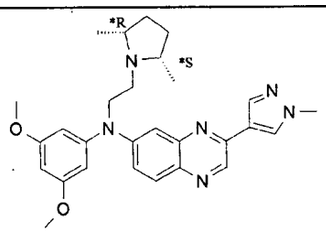
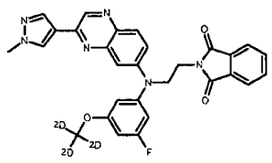
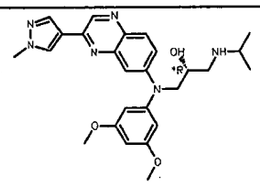
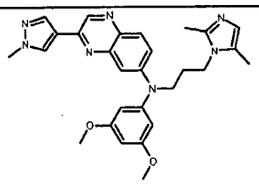
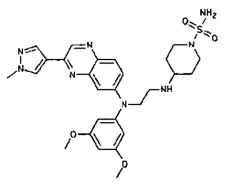
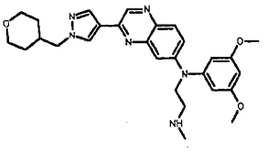
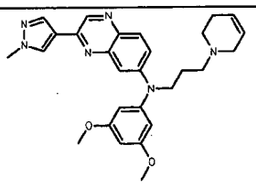
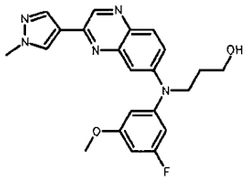
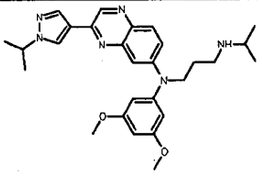
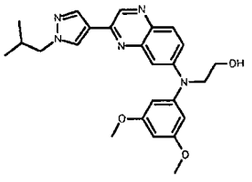
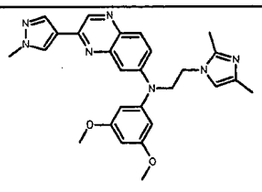
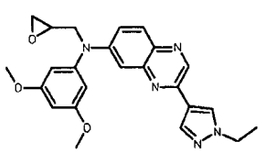
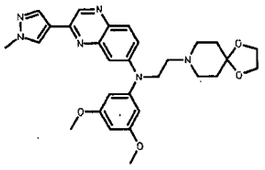
		 como una sal de HCl
501;~Co18	506;~Co19	512;~B3/B4a
		
502;~Co18	507;~Co19	513;~B3/B4a
		
503;~Co4	508;~B5	514;~B3/B4a
		
139;~Co18;;NMR*	509;~B3a	515;~B3/B4a
		
504;~B25	510;~B3/B4a	516;~B5
		

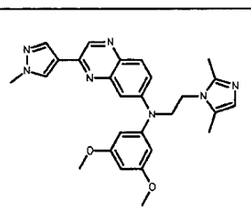
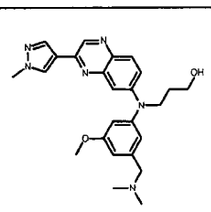
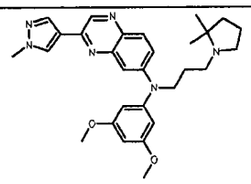
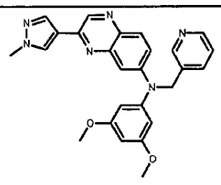
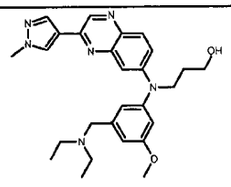
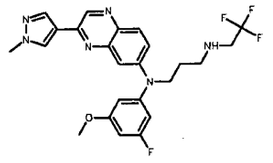
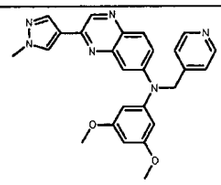
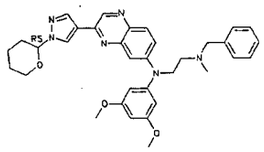
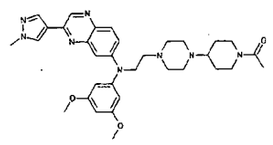
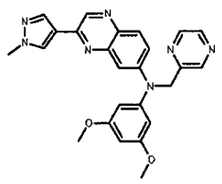
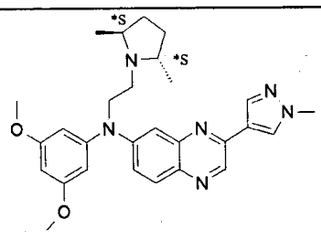
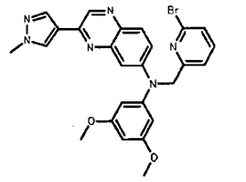
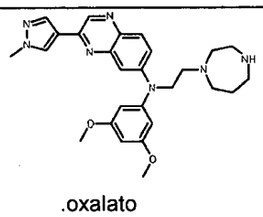
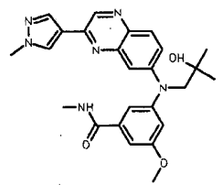
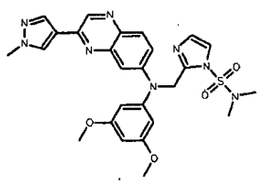
140;~B3/B4a;NMR*	141;~B5/B1/B2a;NMR*	35;=B26
		
505;~B1/B2a	511;~B3/B4a;	517;~B3/B4a
 como una sal de HCl		
518;~B3/B4a	142;~Co18;NMR*	529;~B3a
		
519;~B3/B4a	524;~Co3	530;~B3/B4a
	 como una sal de HCl	
102;=Co34	525;~Co18	10;=B5a
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
520;~B1/B2a	526;~Co18	531;~B3/B4a

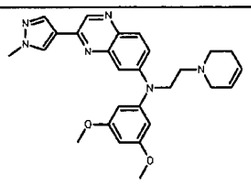
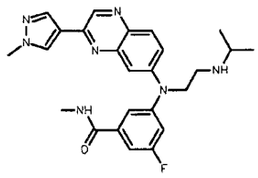
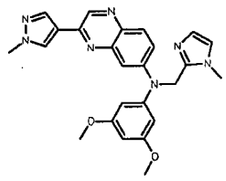
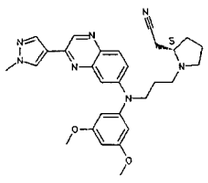
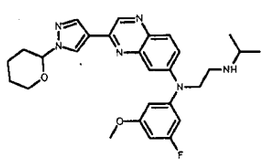
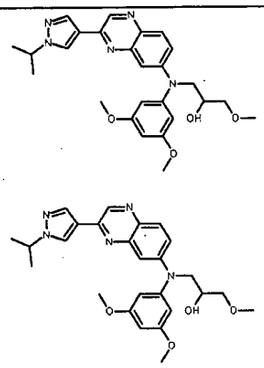
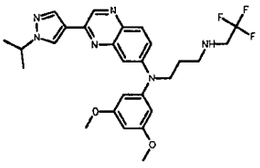
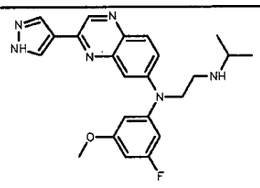
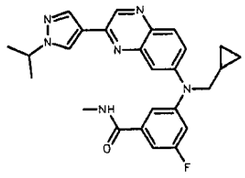
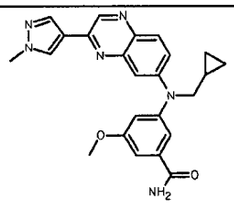
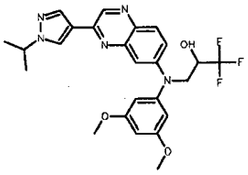
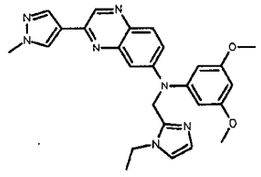
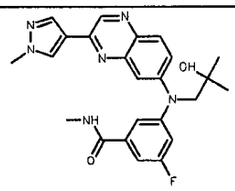
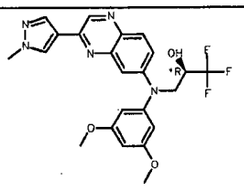
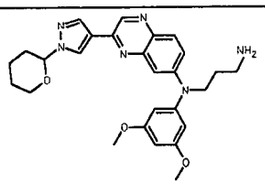
 como una sal de HCl		
521;~B3/B4a	527;~Co2	36;=B27
		
522;~B3/B4a	143;~B3/B4a;NMR*	532;~B3/B4a
		
523;~Co18	528;~B3/B4a	533;~B3a
 como una sal de HCl		
534;~B3a	104;~A5	545;~B5
 como una sal de HCl		
535;~B3/B4a	603;~B3/B4a	41;= B31

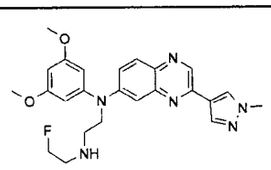
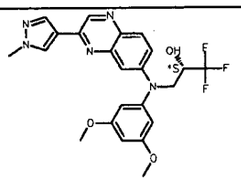
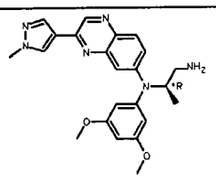
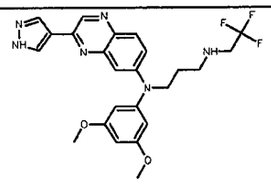
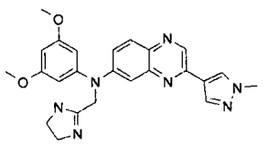
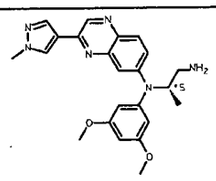
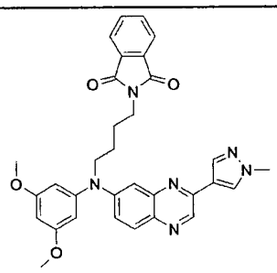
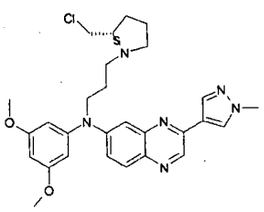
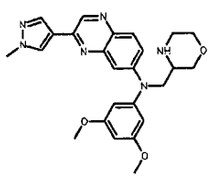
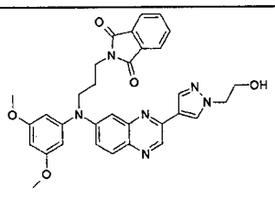
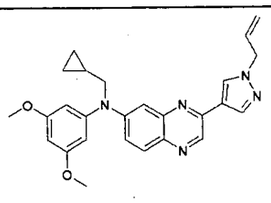
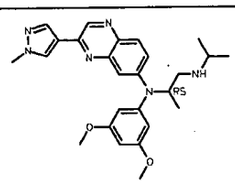
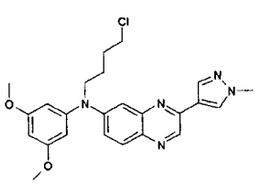
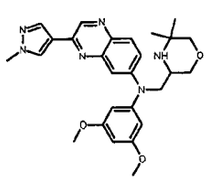
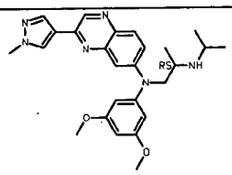
		
536;~Co19	540;~Co18	33;=B32
		
537;~Co19	541;~B3/B4a	43;=B32
		 como una sal de HCl
538;~B5	542;~B5	546;~B3/B4a
		
144;~B3/B4a;NMR*	543;~B3/B4a	547;~B3/B4a
		 como una sal de HCl
539;~B5	544;~Co4	548;~B3/B4a

		 como una sal de HCl
549;~B5	47;~B3/B4a	145;~Co18; NMR*
		
550;~B6	556;~Co3	129;~Co1
		
551;~B3/B4a	46;~Co3	111;~Co5a
		
552;~B5	557;~B5a	560;~B1/B2a
 como una sal de HCl		
553;~B3a	558;~Co3	561;~B3/B4a

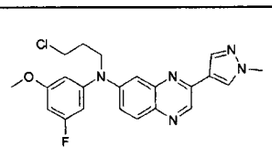
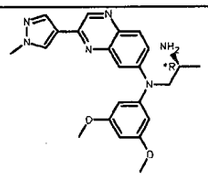
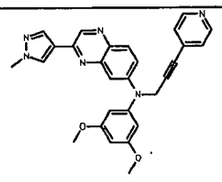
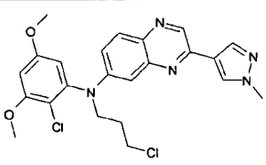
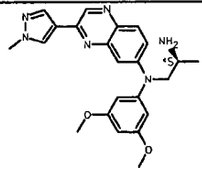
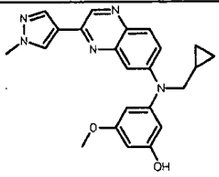
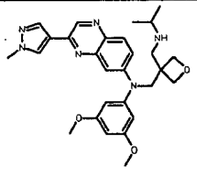
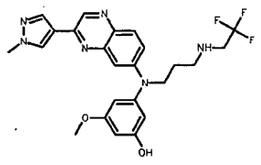
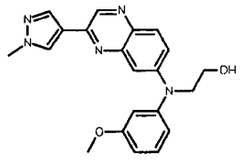
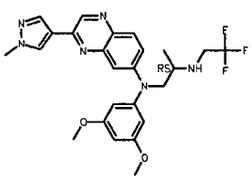
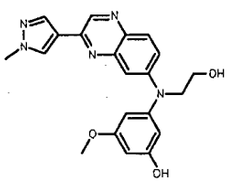
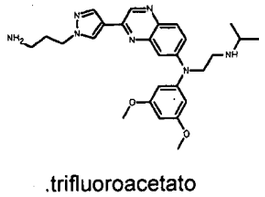
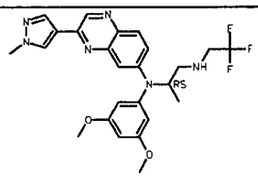
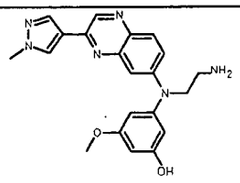
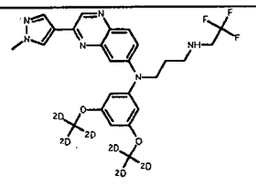
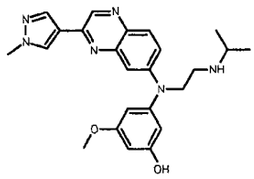
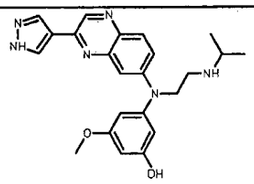
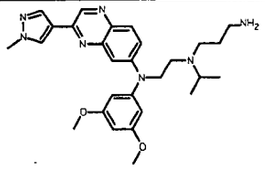
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	
554;~B3/B4a	103 ;=Co35	562;~B3/B4a
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
555;~B3/B4a	559;~Co18	563;=Co2B
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
564;~B3/B4a	110;=Co37	578;~B3/B4a
	 como una sal de HCl	
565;~B1/B2a	570;~B3/B4a	579;~B1/B2a
 como una sal de HCl		
566;~B3/B4a	571;~B5	580;=B3B

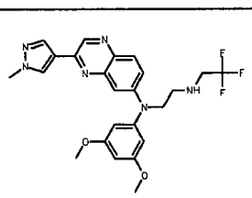
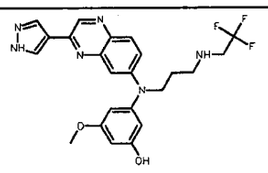
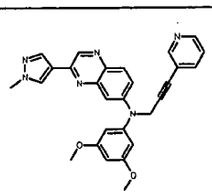
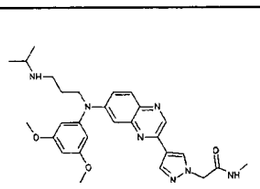
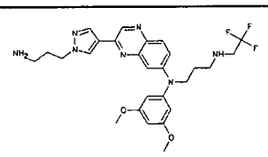
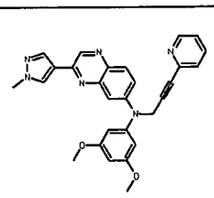
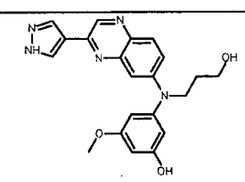
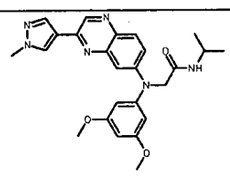
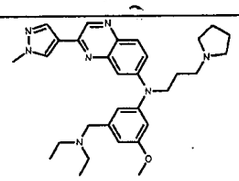
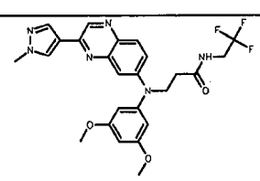
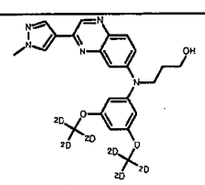
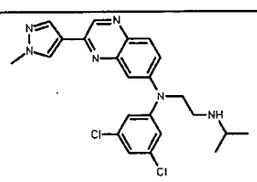
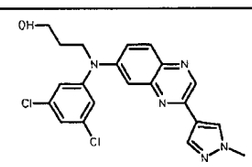
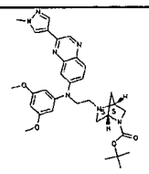
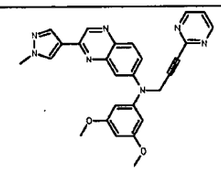
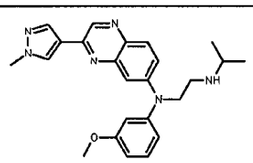
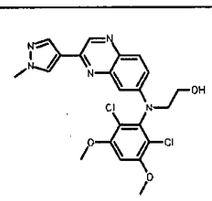
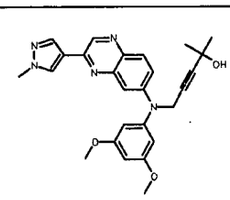
		 como una sal de HCl
567;~B3/B4a	574;~B1/B2a	581;~B3a
		
568;~B5	575;~B1/B2a	582;~B3/B4a
		
569;~B5	576;~B5	583;~B3/B4a
		
146;~B5;NMR*	577;~B3/B4a	584;~B5a
 .oxalato		
585;~B3/B4a	589;~Co16	100;~B5 b-3

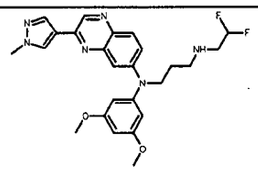
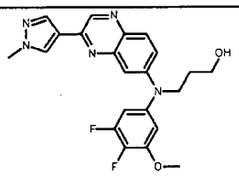
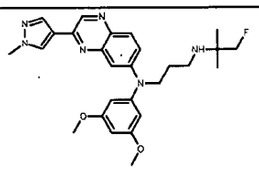
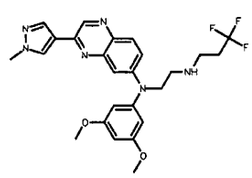
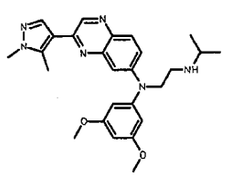
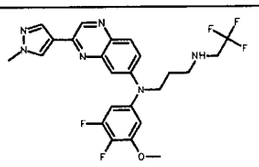
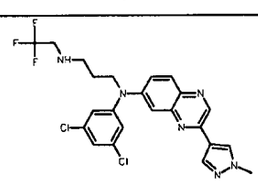
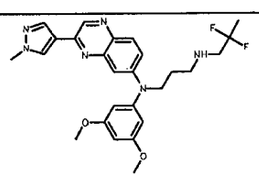
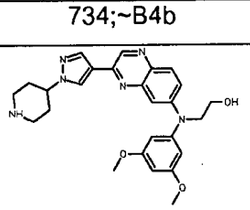
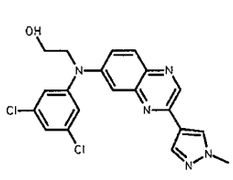
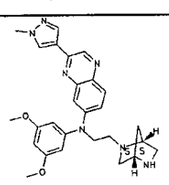
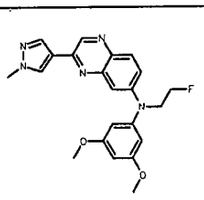
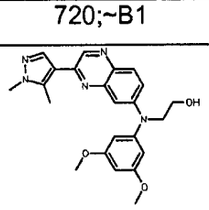
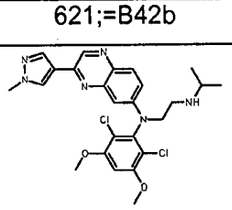
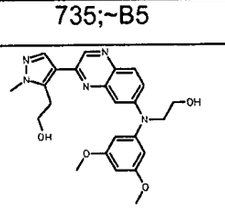
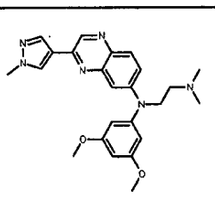
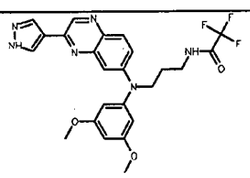
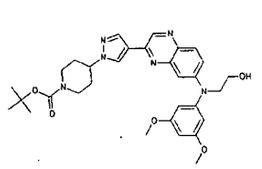
 como una sal de HCl		
586;~B3/B4a	590;~B3	101;=Co33
 como una sal de HCl		 y como una sal de HCl
105;=Co35a	591;~B3/B4a	14 and 14a ;~B6
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	
147;~B3/B4a;NMR*	592;~Co1	594;~B5
		
587;~B5b-1	593;~B6	595;~Co5
		

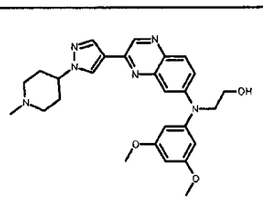
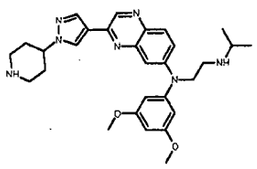
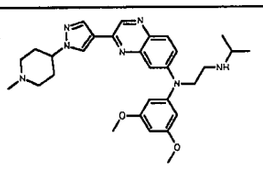
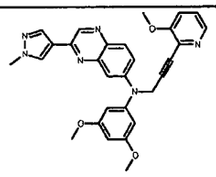
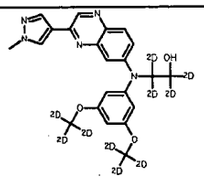
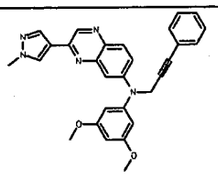
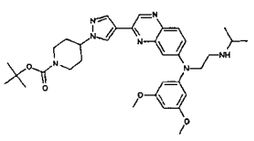
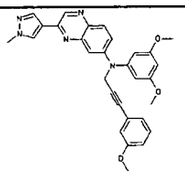
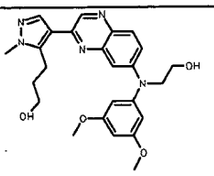
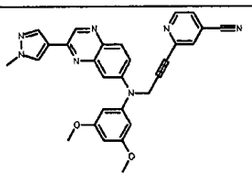
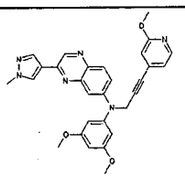
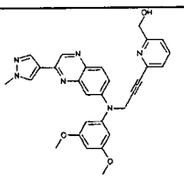
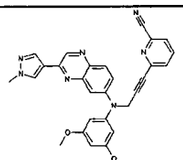
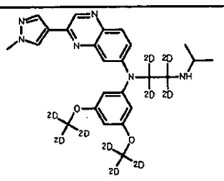
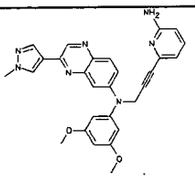
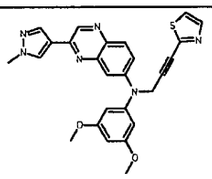
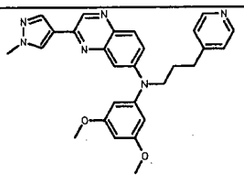
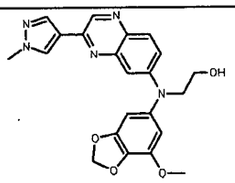
588;~Co16	148;~B6;NMR*	596;~Co3
		
120;=Co42	149;~B6;NMR*	610;=Co46
		
15;~B7	118;=Co41a	611=Co46
		
597;~Co2	126;~A5	697;~B33
		
598;~B10	51;~Co5a	698;~Co46
		 como una sal de HCl
599;~B5	604;=B33	699;~Co46

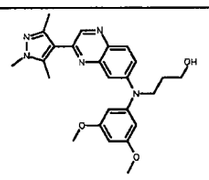
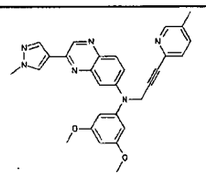
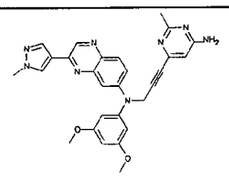
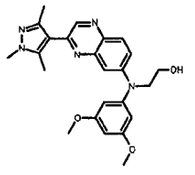
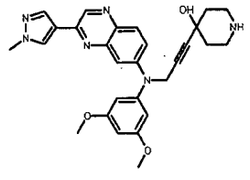
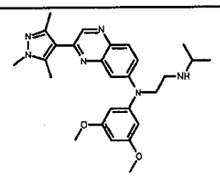
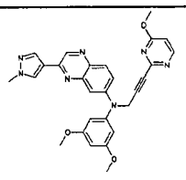
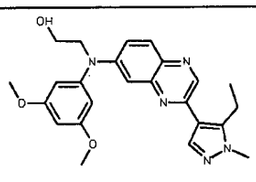
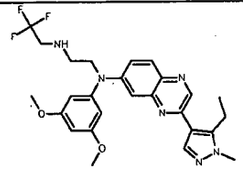
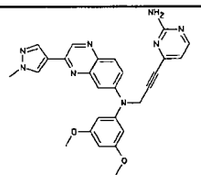
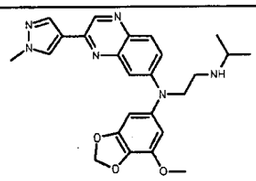
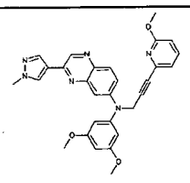
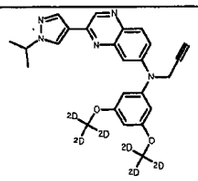
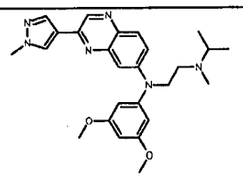
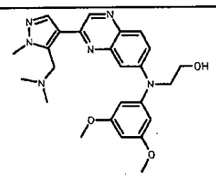
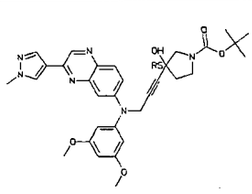
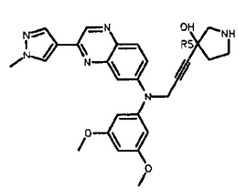
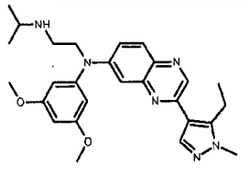
25

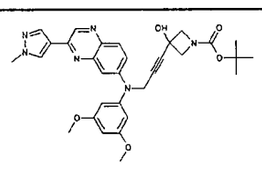
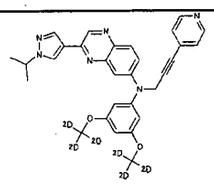
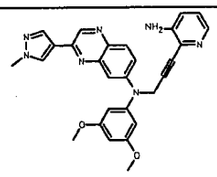
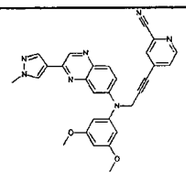
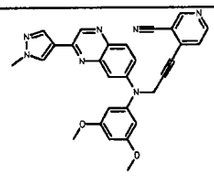
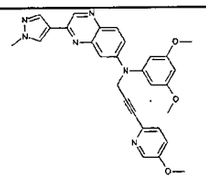
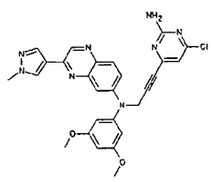
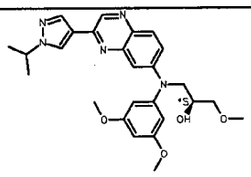
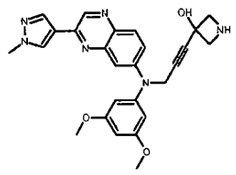
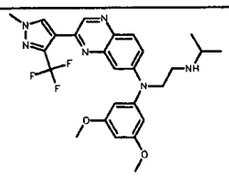
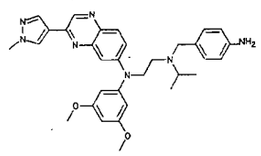
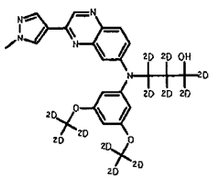
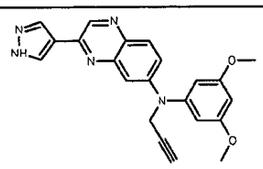
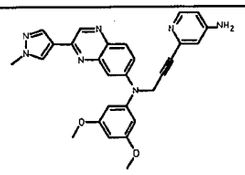
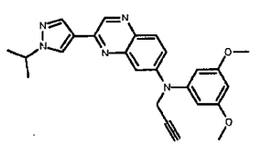
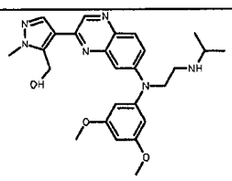
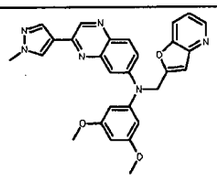
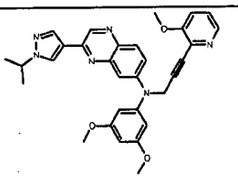
		
600;~B5	608;=Co46	700;~Co27
		
601;~B5	609;=Co46	613;=Co47b
		
701;~B3	705;~B53	712;~B1
		 .trifluoroacetato
702;~Co46	706;~B53	616;=B38
		
703;~Co46	707;~B53	713;~B4
	 como una sal de HCl	 como una sal de HCl
645;=B53	647;B55	619;=B41

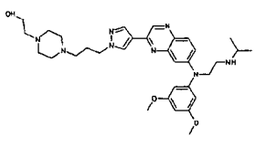
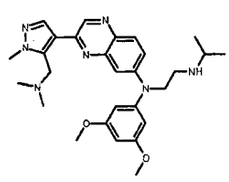
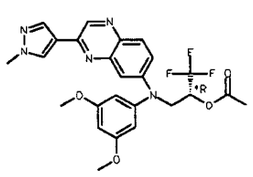
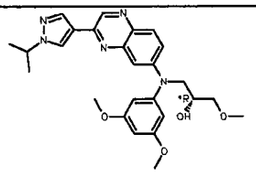
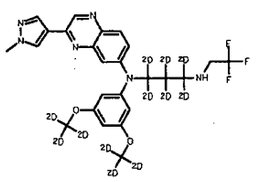
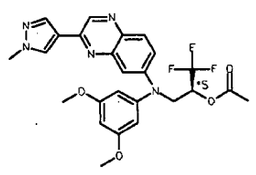
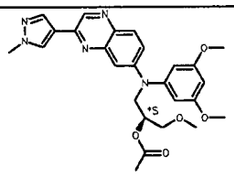
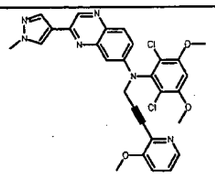
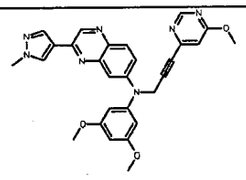
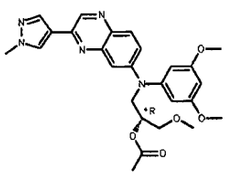
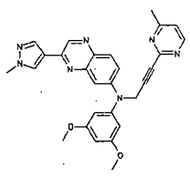
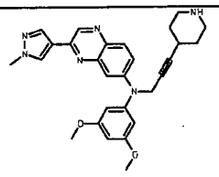
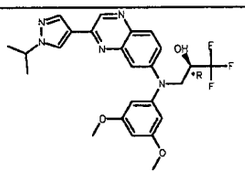
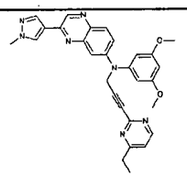
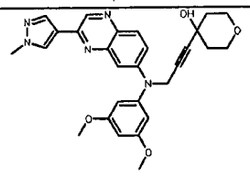
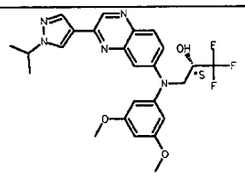
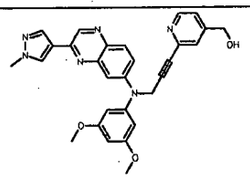
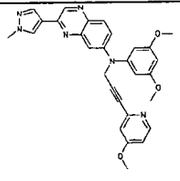
	 como una sal de HCl	
704;~B4b	708;~B55	714;~Co27
	 como una sal de HCl	
615;=B37	709;~B38	690;~Co27
		
646;B54	710;~Co14	721;~B4
		
648;=Co58	711;~B39	722;~B3
		
715;~B2	620;=B42a	731;~Co27
 como una sal de HCl		

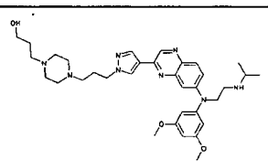
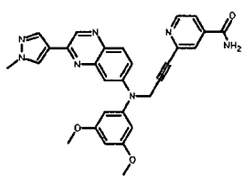
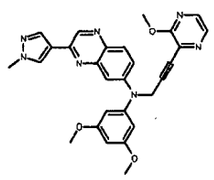
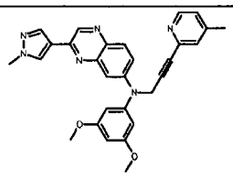
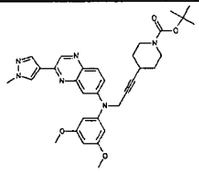
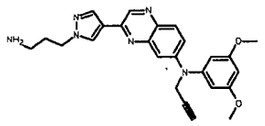
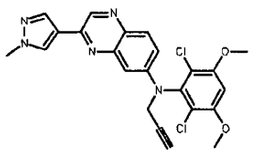
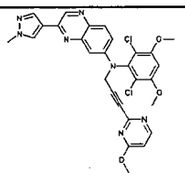
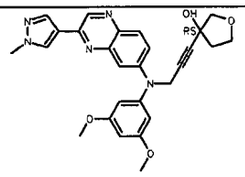
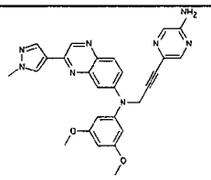
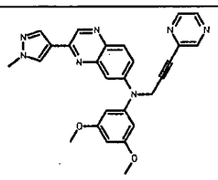
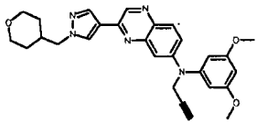
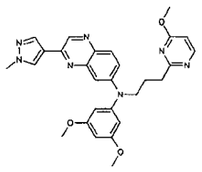
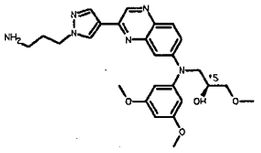
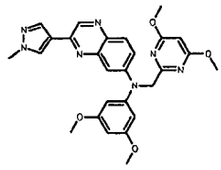
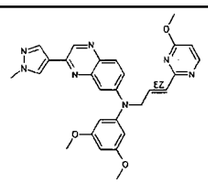
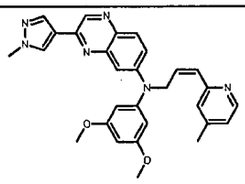
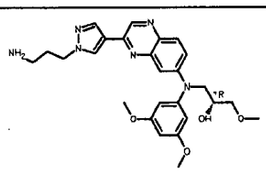
716;~B3	725;~B1	732;~Co49
		
717;~B4a	726;~B2	733;~B4b
		 como una sal de HCl
718;~B4a	727;~B44	734;~B4b
		
719;~B4a	728;~B4b	624;~B11
	 como una sal de HCl	
720;~B1	621;=B42b	735;~B5
		
723;~B43	729;~B3	736;~B43
	 Como una sal de trifluoroacetato	

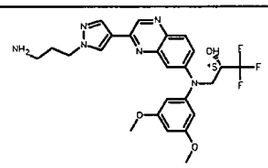
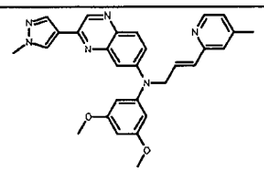
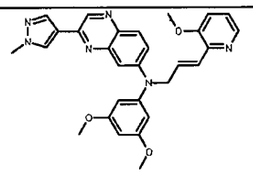
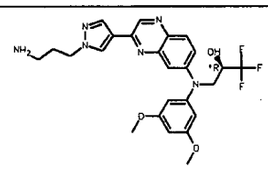
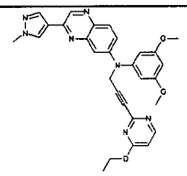
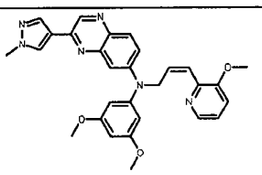
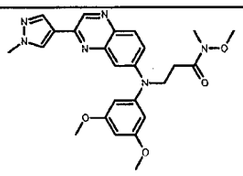
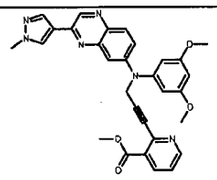
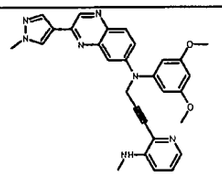
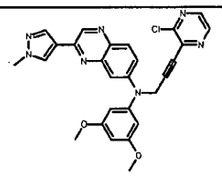
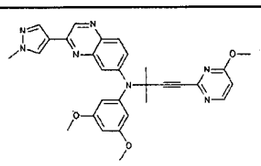
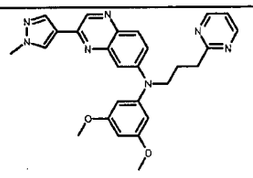
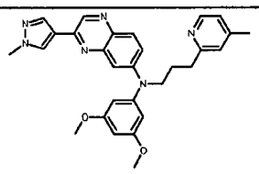
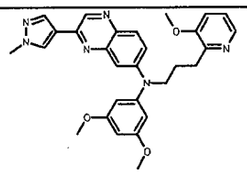
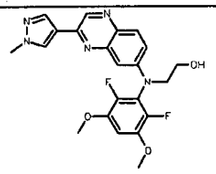
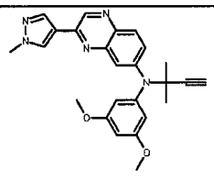
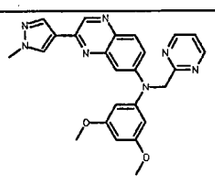
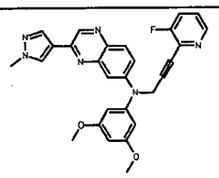
724;~B3	730;~Co1	625;~B1
		 como una sal de HCl
737;=Co48	651;=Co59	744;~B3
		
652;=Co60	617;=B39	745;~Co27
		
650;~B3(1er. Protocolo alterno)	741;~Co27	746;~B1
		
738;~Co27	742;~Co27	747;~Co27
		
739;~Co27	618;=B40	689;~Co27
		
740;~Co27	743;~B5	748;~B1

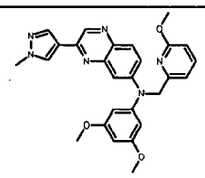
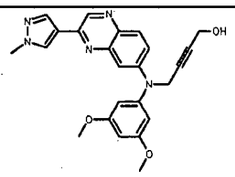
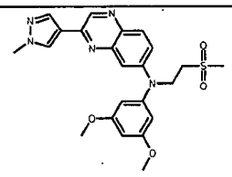
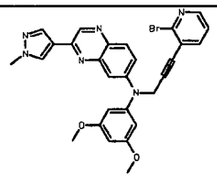
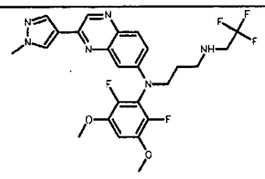
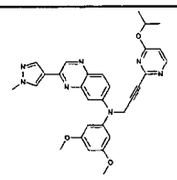
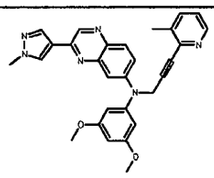
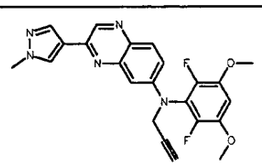
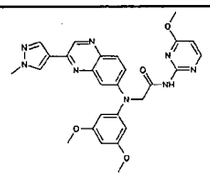
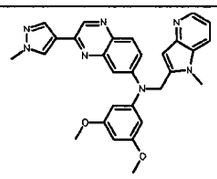
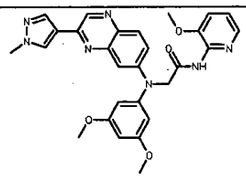
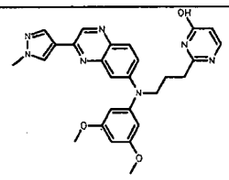
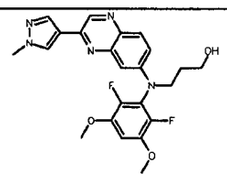
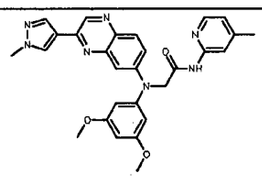
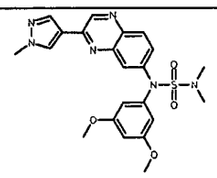
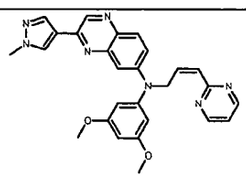
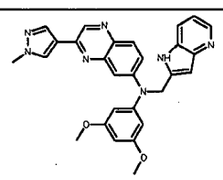
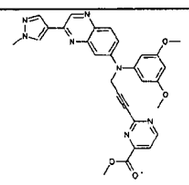
		
749;~B43	753;~Co27	760;~Co27
		 como una sal de HCl
622;=B43	754;~Co49b	623;=B44
		
688;~Co60	755;~B1	761;~B4
		
750;~Co27	756;~B3	762;~Co27
		
655;;=B56	757; =co76	763;~B65
		 como una sal de HCl
751;~Co49a	758;~Co49b	764;~B44

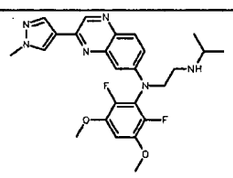
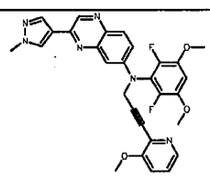
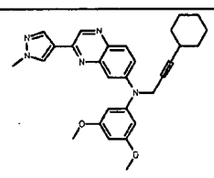
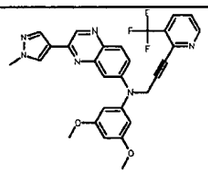
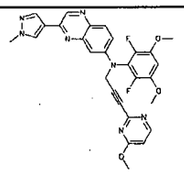
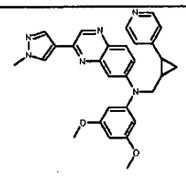
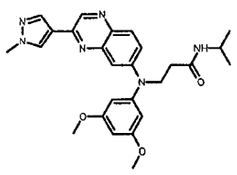
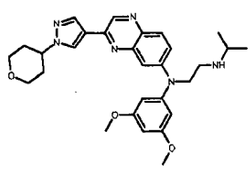
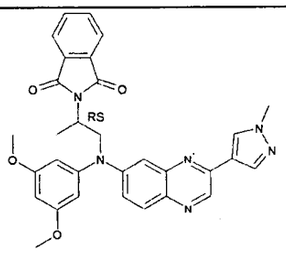
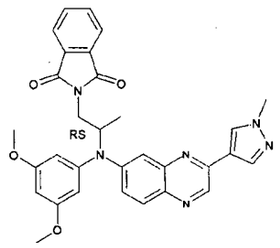
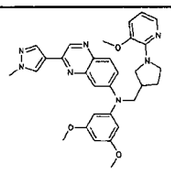
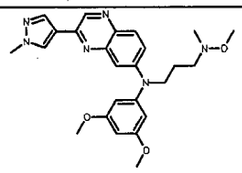
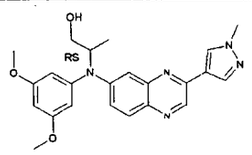
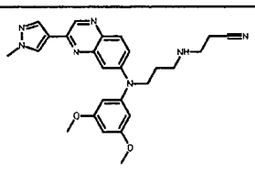
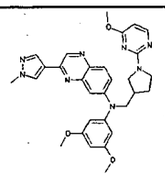
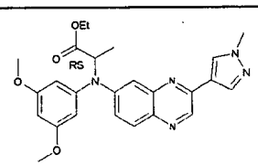
		
626;=Co49a	653;~Co60	765;~Co27
		
752;~Co27	759;~Co27	766;~Co27
	 como una sal de HCl	
767;~Co27	657;=Co61	627;=Co49b
 como una sal de HCl		
768;~B3	658;=B57	775;~B2
		
769;~B9/B29	771;~Co27	776;~B29
		
770;~B44	772;~Co27	777;~Co27

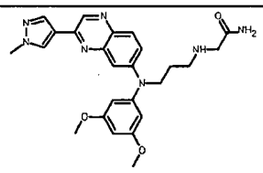
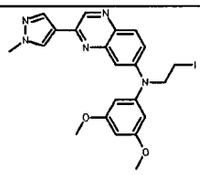
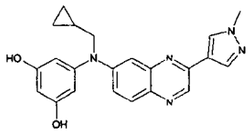
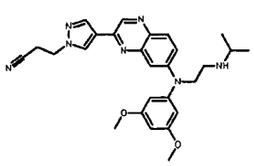
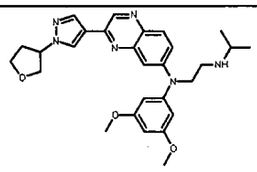
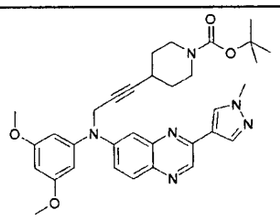
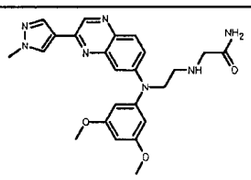
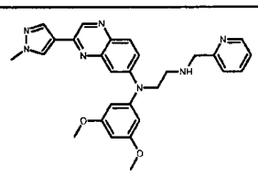
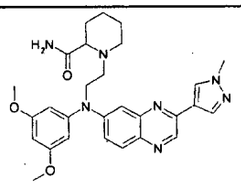
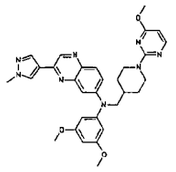
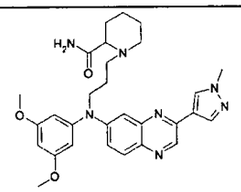
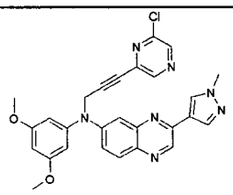
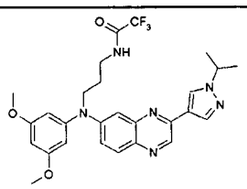
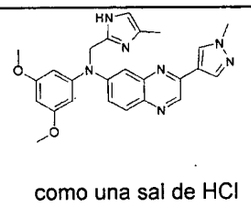
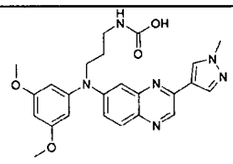
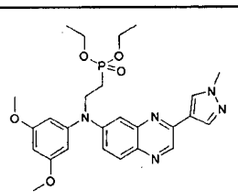
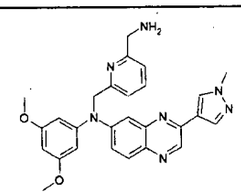
 como una sal de HCl		
644;=B51	773;~B44	778;~Co50
 como una sal de HCl		
656;=Co61	774;~B4	779;~Co50
		
628;=Co50	785;~Co27	793;~Co27
		 como una sal de HCl
629;=Co50	786;~Co27	631;=Co51
		
780;~Co31	787; ~Co27	794;~Co49a
		

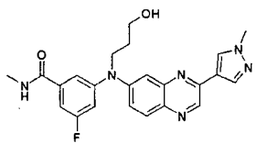
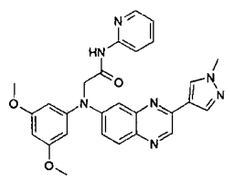
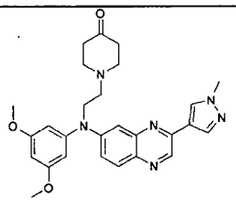
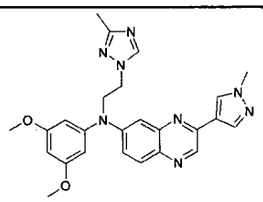
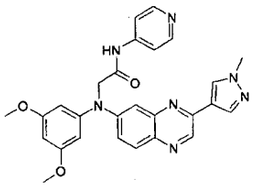
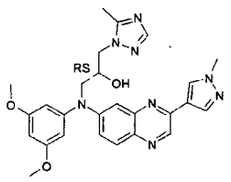
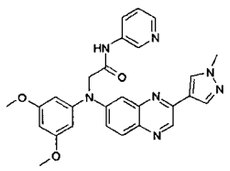
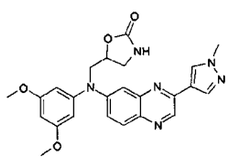
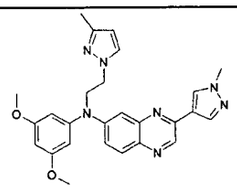
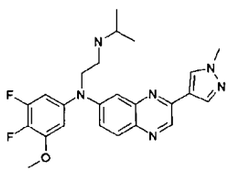
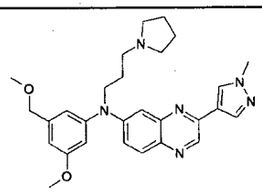
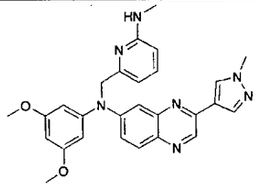
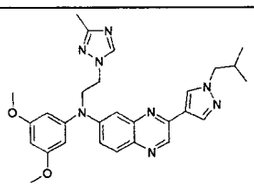
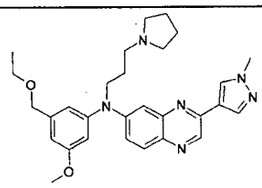
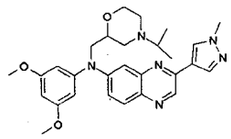
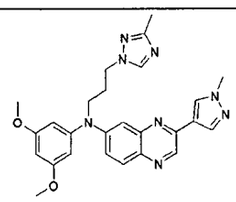
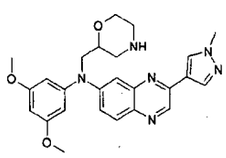
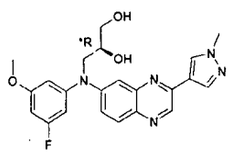
781;~Co31	788;~Co27	795;~Co27
 como una sal de HCl		
782;~B51	**789;~Co27**	**796;~Co27**
		
634;~Co27	**790;=B45**	**797;~A4**
		
783;~B29	**791;~Co27**	**798;~Co49a**
		
784;~Co27	**792;~Co27**	**659;=B58**
	 como una sal de HCl	
662;~Co53	**803;~B6**	**801;~B5b**
		

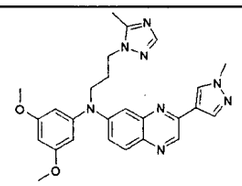
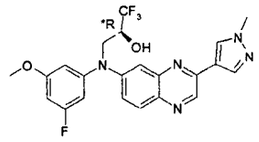
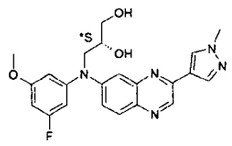
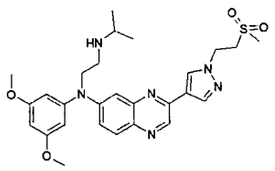
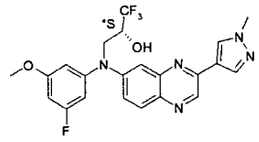
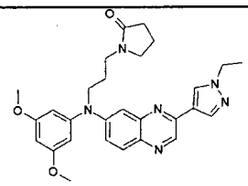
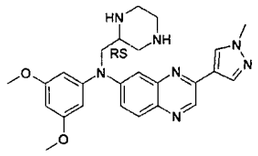
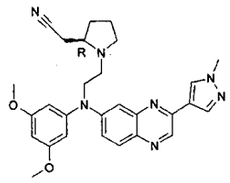
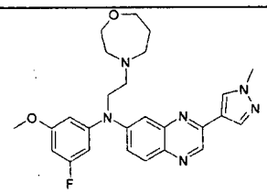
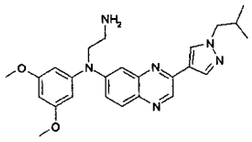
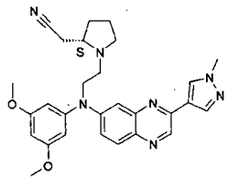
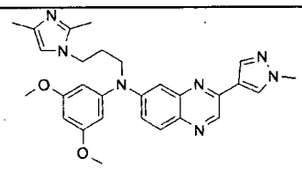
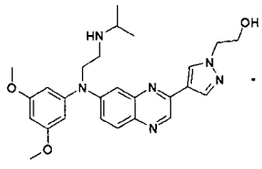
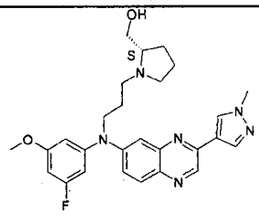
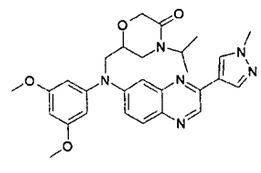
		como una sal de HCl
799;~Co54	636;=Co54	802;~B6
		
661;=B59	637;=Co54	807;~Co54
		
660;=B59	804;~Co27	808;~Co54
		
633;=Co52	805;~Co27	809;~Co27
		
800;~Co27	806;~Co27	810;~Co53
		
635;=Co53	811;~Co53	813;~B1
		
638;=B47	812;~B5	814;~Co27

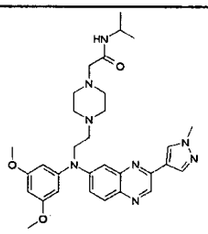
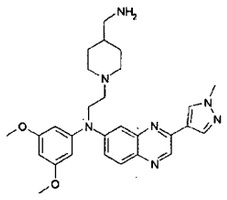
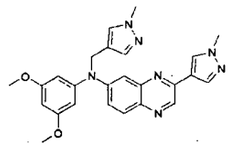
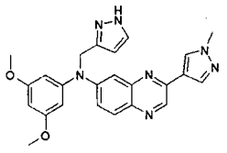
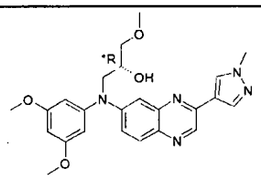
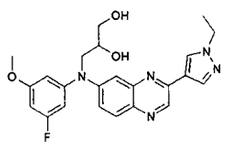
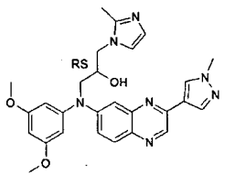
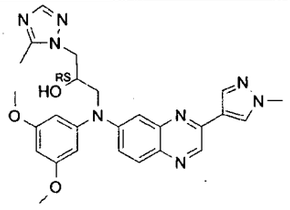
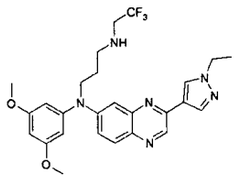
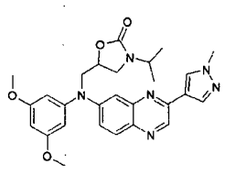
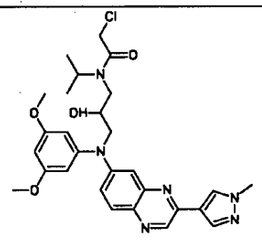
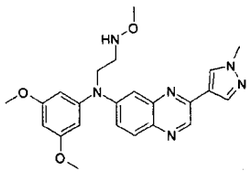
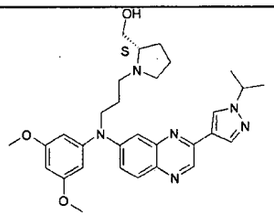
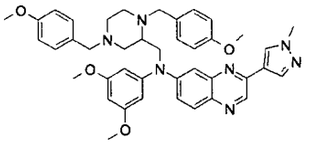
		
815;~B5	632;=B46	828;~B5b
		
816;~Co27	821;~B4a	829;~Co27
		
817~Co27	822;~B29	830;~Co14
		
640;=Co55	823;~Co14	663;=Co62
		
818;~B2	824;~Co14	664;=B60
		
819;~Co54	825;~Co55	831;~Co27

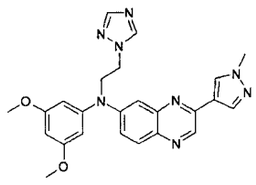
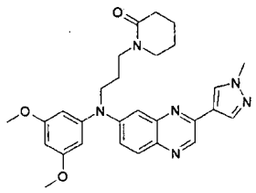
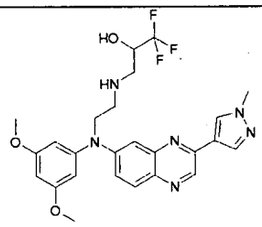
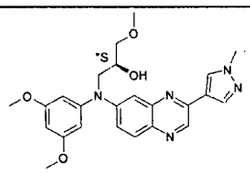
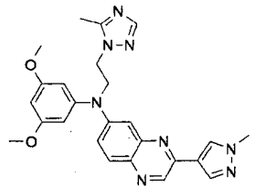
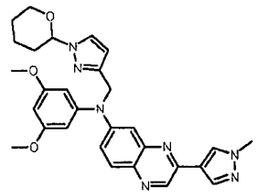
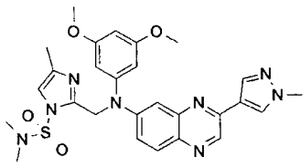
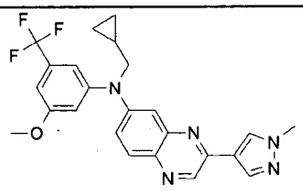
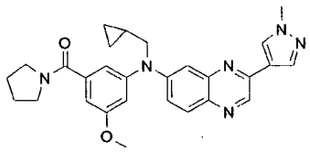
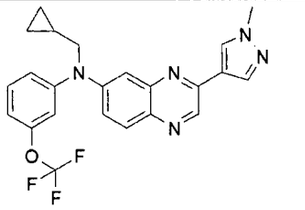
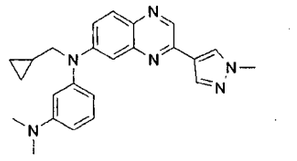
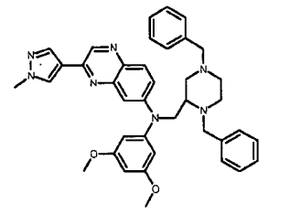
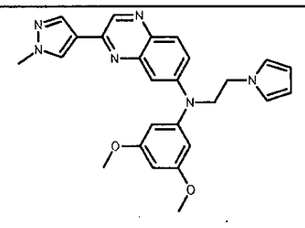
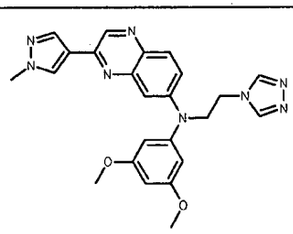
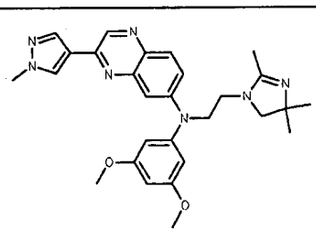
		
687;~B3	826;~Co27	832;~Co27
		
820;~Co27	827;~Co27	833;~B5a
		 
834;~Co14	840;~Co57	607;=B35
		
835;~B5a	841;~B48	606;=Co45
		
837;~B48	842~B5a	605;=B34

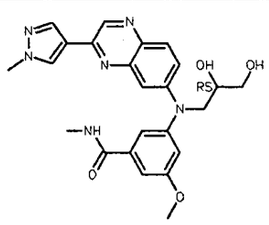
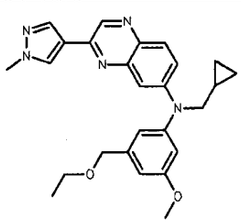
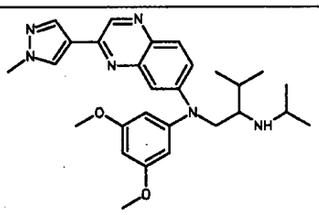
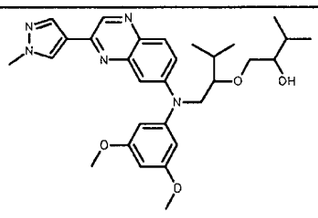
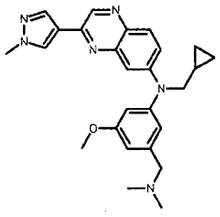
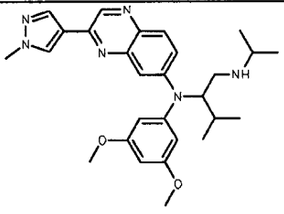
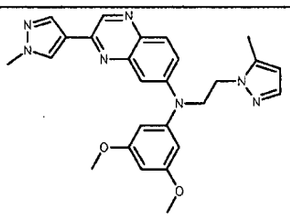
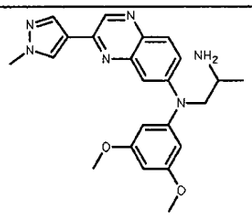
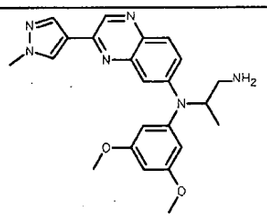
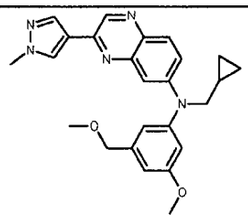
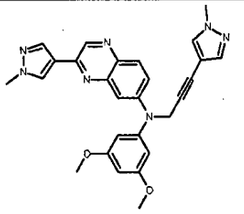
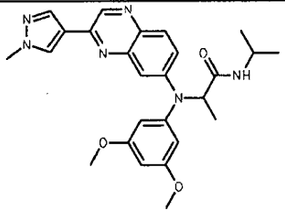
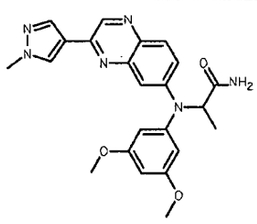
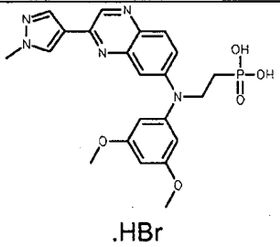
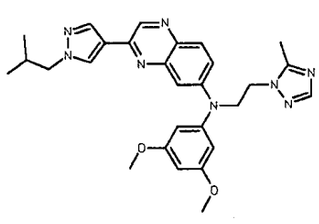
		
641;=B48	665;=B3C	612;=Co47a
	 como una sal de HCl	
642;=Co56	643;=Co57	630;=B45
		
838;~B48	836;~B48	666;=B3C
		
839;~B5a		844;~B3C
		 como una sal de HCl
845;~Co27	851;~Co26	696;=Co 72
 .Litio (+1)		
846;=B64	669;=B62	856;~B41

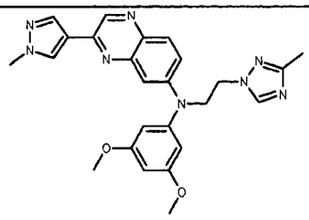
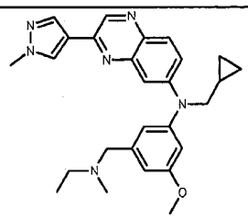
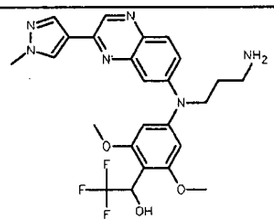
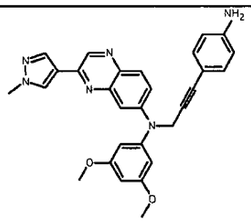
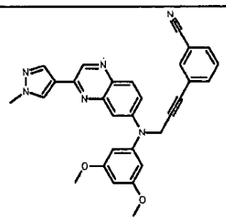
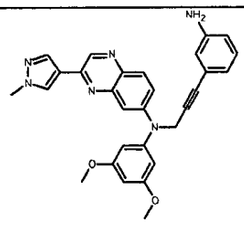
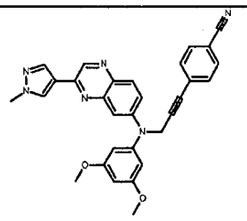
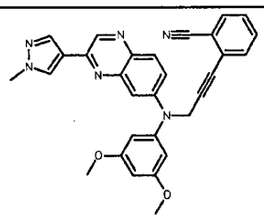
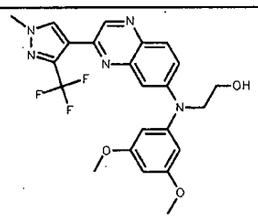
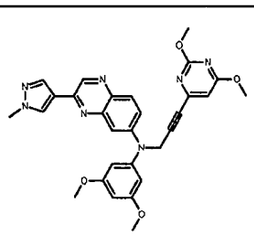
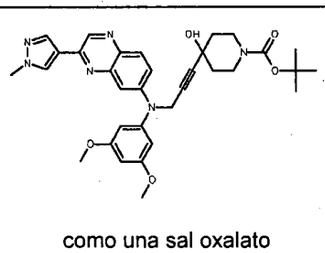
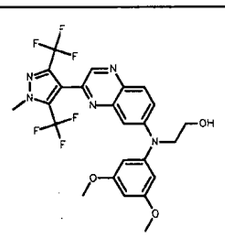
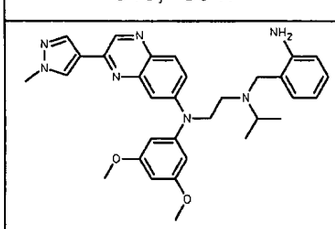
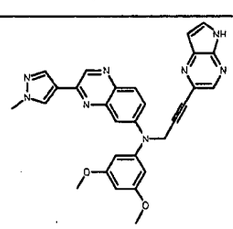
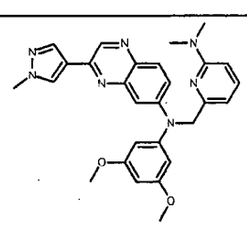
		 como una sal de HCl
847;~B2	852;~Co58	857;~A15
		
667;=B61	853;~Co58	671;=Co 64
		
848;~Co58	670;=Co 63	858;~B3
		
849;~B3	854;~B5	673;=Co 65
		
850;~B61	855;~B5	676;=Co 66c)
		

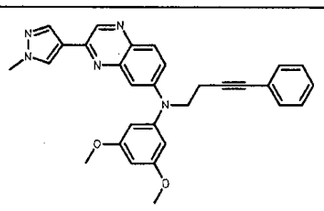
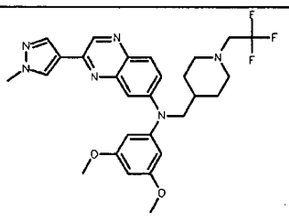
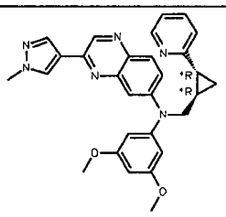
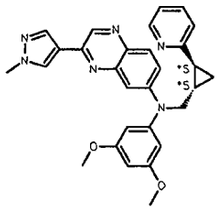
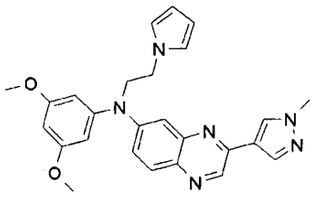
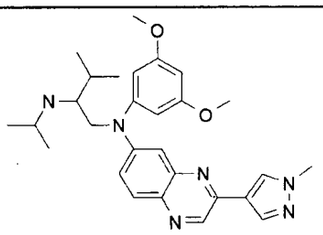
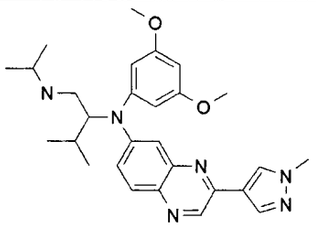
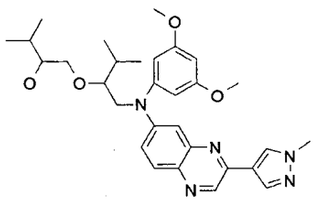
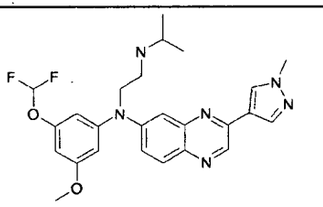
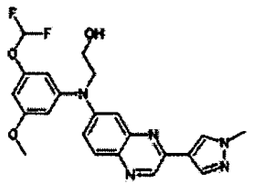
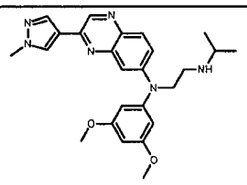
859;~B61	682;=Co 69	867;~Co61
		
860;~B61	863;~B59	868;~Co61
		 como una sal de HCl
678;=Co 67	864;~B59	694=B4C
		 .oxalato
680;=Co 68	865;=Co35	869;~B3
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
861;~Co3	866;~Co35	692;=Co2B
		
691;=B14A	679;=B4B	675;=Co 66b)

 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	
862;~B3	693;=B63	870;~B5
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
685;=Co 71		875;~Co61
		
871;~B6	877;~Co64	672;=Co 64
		
872;~B4a	878;~Co63	674;=Co 66a)
	 como una sal de HCl	
677;=B3D	879;~B4B	681;=B5a

		
873;~B3	880;~A2	683;=Co 70
 como una sal de HCl		
874;~Co61	668;=B61	686;=B5a
		
695;~B6	882;~B5	884;~B5
 como una sal de HCl	 como una sal de HCl	
881;~B5	883;~B5	885;~B5a
 como una sal de HCl		
886;~B3E	887;~B3	888;~B3C

		 como una sal de HCl
889;~Co15	890;~B5b1	891;~B3F
 como una sal de HCl		 como una sal de HCl
892;~B59A	893;~B5b1	894;~B3F
		
895;~B3	896;=Co46	897;=Co46
		
898;~B5b1	899;~Co47	900;~Co11
	 .HBr	
901;~Co11	902;~Co73	903;~B4A

		
904;~B4A	905;~B5b1	906;~Co74
		
907;~Co47	908;~Co47	909;~Co47
		
910;~Co47	911;~Co47	912;~B1
	 como una sal oxalato	
913;~Co47	914;~Co49a	915;~B1
		
916;~B57	917;=Co47	918;~Co75

		
919;~B47A	920;~B27A	921;~B5a
		
922;~B5a	923;=B3E	924;=B3F
		 a HCl salt
925;=B3F	926;=B59A	927;~B3
	 como una sal de HCl	
928;~B1	4a;=B3	

Parte analítica

LC/GC/RMN

Procedimiento general A

La medición de HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (regulado a 40 °C, a menos que se indique otra cosa), un detector de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos de abajo. El flujo de la columna se derivó a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masa se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0.1 segundo. El voltaje de aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de los datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Método 1

En adición al procedimiento general A: la HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 95% 25 mM de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) se emplearon para correr

una condición de gradiente del 100 % de A a 1 % de A, 49 % de B y 50 % de C en 6.5 minutos, al 1 % de A y 99 % de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibraron con 100 % de A durante 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 2

En adición al procedimiento general A: El calentador de columna se reguló en 45 °C. La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Atlantis C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 70 % metanol + 30 % H_2O; fase móvil B: 0.1 % de ácido fórmico en H_2O/metanol 95/5) se emplearon para correr una condición de gradiente del 100 % de B a 5 % de B + 95 % de A en 9 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 3

En adición al procedimiento general A: la HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6

ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 95% 25 mM acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) se emplearon para correr una condición de gradiente del 100 % de A a 50 % de B y 50 % de C en 6.5 minutos, a 100 % de B en 1 minuto, 100 % de B durante 1 minuto y se reequilibraron con 100 % de A durante 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 9

En adición al procedimiento general A: la HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Xterra-RP C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 100 % 7 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo) se emplearon para correr una condición de gradiente del 80 % de A y 20 % de B (se mantuvo durante 0.5 minuto) a 90 % de B en 4.5 minutos, 90 % de B durante 4 minutos y se reequilibró con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 ml. El voltaje de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron espectros de masa por barrido de 100 a 1000 en 0.4 segundos usando un retraso de interbarrido de 0.3 segundos.

Método 10

En adición al procedimiento general A: la HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra-MS C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 100 % 7 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo; se emplearon para correr una condición de gradiente del 80 % de A, 20 % de B (se mantuvo durante 0.5 minuto) a 10 % de A, 90 % de B en 4.5 minutos, se mantuvo a 10 % de A y 90 % de B durante 4 minutos y se reequilibró con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 ml. El voltaje de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron espectros de masa por barrido de 100 a 1000 en 0.4 segundos usando un retraso de interbarrido de 0.3 segundos

Procedimiento general B

La medición de LC se llevó a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (regulado a 55 °C), un detector de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los siguientes métodos respectivos. El flujo de la columna se llevó a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Se adquirieron espectros de masa por barrido de 100 a 1000 en 0.18 segundos usando un tiempo de

permanencia de 0.02 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3.5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Método 4

En adición al procedimiento general B: la UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de ultrarrendimiento) se llevó a cabo en una columna en puente de etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 0.1 % de ácido fórmico en H_2O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) se usaron para correr una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1.3 minutos y se mantuvo durante 0.2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0.5 µl.

El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 5

En adición al procedimiento general B: la UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de ultrarrendimiento) se llevó a cabo en una columna en puente de etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (25

mM acetato de amonio en H_2O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para correr una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1.3 minutos y se mantuvo durante 0.3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0.5 µl.

El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento general C

La medición de LC se llevó a cabo usando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultrarrendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos de abajo, la columna se mantiene a una temperatura de 40 °C. El flujo de la columna se llevó a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en Quattro (espectrómetro de masa cuadripolar triple de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Método 6

En adición al procedimiento general C: la UPLC en

fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Acquity BEH (etilsiloxano en puente/sílice híbrida) C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0.35 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95 % 7 mM acetato de amonio / 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo) se emplearon para correr una condición de gradiente del 90 % de A y 10 % de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) a 8 % de A y 92 % de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se volvió a las condiciones iniciales en 0.5 min, se mantuvo durante 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron espectros de masa por barrido de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un retraso de interbarrido de 0.1 segundos.

Método 7

En adición al procedimiento general C: la UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Acquity BEH (etilsiloxano en puente/sílice híbrida) C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0.343 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95 % 7 mM acetato de amonio / 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo) se emplearon para correr una condición de gradiente del 84.2 % de A y 15.8 % de B (se mantuvo durante 0.49 minutos) a 10.5 % de A y 89.5 % de B en 2,18 minutos, se mantuvo durante 1.94 min y se volvió a las condiciones iniciales en 0.73 min, se

mantuvo durante 0.73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 ml. El voltaje de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron espectros de masa por barrido de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un retraso de interbarrido de 0.1 segundos.

Procedimiento general D

La medición de HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos de abajo, la columna se mantiene a una temperatura de 30 °C. El flujo de la columna se llevó a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (espectrómetro de masa de nebulización Time of Flight Z de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

Método 8

En adición al procedimiento general D: la HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Supelco Ascentis Express C18 (2.7 µm, 3.0 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 0.7 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 100 % 7 mM

acetato de amonio; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo) se emplearon para correr una condición de gradiente del 80 % de A y 20 % de B (se mantuvo durante 0.5 minuto) a 5% de A y 95 % de B en 2.5 minutos, se mantuvo durante 4.5 minutos y se volvió a las condiciones iniciales en 1.5 minutos y se mantuvo durante 1 min. Se usó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron espectros de masa por barrido de 100 a 1000 en 0.4 segundos usando un retraso de interbarrido de 0.3 segundos.

Tabla A1: Datos fisicoquímicos

Cuando los datos fisicoquímicos se generaron varias veces para un compuesto, entonces se enumeran todos los datos.

Comp No.	Punto de Fusión (°C)	Kofler (K) o DSC	HPLC Rt (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/GC /MS
202			1.39	416	4
			1.25	416	5
17	159	K	3.83	402	6
203	110	K	4.66	458	6
206	101.91	DSC	4.15	460	6
207	126	K	3.41	459	6

Comp No.	Punto de Fusión (°C)	Kofler (K) o DSC	HPLC Rt (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/GC /MS
538			4.04	390	6
144	225.35	DSC	2.96	488	6
	222	K			
539			0.64	473	5
603			1.01		5
540	130.63	DSC	3.19	505	6

	126	K			
	126	K			
56	147.56	DSC	3.73	446	6
	141.67	DSC	3.73	446	6
	144	K			
208	158	K	4.57	444	6
209	166.2	DSC	4.14	422	6
210	176.79	DSC	3.89	434	6
	176	K			
211	187.05	DSC	3.79	446	6
1	152.97	DSC	3.12	406	6
	152.4	DSC	3.12	406	6
	154	K			
212	145.81	DSC	3.8	487	6
213	170.82	DSC	3.7	473	6
214	207.88	DSC	4.29	480	6
	209	K			
215	190	K	3.8	416	6
216	162.91	DSC	3.54	556	6
22	108.61	DSC	4.52	414	6
60	90	K	3.55	485	6
122	202.94	DSC	3.42	415	6
58	165	K	4.53	509	6
	163.09	DSC			
3	168	K	3.22	420	6
	145	K	3.23	420	6
218	204.29	DSC	3.59	448	6
219	215.88	DSC	3.77	535	6
220	94.96	DSC	3.67	390	6
221	123.95	DSC	4.02	416	6
222	142	K	4.23	404	6
223			3.69	501	6

541	162.74	DSC	2.99	530	6
542	147.16	DSC	3.85	487	6
	155	K			
543	149.47	DSC	3.04	517	6
544			3.43	542	6
41	168	K	2.86	437	6
	169.24	DSC			
33	83	K	3.02	501	6
43	107	K	3.08	501	6
546	135	K	3.13	501	6
547	217	K	3.22	473	6
548	135	K	3.13	501	6
551			1.02	515	5
552			0.87	500	4
			0.63	500	5
553			3.22	489	6
554			3.48	491	6
556			2.72	396	6
557	189	K	3.42	470	6
558	94	K	3	449	6
103	140	K	3.94	512	6
559	98.59	DSC	2.79	477	6
145	94.44	DSC	2.8	477	6
129			1.1	495	4
			1.13	495	5
111			1.27	593	5
			1.33	593	4

224	128.96	DSC	3.6	427	6
62	220.78	DSC	3.64	513	6
23	134	K	3.33	487	6
226	164.73	DSC	4.04	501	6
8	181 185 179.61	K K DSC	2.7 2.75	419 419	6 6
84	from: 133.17 to 139.07	DSC	from 2.65 to 2.67	405	6
227	165.51	DSC	3.87	508	6
65			3.7	448	6
228	132	K	4.31	400	6
229	123.16	DSC	4.01	529	6
73			3.5	499	6
231	106.81	DSC	3.72	565	6
59	200	K	4.08	563	6
52	159.08	DSC	3.99	474	6
232			3.84	381	6
64			2.31	420	6
233	183.6	DSC	2.87	436	6
234	130	K	3.44	445	6
130	218	K DSC	3.54 2.76	586 586	6 7
235	154.8 154	DSC K	3.37	515	6
69	260.14 >260 263.87	DSC K DSC	2.8 2.84	419 419	6 6

			1.27 1.27 1.28	593 593 593	5 5 5
560			0.74	547	5
561	219	K	3.19	475	6
562			3.8	487	6
563	193 200.75	K DSC	3.2	498	6
564			2.99	567	6
565	152	K	3.34	408	6
566	183	K	3.09	484	6
567			3.1	484	6
568	164.5 167	DSC K	3.4	453	6
569	139 139.45	K DSC	3.38	453	6
146	163 158.48	K DSC	3.36	454	6
110			0.78	503	5
570			0.88	489	5
575			0.71	475	5
576			1.36	579	5
577			3.57	487	6
578			3.5	485	6
581			3.17	501	6
582	127	K	4.03	489	6
583	136.49	DSC	3	599	6
584	140	K	4.07	531	6

236			1.28	438	5
			1.28	438	5
237	80	K	4.44	420	6
238	133.66	DSC	2.68	449	6
66			3.95	411	6
2	169.26	DSC	2.94	392	6
	169.13	DSC	2.94	392	6
113	177	K	3.27	420	6
68	165	K	2.86	415	6
239	160	K	3.48	514	6
240	132	K	3.55	529	6
	132.96	DSC			
241	167.79	DSC	2.97	473	6
	149.64	DSC	2.96	473	6
55			3.9	543	6
242	196.25	DSC	3.53	429	6
243	146.13	DSC	3.52	558	6
244	155	K	4	499	6
245	70	K	3.37	487	6
246	149.27	DSC	3.78	531	6
24	80	K	3.44	446	6
249			2.63	477	6
250	104.64	DSC	4.13	545	6
251	127.97	DSC	3.7	556	6
21	204.45	DSC	2.86	463	6
	205.05	DSC	2.86	463	6
72	120	K	3.67	513	6
253	167.45	DSC	3.5	503	6
254	173.43	DSC	3.77	517	6
74	253	K	2.97	433	6
70a	163.31	DSC	2.86	459	6
256	171	K	3.69	457	6
	173.42	DSC			
26	202.6	DSC	3.04	406	6
257	140.28	DSC	4.37	492	6
75	186.76	DSC	2.87	436	6

585			2.87	488	6
586			3.82	471	6
105	135	K	3.94	512	6
147			4.25	529	6
592	194	K	2.89	421	6
593	168	K	4.01	502	6
148	149.13	DSC	3.67	474	6
149	146.61	DSC	3.67	474	6
100	73	K	3.63	549	6
			3.63	549	6
101	186	K	3.16	456	6
14 + 14a	110	K	3.62	478	6
594	214.83	DSC			
595	105	K	3.13	470	8
15	114.76	DSC	3.62	487	6
604	157	DSC	3.16	489	
608	159	DSC	2.66	419	8
609	155	DSC	2.65	419	8
610	150	DSC	2.66	419	8
611	148	DSC	2.68	419	8
697	171	DSC	2.97	461	6
698	111	DSC	3.03	461	6
699	150	DSC	2.99	461	6
700	133	DSC	2.85	477	7
613			1.26	402	4
701	68	DSC	3.18	503	6
702	129	DSC	3.89	501	6
703	80	K	3.92	501	6
645	188	DSC	2.44	433	6
704	151	DSC	3.74	487	6
615	134	DSC	2.62	519	6

	186.1	DSC	2.87	436	6
			2.87	436	6
7			3.31	463	6
259	163.47	DSC	3.14	445	6
	156	K			
260	188.74	DSC	3.03	498	6
27	176.76	DSC	3.94	385	6
78	162.1	DSC	3.38	434	6
	161.7	DSC	3.38	434	6
	165.99	DSC	3.17	434	8
261	180.29	DSC	2.79	445	6
	183	K			
262	130.64	DSC	3.21	483	6
25	245.28	DSC	2.96	445	6
	259.39	DSC	2.96	445	6
263	168.45	DSC	3.74	473	6
264			3.14	459	6
265	190	K	2.51	476	6
	186.88	DSC			
	186.88	DSC			
266	157.15	DSC	2.52	476	6
76	158.57	DSC	3.5	418	6
267	160.27	DSC	4.02	552	6
268	158.2	DSC	3.45	512	6
	177.91	DSC	3.46	512	6
269	155.79	DSC	4.46	444	6
271	181.91	DSC	3.82	523	6
272	178.46	DSC	2.77	433	6
	176.95	DSC	2.78	433	6
	180	K			
273			2.73	540	6
274	176.3	DSC	4.45	456	6
4	from		From	447	6
	134	DSC	2.95		
		or	to		
	to 142	K	2.99		
276	188.62	DSC	3.12	512	6

646	125	K	2.51	392	6
648	196	DSC	3.42	515	6
705	135	DSC	3.3	487	6
706	182	K	2.58	392	6
707	186	K	2.23	391	6
647	133	K	2.3	419	6
708	152	K	3.1	473	6
709	175	K	3.25	544	6
710	206	DSC	3.24	461	6
711	166	DSC	3.15	426	6
712	124	DSC	3.02	376	6
616	170	K	2.42	246	6
713	127	K	3.83	507	6
619	210	K	3.07	505	6
714	128	K	3.62	477	6
690	138	K	3.63	477	6
716	247	DSC	2.81	417	6
717	125	DSC	3.59	483	6
718	103	DSC	3.66	501	6
719	119	DSC	4.59	509	6
720	175	DSC			
721			0.67	528	4

28	142.35	DSC	2.98	450	6
37	154.05	DSC	3.55	476	6
278			2.66	511	6
279	193.59 199	DSC K	2.58	405	6
281			2.55	503	6
283	128.64	DSC	2.87	487	6
79a + 79			2.81	489	6
602	158.84	DSC	4.07	509	6
80	144	K	3.33	433	6
81	199	K	3.32	433	6
285	183.33	DSC	2.8 2.83	459 459	6 6
286	114.64 114	DSC K	3.24	473	6
287	156 156.77	K DSC	3.49	445	6
29	80	K	3.03	459	6
288	142	K	2.37	449	6
291			2.85	489	6
293			3.96	390	6
294	184	K	2.52 2.54	391 391	6 6
16	80	K	3.21	432	6
20	203.41	DSC	3.53	529	6
295	155.31	DSC	2.91	565	6
296	126.47	DSC	3.03	503	6
54	138	K	3.93	342	6
297	140	K	2.45	434	6
298			2.41	489	6
299	201	DSC	3.41	475	6
49	168.25	DSC	2.85	490	7
93	175.51 176.71	DSC DSC	2.72 2.62	419 419	6 6
302	222.79	DSC	2.77	503	6
303	194.82	DSC	2.8	474	6

722	138	K	3.57	455	6
724	176	DSC	3.07	433	6
620	114	K	3.89	587	6
725	227	DSC	3.11	474	6
727	109	DSC	3.01	461	6
728	109	DSC	3.77	497	6
621	>260	K	2.7	486	6
729	183	DSC	2.99	515	6
730	139	K	3.4	501	6
731	237	DSC	339	478	6
732	160	K	3.46	458	6
733	70	K			
734	178	K	3.97	507	6
624	147	K	2.65	475	6
735	143	DSC	3.56	408	6
736	68	K	2.39	450	7
625	104	K	3.06	575	7
737	156	DSC	2.28	489	7
652	142	DSC	2.84	507	7
650	66	K	2.98	616	7
738	197	DSC	2.99	502	7
739	179	DSC	2.99	502	7
740	167	DSC	2.97	483	7
651	122	K	2.05	516	7
617	149	DSC	2.44	416	7
741	85	K	3.34	506	7
742	115	K	3.2	507	7
618	139	DSC	2.3	457	7
743	135	DSC	2.83	481	7
744	200	K	2.23	530	7

642

304	131.93 130	DSC K	2.54	449	6
305	117.44	DSC	4.26	500	6
61	103.14	DSC	3.57	459	6
306	185 182.27	K DSC	3.07	477	6
307	132 168.8	K DSC	3.33	473	6
308	192	K	2.5	435	6
311	262.42	DSC	3.07	429	6
312	184.29	DSC	2.42	477	6
313	176.49 176.31	DSC DSC	2.95 2.96	477 477	6 6
314	201.43 201	DSC K	2.78	463	6
30	80	K	2.72	450	6
38	168	K	3.63	400	6
315	139	K	2.98	424	6
48	189.27	DSC	3.27	497	6
316	158.73	DSC	3.51	526	6
320	193.76	DSC			
321	265.41	DSC	2.8	474	6
57			3.29	538	6
323	166.37	DSC	4.19	478	6
85		DSC	4.16	448	6
324	144.1	DSC	3.6 3.6	473 473	6 6
325			2.76	516	6
86	195.95	DSC	2.52	458	6
326			3.07	438	6
83	141.79	DSC	2.89	530	6
327			3.86	434	6
329			2.87	488	6
330	139.15	DSC	2.96	502	6
332	141.98	DSC	2.92	475	6
333	150	K	2.56	503	6
334	125	K	2.75	513	6

745	110	K	3.36	476	7
746	62	K	2.44	464	7
747	68	K	2.67	507	7
689	203	DSC	2.77	492	7
749	86	K	2.64	448	7
622	190	K	2.57	434	7
688	175	DSC	6.04	508	7
750	148	DSC	2.61	493	7
655			8.11	506	10
751			2.99	585	7
752	169	K	3.01	502	7
753	155	DSC	3.01	491	7
754	167	K	2.19	499	7
755	152	K	2.72	434	7
756	118	K	2.23	461	7
757	126	K	2.64	461	7
758			2.22	485	7
653	146	DSC	311	511	7
759	180	K	2.85	502	7
760	221	K	2.51	507	7
623	133	K	2.43	475	7
761	119	K	3.2	515	7
762	137	K	3.18	507	7
763	176	K	2.27	463	7
764	126	K	2.56	475	7
765	199	DSC	2.65	492	7
766	125	DSC	2.93	507	7
767	220	K	2.9	527	7
768	158	DSC	2.79	515	7
770	130	K	2.27	477	7
644	96	K	2.06	603	7

335	122.79	DSC	3.34	497	6
336	60	K	3.9 3.9	442 442	6 6
338	198.91	DSC	2.6	405	6
339	187.62 80	DSC K	2.3	530	6
32			2.98	445	6
131	183.2	DSC	3.14	476	6
340	184.2	DSC	3.99	522	6
342	228.85	DSC	3.7	487	6
343	80 (199)	K	3.96	545	6 (6)
344	161.91	DSC	3.06	477	6 (6)
31	244 250.38 254	K DSC K	2.93 2.93	459 459	6 6
345	115.62	DSC	3.65	501	6
346	131.39	DSC	4.99	608	6
347	135	K	3.1	487	6
348	169.44	DSC	3.8	503	6
350			0.83	562	5
351	110	K	2.89	516	6
89	126.66	DSC	3.33	446	6
352			2.75	530	6
87	125	K	3.63	491	6
353	168	K	3.46	456	6
354	70	K	4.05	458	6
355	184 184.23	K DSC	4.44	486	6
356	154.94	DSC	3.71	460	6
53			4.19	356	6
91			3.44	529	6
18	132	K	3.8	386	6
357	129.47	DSC	3.53	503	6
358	114.12 110	DSC K	4.37	486	6

656	95	K	2.83	478	7
657	110	K	2.83	478	7
658	152	DSC	3.19	552	7
771	93	K	2.56	492	7
772	154	DSC	2.84	493	7
773			2.3	504	7
774	80	K	3	513	7
627			2.2	471	7
775	133	K	2.51	432	7
776			6.62	428	9
777	119	DSC	3.11	535	7
778	148	K	3.13	516	7
779	148	K	3.13	516	7
628	122	K	2.84	492	7
629	124	K	2.84	492	7
780	188	K	3.12	502	7
781	186	K	3.12	502	7
782	170	K	4.31	617	7
634	80	K	621	491	7
783	220	K	6.05	468	7
784	163	DSC	2.61	493	7
785	190	K	2.83	575	7
786	125	DSC	2.79	492	7
787	181	DSC	2.95	503	7
788	146	K	2.57	507	7
789	204	K	2.49	520	7
790	67	K	3.47	583	7
791	130	K	2.94	576	7
792	153	DSC	2.82	478	7

359	114.97	DSC	4.34	486	6
	126	K			
360	133.89	DSC	4.15	452	6
	130	K			
361	188	K	2.87	473	6
362	80	K	3.77	501	6
363	172.65	DSC	2.69	511	6
	175.38	DSC	2.68	511	6
364			2.94	488	6
			2.91	488	6
365	164.92	DSC	2.83	433	6
366			3.21	501	6
367			3.17	487	6
300	193.25	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
368			2.63	497	6
369			3.4	480	6
370	94	K	3.51	459	6
372	176.98	DSC	3.3	556	6
92	148.61	DSC	3.67	515	6
	138.58	DSC	3.6	515	6
	148.29	DSC	3.6	515	6
373	165	K	2.34	435	6
374	206.48	DSC	3.65	525	6
375	188.66	DSC	3.61	501	6
	229.66	DSC	3.61	501	6
376	214.67	DSC	3.5	586	6
377	112.31	DSC	3.89	495	6
378			3.25	531	6
			3.26	531	6
379	80	K	2.8	488	6
	146.1	DSC	2.83	488	6
380	70	K	2.54	449	6
381	132.63	DSC	3.98	512	6
382	118	K	2.91	461	6
	113	K	2.94	461	6

793	161	DSC	3	508	7
631	194	DSC	2.39	483	7
794			2.6	500	7
795	182	K	2.95	507	7
796	189	DSC	3.04	508	7
797			3.18	443	8
798			2.62	486	7
659	106	DSC	3.05	484	7
662	122	K	3.07	512	7
799	114	DSC	3.05	510	7
661	154	DSC	2.47	518	7
660	151	DSC	2.47	518	7
633	130	DSC	2.69	477	7
800	134	DSC	3.05	512	7
801	127	DSC	3.21	514	7
802	80	K	2.19	493	7
803	80	K	2.19	493	7
636	80	K	3.35	493	7
637	>260	K	3.07	493	7
804	195	DSC	3.1	522	7
805	156	DSC	2.91	535	7
806	182	K	3.19	536	7
807	96	K	3.01	509	7
808	162	DSC	3.25	509	7
809	150	DSC	2.93	506	7

	109.12	DSC	2.95	461	6
	112.07	DSC			
	104.44	DSC			
132	132.47	DSC	3.31	487	6
	130.95	DSC	3.31	487	6
	138	K			
383	120	DSC	2.92	503	6
			2.91	503	6
384	80	K	2.99	489	6
385	119.77	DSC	4.93	488	6
39			4.33	501	6
40			4.66	501	6
133	126.47	DSC	3.55	484	6
	125.21	DSC	3.55	484	6
386	80	K	2.98	544	6
387	162.58	DSC	2.45	466	6
389	156.45	DSC	3.75	448	6
	160	K			
390			3.7	498	6
391	190	K	2.63	475	6
393	193.78	DSC	3.22	410	6
395	118.99	DSC	2.83	475	6
94	115.24	DSC	3.1	443	6
			3.11	443	6
396	156	K	3.14	487	6
397	132.82	DSC	3.24	450	6
398			2.96	473	6
399			3.12	409	6
400			3.12	409	6
401	138	K	3.47	408	6
405	191.73	DSC	3.01	406	6
407	146	K	4.37	412	6
408	130	K	4.1	444	6
410			2.83	477	6
411			8.92	458	2
			5.93	458	1
412	180	K	2.85	489	6

810	131	DSC	2.76	482	7
635	111	DSC	3.11	495	7
811	127	DSC	3.08	511	7
812	170	DSC	2.65	454	7
813	166	K	2.4	442	7
814	160	DSC	2.98	495	7
815	123	DSC	3.24	483	7
816	176	DSC	3.12	555	7
817	155	DSC	3.01	491	7
640	241	DSC	2.71	506	7
819	80	K	2.96	480	7
687	162	DSC	2.23	483	7
820	161	DSC	3.11	545	7
632	157	DSC	2.59	430	7
821	127	K	296	537	7
822	135	K	2.78	436	7
823	218	DSC	2.53	526	7
824	212	DSC	2.82	510	7
825	237	DSC	2.55	492	7
826	202	DSC	2.74	543	7
827	187	DSC	2.82	544	7
828	209	DSC	2.56	468	7
829	154	DSC	3.24	536	7
830	241	DSC	2.65	527	7
663	200	DSC	2.38	498	7
664	80	K	2.77	469	7
831	178	DSC	2.84	536	7

413	146	K	3.03	507	6
414			3.1	451	6
422	234.9	DSC	3.28	420	6
424			3.16	440	6
426			2.82	447	6
428			0.56	432	5
34	173.67	DSC	2.46	462	6
430			3.78	498	6
125	99.31	DSC	2.58	435	6
431	147.77	DSC	3.99	509	6
432	251.77	DSC	2.79	436	6
433			2.39	423	6
434			2.96	487	6
435			2.89	447	6
5	from 123.12 to 128	DSC or K	3.63 to 3.91	501	8 or 6
436			2.86	489	6
95a + 95			3.49	559	6
437			2.66	433	6
438	140.67	DSC	2.44	391	6
440			2.9	437	6
441			3.04	481	6
442	120.06	DSC	3.39	461	6
443	138.47	DSC	2.94	450	6
444	137.16	DSC	2.95	450	6
445	182.81 227.95 227.75	DSC DSC DSC	3.31	473	6
447			3.05	447	6
448	80	K	3.6	470	6
449	118.96	DSC	3.05	447	6
450	224.87	DSC	3.6	470	6
452			3.13	461	6
453			3.04	396	6

832	111	DSC	3.67	482	7
833	153	DSC	2.79	493	7
834	198	DSC	2.63	475	7
835	144	DSC	3.24	552	7
837			2.63	472	7
641	155	K	2.27	476	7
642	127	DSC	2.36	486	7
838	171	DSC	2.28	462	7
839	126	DSC	3.49	567	7
840	158	DSC	2.44	517	7
841			3.08	463	7
842	154	DSC	3.24	553	7
665	206	K	3.3	516	7
643	160	K	2.4	503	7
836			2.57	496	7
606	142	K	3.25	420	6
666	163	K	2.68	516	7
844	125	K	2.68	530	7
845	167	DSC	3.18	512	7
846	170	K	2.49	477	6
847			0.79	435	5
667	181	DSC	3.07	471	7
848	223	K	3.13	496	7
849	80	K	3.11	453	7
850	142	DSC	3.67	513	7
851	137	DSC	4	543	7
669	122	DSC	3.55	526	7
852	233	K	3.43	496	7
853	254	K	3.12	496	7
670	157	K	3.03	461	6
855			1.01 0.86	501 501	4 5

134	184	DSC	2.71	504	6
	194	K	2.72	504	6
454	244.06	DSC	3.25	545	8
455	155	K	3.13	586	8
456	143.58	DSC	2.9	502	8
96	168.08	DSC	2.94	501	8
457			3.2	571	6
458	171.31	DSC	3.34	470	6
44a + 44	215.29	DSC	3.84	495	6
459	99.32	DSC	4.23	593	6
460			3.14	438	6
463			3.72	568	6
464			4.39	555	6
465	141.31	DSC	2.91	473	6
467	135	K	2.89	503	6
468	130	K	2.84	503	6
469	135	K	3.05	487	6
471	140	K	3.14	489	6
473	140	K	3.14	489	6
474			3.56	590	6
135	194	DSC K	3.13	461	6
475	152.98	DSC	3.18	420	6
476	170.9	DSC	3.6	448	6
477	80	K	3.05	380	6
478	70	K	2.93	407	6
136	166	DSC	3.14	531	6
480		DSC	3.13	515	6
97	187.39	DSC	2.87	436	6
	187.8	DSC	2.87	436	6
98	186.98	DSC	2.87	436	6
	186.27	DSC	2.87	436	6
481	172.5	DSC	3.67	474	6

696	188	K	3.07	456	6
856	97	K	2.96	482	6
857	180	K	3.43	487	6
671	144	DSC	2.97	501	6
858	154	K	3.58	470	6
673	181	DSC	3.76	482	6
	180	K			
676	88	K	3.71	503	6
859	80	K	3.22	485	6
860	151	DSC	3.21	485	6
678	148	DSC	2.27	539	7
			2.87	539	6
680	167	DSC	2.58	460	6
861	156	K	3.22	447	6
691	99	DSC	2.17	477	7
			2.73	477	6
862	178	K	3.44	573	6
682	149	K	2.86	461	6
863	170	K	3.77	462	6
864	154	K	3.77	462	6
865	146	DSC	3.81	498	6
866	144	DSC	3.81	498	6
679			2.99	491	6
693	151	DSC	2.79	502	6
867	178	K	2.98	424	6
868	178	K	2.98	424	6
694	197	DSC	3.49	501	6
869	138	K	3.46	489	6
692	157	K	3.19	498	6
675	187	K	3.44	517	6
870	173	K	3.34	456	6
685	203	K	3.17	442	6

482	106	K	2.82	419	6
483	134	K	3.01	433	6
484			3.03	461	6
485			0.62	474	5
487	143.13	DSC	4.82	488	1
488	96.65	DSC	2.73	393	6
			2.73	393	6
489	128.03	DSC	3.4	551	6
490	223.8	DSC	2.63	449	6
493	87.6	DSC	3.05	435	6
494	135.12	DSC	3.02	447	6
495			3.83	486	6
137			2.8	433	6
499	130	K	3.34	501	6
500			0.69	421	5
501	154.26	DSC	2.63	449	6
502	153.17	DSC	2.65	449	6
503			3.48	511	6
139			3.53	517	6
504	101.17	DSC	2.53	476	6
	104.18	DSC	2.53	476	6
140	123.19	DSC	3.25	458	6
	128.99	DSC	3.26	458	6
506			3.42	463	6
507			3.36	463	6
508	165.94	DSC	3.49	446	6
509			3.42	634	6
510	70	K	2.77	407	6
141	150	K	3.29	448	8
	171.28	DSC	3.54	448	6
	156.7	DSC			
511			0.74	502	5
512	180	K	3.41	473	6
513	160.65	DSC	3.55	469	6
514	139	K	3.3	489	6
	135.37	DSC			
515			4.78	516	3

871	154	DSC	3.05	450	6
872	89	DSC	4.08	515	6
677	177	DSC	3.44	435	6
873	183	DSC	3.07	457	6
874	107	K	3.24	450	6
875	98	K	3.24	450	6
877	213	DSC	2.94	500	6
878	143	DSC	3.52	503	6
879			0.89	531	5
880	135	DSC	3.45	501	6
668	137	DSC			
672	194	DSC			
683	123	DSC			
881	156.5	DSC	4.53	440	6
882	164	K	4.46	454	6
883	194	DSC	4.35	399	6
884	80	K	3.58	483	6
885	148	DSC	5.13	640	6
886	130	K	3.97	455	6
887	245	DSC	2.81	457	6
888			2.96	500	6
889			0.6		5
890			6.18	444	1
891	186	K	3.89	489	6
892	157	K	4.32	534	6
893			1.05	443	4
894			3.58	489	6
895	182	DSC	3.56	470	6
896	166	DSC	2.74	419	6
897	153	DSC	2.75	419	6

516			0.98	471	5
			1.08	471	4
35			0.92	416	5
517	187.18	DSC			
518	187.66	DSC	3.01	479	6
519	163.93	DSC	3.08	516	6
102			0.89	487	4
521			0.91	475	5
522	134.16	DSC	2.99	503	6
523	125.77	DSC	3.53	517	6
142	126.8	DSC	3.53	517	6
524	122.12	DSC	3	433	6
525	223.34	DSC	3.32	514	6
526	234.8	DSC	3.32	514	6
527	144	K	3.19	484	6
	145.21	DSC			
143	184.72	DSC	3.15	516	6
528	110.16	DSC	2.86	518	6
529	141.1	DSC	3.06	459	6
530	132.62	DSC	2.96	488	6
	132.62	DSC			
10			4.28	551	6
531			3.53	489	6
36	160.14	DSC	3.38	418	6
532	164	K	3.06	470	6
	165	DSC			
533	180.45	DSC	2.71	449	6
	181.17	DSC			
534	205.99	DSC	3.6	475	6
535	180	K	3.4	473	6
	179.19	DSC			
536	209.5	DSC	3.72	461	6
537	201.67	DSC	3.7	461	6

898			6.24	430	1
899			3.6	480	6
900	214	DSC	3.47	475	6
901	208	DSC	3.02	433	6
902	>260	K	2.34	470	6
903	153	DSC	3.65	513	6
904	181	DSC	3.07	471	6
905			0.98	457	5
906			2.83	517	6
907			2.97	491	7
908			3.19	501	7
909			2.99	491	7
910			3.18	501	7
911			3.13	501	7
912	102	K	2.89	474	7
913	170	K	3.1	538	7
914	166	K	3.01	599	7
915			3.22	542	7
916	70	K	3.53	552	7
917	222	DSC	2.73	517	7
918			3.36	496	7
919	130	DSC	3.5	490	7
920	123.5	DSC	3.39	541	7
921	123	DSC	3.07	493	7
922	123	DSC	3.07	493	7
927	152	K	2.52	483	7
928	130	K	5.42	442	9

Datos de RMN

Los experimentos siguientes de RMN se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance 500 y Bruker

Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando bloqueo interno de deuterio y equipados con cabezal de sonda inversa de resonancia triple (^{1}H, ^{13}C,^{15}N TXI) para 500 MHz y cabezal de sonda inversa de resonancia doble (^{1}H, ^{13}C, SEI) para 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se registran en partes por millón (ppm).

Compuesto 131

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.38 - 6.49 (m, 3H), 4.82 (br. s., 2H), 4.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.71 - 3.75 (m, 5H), 3.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.05 - 1.26 (m, 1H), 0.42 - 0.51 (m, 2H), 0.16 - 0.25 (m, 2H)

Compuesto 149

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1H), 4.15 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 6H)

Compuesto 148

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1H), 4.15 - 4.31

(m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 6H)

Compuesto 147

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (br. s., 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.51 (m, 3H), 4.58 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.03 - 4.19 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.09 - 3.20 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 7.3, 14.5 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

Compuesto 146

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 - 8.56 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 6H)

Compuesto 145

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br. s., 2H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.6, 9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 3.88 - 3.99 (m, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.30 (td, *J* = 6.3, 11.9 Hz, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 2.96 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Compuesto 144

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (br. s.,

1H), 7.27 (dd, J = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.38 - 6.41 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.14 (br. s., 2H), 3.01 (s, 2H), 2.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H)

Compuesto 143

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.32 - 6.42 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.35 - 3.43 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H)

Compuesto 142

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.83 - 4.00 (m, 5H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (td, J = 6.1, 12.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H)

Compuesto 141

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.34 - 6.44 (m,

3H), 4.49 (s, 1H), 3.84 - 3.99 (m, 5H), 3.74 (s, 6H), 1.66 - 1.86 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)

Compuesto 140

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.41 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.96 (m, 5H), 3.74 (s, 6H), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (br. s., 1H)

Compuesto 139

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.83 - 4.00 (m, 5H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H)

Compuesto 137

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (br.s., 3H), 8.49 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (br. s., 2H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)

Compuesto 98

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.56 (s,

1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.79 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 3.6, 14.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.73 (s, 6H), 3.68 (dd, *J* = 8.1, 14.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 2H)

Compuesto 136

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (br.s., 2H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.21 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 2.8, 11.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.31 - 3.38 (td, *J* = 6.1, 11.7, 1H), 3.27 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.14 - 3.18 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.18 - 1.37 (m, 8H)

Compuesto 135

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (br.s., 2H), 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 4.12 - 4.27 (m, 4H), 3.30 - 3.43 (m, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Compuesto 134

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H),

7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.29 - 3.42 (m, 1H), 3.16 (br. s., 2H), 2.64 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

Compuesto número 5

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 2.68 - 2.72 (m,, 2H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 1.78 (quin, J = 7.1 Hz, 2H)

Compuesto 133

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.29 - 6.49 (m, 3H), 3.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 2.70 - 2.85 (m, 5H), 2.42 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 1.88 - 1.98 (m, 1H)

Compuesto 132

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.23 - 3.32 (m, 4H), 2.23 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m,2H)

Compuesto 300

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.54 - 8.63 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.42 - 6.47 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (s, 3H)

Compuesto 4

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Compuesto 84

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.30 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.38 - 6.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (br. s., 2H)

Compuesto 130

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.38 - 6.47 (m, 3H), 5.55 (br.s., 1H), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.91

(m, 12H), 3.36 - 3.55 (m, 6H), 3.09 - 3.31 (m, 4H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 1.75 - 1.97 (m, 2H), 1.10 - 1.23 (m, 1H), 0.43 - 0.52 (m, 2H), 0.15 - 0.24 (m, 2H)

Los siguientes experimentos de RMN se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance AV400, usando un bloqueo interno de deuterio y equipado con un cabezal de sonda de 4 núcleos (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P). Los desplazamientos químicos (δ) se registran en partes por millón (ppm) a 27 °C.

Compuesto 138

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.07 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.56-8.47 (1H, m), 8.27-8.21 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.54-7.47 (1H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 3.98-3.89 (3H, m), 3.83 (2H, d), 2.76 (3H, d), 1.23-1.13 (1H, m), 0.50-0.41 (2H, m), 0.22-0.14 (2H, m).

Compuesto 99

^{1}H RMN (400 MHz, Me-d3-OD): 8.89 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.01 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.47-6.40 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.77 (7H, s).

Compuesto 200

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 6.46-6.36 (3H, m), 3.99-3.82 (5H, m), 3.75 (6H, s), 1.23 (3H, t).

Compuesto 201

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.92 (1H, s), 8.54 (1H,

s), 8.20 (1H, s), 7.76 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 6.81 (2H, dd), 6.64 (1H, d), 3.92 (6H, d), 3.88-3.73 (5H, m), 1.24 (3H, t).

Compuesto 11

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.98 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 6.43 (2H, d), 6.40 (1H, t), 3.94 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.41 (3H, s).

Compuesto 202

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 6.42 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.82-3.70 (8H, m), 1.24-1.12 (1H, m), 0.53-0.43 (2H, m), 0.26-0.16 (2H, m).

Compuesto 12

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 6.41 (3H, dd), 3.93 (3H, s), 3.79 (2H, t), 3.75 (6H, s), 1.73-1.63 (2H, m), 0.96 (3H, t)

Compuesto 204

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.00-8.94 (1H, m), 8.59-8.53 (1H, m), 8.25-8.18 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.44 (2H, d), 6.40 (1H, t), 4.03 (2H, t), 3.94 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.60 (2H, t), 3.29 (3H, s).

Compuesto 13

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.97 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.10 (1H, d),

6.41 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.69 (2H, d), 2.09-1.97 (1H, m), 0.98 (6H, d).

Compuesto 205

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 9.02 (1H, s), 8.60-8.54 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 6.48 (2H, d), 6.40 (1H, t), 6.32 (1H, s), 5.25 (2H, s), 3.97-3.89 (3H, m), 3.78-3.69 (7H, m), 3.29 (3H, s), 2.18 (3H, s).

Parte farmacológica

Ensayo biológico A

FGFR1 (Ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR1 (h) (25 ng/ml) con HEPES 50 mM 7.5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 5 µM en la presencia de de compuesto (concentración final al 0.1 % en DMSO). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente se detuvo la reacción con EU-anti P-Tyr 2.27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31.25 nM y BSA al 0.02% BSA que se halla presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se midió la señal TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Relative Fluorescence Units). En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular

un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

FGFR2 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR2 (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM 7.5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 0.4 µM en la presencia de compuesto (concentración final al 0.1 % en DMSO). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente se detuvo la reacción con EU-anti P-Tyr 2.27 nM, 7 mM EDTA, SA-XL-665 31.25 nM y BSA AL 0.02% que se halla presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se midió la señal TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Relative Fluorescence Units). En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

FGFR3 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR3 (h) (40 ng/ml) con HEPES 50 mM p 7.5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1 mM, Na3VO4 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 25 µM ATP en la presencia de cmp8 (concentración final 0.1 % en DMSO). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente se detuvo la reacción con EU-anti P-Tyr 2.27 nM, EDTA 7 mM, SA.XL-665 31.25 nM y BSA al 0.02 % que se

hallaba presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se midió la señal TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Relative Fluorescence Units). En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

FGFR4 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó FGFR4 (h) (60 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 6 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, Triton-X-100al 0.01%, Btn-Flt3 500 nM y ATP 5 en la presencia de compuesto (concentración final en DMSO: 1%). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente se detuvo la reacción con EU-anti-P-Tyr 2.27 nM, DTA 7 mM, SA-XL-665 31.25 nM y BSA al 0.02% BSA que se hallaba presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se midió la señal TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Relative Fluorescence Units). En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 µL, se incubó KDR (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 6mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01 %, Btn-Flt3 500 nM y ATP 3 µM en la presencia de compuesto (concentración final en el DMSO: 1 %). Después de incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente se detuvo la reacción con EU-anti P-Tyr 2.27 nM, EDTA 7 mM, SA-XL-665 31.25 nM y BSA al 0.02% que se hallaba presente durante 60 minutes a temperatura ambiente. Seguidamente se midió la señal TR-FRET (Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resvelta en el tiempo) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Unidades relativas de fluorescencia). En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} (-$logIC_{50}$).

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

En una placa de 384 cavidades se rociaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µl de un medio para el cultivo de células (RPMI-1640 libre de fenol rojo, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y 50 µg/ml de gentamicina) que contenía 20.000 células por depresión de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Se colocaron las células en una incubadora a

37°C y bajo CO_2 al 5 %. Después de 24 horas se añadieron 10 µl de solución Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0.5 mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y amortiguador de fosfato 100 mM) a las cavidades, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5 %, antes de medirse las RFU en una lectora de placas por fluorescencia (ex. 540 nm., em. 590 nm.).

En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Para la contradetección sistemática se llevó a cabo el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

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

En una placa de 384 cavidades se rociaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µl de un medio para el cultivo de células (RPMI-1640 libre de fenol rojo, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y 50 µg/ml de gentamicina) que contenía 20.000 células por depresión de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Se colocaron las células en una incubadora a 37°C y bajo CO_2 al 5 %. Después de 24 horas, se añadieron 10 µl de solución Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0.5 mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y amortiguador de fosfato 100 mM) a las cavidades, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5 %,

antes de medirse las RFU en una lectora de placas por fluorescencia (ex. 540 nm., em. 590 nm.).

En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Para la contradetección sistemática se llevó a cabo el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

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

En una placa de 384 cavidades se rociaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µl de un medio para el cultivo de células (RPMI-1640 libre de fenol rojo, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y 50 µg/ml de gentamicina) que contenía 20.000 células por depresión de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Se colocaron las células en una incubadora a 37°C y bajo CO_2 al 5 %. Después de 24 horas se añadieron 10 µl de solución Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0.5 mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y amortiguador de fosfato 100 mM) a las cavidades, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5 %, antes de medirse las RFU (Relative Fluorescence Units, Unidades Relativas de Fluorescencia) en una lectora de placas por fluorescencia (ex. 540 nm., em. 590 nm.).

En este ensayo, se determinó el efecto inhibidor de

diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Para la contradetección sistemática se llevó a cabo el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murino

Ba/F3-Flt3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 cavidades se rociaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µl de un medio para el cultivo de células (RPMI-1640 libre de fenol rojo, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y 50 µg/ml de gentamicina) que contenía 20.000 células por depresión de células transfectadas con Ba/F3-Flt3. Se colocaron las células en una incubadora a 37°C y bajo CO_2 al 5 %. Después de 24 horas se añadieron 10 µl de solución Alamar Blue ($K_3Fe(CN)_6$ 0.5 mM, $K_4Fe(CN)_6$ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y amortiguador de fosfato 100 mM) a las cavidades, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5 %, antes de medirse las RFU (Relative Fluorescence Units, Unidades Relativas de Fluorescencia) en una lectora de placas por fluorescencia (ex. 540 nm., em. 590 nm.).

En este ensayo se determinó el efecto inhibidor de diferentes concentraciones del compuesto (intervalo de 10 µM a 0.1 nM), y se lo utilizó para calcular un valor IC_{50} (M) y

pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Para la contradetección sistemática se llevó a cabo el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

En la Tabla A2 se proporcionan datos correspondientes a los compuestos de la invención utilizados en los ensayos arriba descritos.

Tabla A2

Co. No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
200	8.53	8.11	8.73	7.92	7.05	6.41	<5	6.61	<5	5.79	<5	5.2	<5
11	8.36	7.91	8.66	7.76	7.43	6.3	<5	6.43	<5	6.06	<5	5.71	<5
202	8.11 8.18	7.71 7.9	~8.33 8.45	7.61 7.6	6.58 6.72	5.95 6.15	<5 <5	6.1 5.93	<5 <5	5.14 5.18	<5 <5	<5 <5	<5 <5
17	7.93	7.48	8.15	7.13	6.39	5.95	<5	5.67	<5	<5	<5	<5	<5
203	7.26	7.19	7.75	6.73	6.17	5.49	<5	5.54	<5	<5	<5	<5	<5
204	8.27	7.93	8.47	7.55	6.79	6.53	<5	6.64	<5	5.35	<5	<5	<5
205	8.85	8.46	9	8.55	7.07	6.42	<5	7.09	<5	5.52	<5	5.24	<5
206	8.15	7.91	8.52	7.46	6.67	5.79	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
207	8.86	8.32	8.64	7.45	7.18	5.59	<5	~5.56	~5.24	<5	<5	<5	<5
56	8.35 8.37	8.19 8.09	8.68 8.55	7.55 7.57	6.92 6.97	6.12 6.28	<5 <5	5.72 5.9	<5 <5	<5 5.06	<5 <5	<5 <5	<5 <5
208	7.35	7.21	7.26	6.8	5.82	5.73	<5	5.66	<5	<5	<5	<5	<5

209	5.92	~6.07	6.22	5.29	6.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
210	8.37	8.03	8.45	7.75	6.75	6.7	<5	6.53	<5	5.26	<5	<5	<5
211	8.29	7.88	8.13	7.39	6.7	6.44	<5	6.01	<5	5.26	<5	<5	<5
1	8.59 8.64	8.5 8.41	9.05 8.95	8.25 8.27	7.07 7.1	7.04 6.56	<5 <5	6.89 6.86	<5 <5	6.03 5.6	<5 <5	<5 5.09	<5 <5
212	8.43	8.15	8.86	7.83	6.92	6.36	<5	5.98	<5	~5.02	<5	<5	<5
213	8.33	8.09	8.55	7.74	6.65	6.45	<5	6.06	<5	<5	<5	<5	<5
214	7.16	7	7.39	6.33	5.74	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
216	8.86	8.28	8.58	7.66	6.79	5.69	<5	6.05	~5.02	~5.06	~5.09	~5.26	~5.2
22	5.99	6.07	6.12	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	8.99	8.42	9.01	7.84	7.37	5.8	~5.19	6.15	~5.27	~5.27	~5.26	~5.27	~5.08
122	8.77	8.49	9.1	8.21	7.12	6.36	<5	6.87	<5	5.47	<5	<5	<5
58	6.17	6.39	6.78	<6	<6	<5	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5
3	8.71 8.77	8.63 8.49	9.03 8.97	8.29 8.25	7.75 7.39	7.24	<5	7.1	<5	5.91	<5	5.22	<5
218	8.42	~8.05	8.29	7.63	6.62	6.71	<5	6.61	<5	<5	<5	<5	<5
219	6.95	6.92	7.23	6.12	<6	5.05	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
220	7.27	7.01	7.53	6.59	6.48	5.44	<5	5.34	<5	<5	<5	<5	<5
221	6.63	6.62	7.08	<6	6.97	<5	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5
223	8.74	8.44	9.04	8.37	6.95	6.73	<5	7	<5	5.3	<5	<5	<5
224	7.84	7.83	8.2	7.51	7.19	5.64	<5	5.6	<5	5.37	<5	5.23	<5

62	8.9	8.45	9.06	7.92	7.55	5.88	~5.25	6.06	~5.25	~5.27	~5.27	~5.27	~5.26
23	8.73	8.54	9.15	8.35	6.91	7.02	<5	6.74	<5	5.28	<5	<5	<5
226	8.16	8.07	8.69	7.52	6.46	6	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
8	8.84	8.48	8.61	7.98	7.15	5.96	<5	7.12	<5	<5	<5	<5	<5
	8.84	8.82	8.49	7.95	7.55	6.07	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
84	8.76	8.55	8.75	8.1	7.43	6.57	<5	6.92	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.67	8.8	8.73	8.03	7.56	7.29	<5	7.16	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.76	8.61	8.71	8.12	7.44	6.75	<5	6.82	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.66	8.71	8.73	7.95	7.43	6.47	<5	7.06	<5	5.75	<5	<5	<5
	8.74	8.48	8.62	7.8	7.3	6.58	<5	7.15	<5	5.57	<5	<5	<5
	8.92	8.47	8.69	7.88	7.08	6.1	<5	7.03	<5	5	<5	<5	<5
	8.96	8.56	8.74	8.06	7.46	6.08	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
	8.78	8.4	8.66	7.97	7.52	5.94	<5	7.11	<5	<5	<5	<5	<5
	8.81	8.64	8.64	7.98	7.27	6.87	<5	7.29	<5	5.73	<5	<5	<5
227	8.27	8.03	8.6	7.8	6.78	5.76	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
65	8.51	8.19	8.35	7.49	6.46	6	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
229	8.53	8.14	8.95	7.64	6.68	5.75	<5	6.39	<5	<5	<5	<5	<5
73	8.73	8.53	8.64	7.46	7.31	6.09	~5.07	6	~5.25	~5.23	~5.24	~5.25	<5
231	8.16	8.29	8.45	7.38	7	5.71	<5	6.23	<5	~5.08	<5	<5	<5
59	7.76	7.95	8.07	6.99	6.59	6.34	<5	6.55	<5	<5	<5	<5	<5
52	8.04	7.82	8.21	7.28	6.91	5.7	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	<5
232	<6	<6	6.17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

699

6-71

64	7.67	7.39	7.29	7.09	<6	6.17	<5	5.75	<5	<5	<5	<6	<5
233	8.76	8.57	8.93	8.13	7.27	6.66	<5	6.97	<5	5.59	<5	<5	<5
19	8.09	8.01	8.17	6.93	6.86	5.2	<5	~5.68	~5.23	<5	<5	~5.18	<5
130	8.32	8.19	8.54	7.37	7.69	6.16	~5.25	6.06	~5.33	~5.62	~5.3	~5.28	~5.26
235	8.78	8.53	8.68	7.42	7.26	5.72	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
69	7.72	7.33	7.93	6.95	6.16	5.99	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
	7.72	7.43	7.77	7.02	6.05	5.55	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
237	6.84	6.99	7.35	6.5	6.14	~5.16	<5	~5.17	<5	<5	<5	<5	<5
238	9.01	8.57	8.88	7.76	7.54	6.2	<5	6.89	<5	5.32	<5	<5	<5
66	6.54	6.96	7.22	6.18	<6	<5	<5	~5.04	<5	<5	<5	<5	<5
2	~8.64	8.48	9.02	8.03	6.86	6.51	<5	7.04	<5	5.41	<5	<5	<5
	8.56	8.33	8.79	7.97	7.34	7.1	<5	7.05	<5	5.49	<5	<5	<5
113	8.35	8.18	8.71	7.8	6.69	6.71	<5	6.95	<5	5.45	<5	<5	<5
68	5.86	5.99	~6.06	<5	5.91	<5	<5	~5.11	~5.15	<5	<5	5.21	<5
239	~8.66	8.5	8.76	7.33	7.14	5.94	<5	5.91	~5.28	5.25	~5.21	~5.26	~5.25
240	8.7	8.26	8.75	7.17	7.01	6.08	<5	5.71	~5.26	~5.14	~5.26	~5.26	<5
241	9.12	8.86	9.05	8.51	7.74	8.02	<5	8.03	~5.06	6.69	<5	~5.09	<5
	9.43	8.78	8.73	8.59	7.61	7.97	<5	8.01	~5.08	6.65	<5	~5.14	<5
55	8.72	8.52	8.75	7.24	7.12	6.1	~5.16	5.95	~5.27	~5.24	~5.25	~5.26	~5.2
242	8.62	8.61	8.9	8.01	7.44	6.96	<5	7	<5	5.77	<5	<5	<5
243	8.66	8.36	8.89	7.61	7.04	6.01	<5	6.01	~5.25	~5.02	~5.2	~5.21	~5.19

670

672

244	8.27	8.29	8.49	7	6.76	5.84	<5	5.77	~5.25	~5.05	~5.08	~5.24	<5
245	8.2	8.02	8.37	6.71	6.87	6.91	<5	6.82	<5	5.94	<5	<5	<5
246	8.22	8.09	8.65	7.28	6.47	5.69	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
24	7.88	7.94	8.52	7.32	6.82	5.97	<5	5.86	<5	~5.01	<5	<5	<5
249	8.45	8.31	8.65	7.09	7.36	6.55	<5	6.56	<5	5.64	<5	<5	<5
250	8.35	8.08	8.59	7.37	6.49	5.73	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
251	7.73	7.73	7.93	6.12	6.34	5.31	<5	~5.29	~5.26	~5.12	~5.23	~5.26	~5.37
21	8.75	8.48	9.07	8.07	6.79	6.75	<5	6.8	<5	5.56	<5	<5	<5
72	8.8	~8.5	8.91	7.33	7.22	6.1	~5.05	6.03	~5.29	~5.28	~5.26	~5.27	~5.19
253	8.54	8.33	8.74	7.6	6.78	5.92	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
254	8.41	8.19	8.52	7.52	6.35	6.13	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
74	7.78	7.9	8	7.07	<6	6.14	<5	6.42	<5	<5	<5	<5	<5
70a	8.57	8.52	8.23	7.58	7.23	6.91	<5	7.13	<5	5.77	<5	<5	<5
256	9.21	8.54	8.88	8.31	7.28	7	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
26	8.76	8.47	8.9	8.11	7.14	6.85	<5	6.76	<5	5.64	<5	5.22	<5
257	7.96	7.58	7.9	7.59	6.49	6.46	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
75	8.73	8.42	8.87	8.12	7.15	7.05	<5	6.9	<5	5.7	<5	<5	<5
	8.5	8.42	8.79	8.1	6.77	6.69	<5	7.11	<5	5.5	<5	<5	<5
7	8.3	8.17	8.57	7.92	6.66	6.36	<5	6.58	<5	5.26	<5	<5	<5
259	8.81	8.63	9.1	8.4	7.28	7.24	<5	7.17	<5	5.45	<5	<5	<5
260	8.79	8.51	8.9	8.18	7.47	7.2	<5	6.88	<5	5.58	<5	<5	<5

671

643

27	6.13	6.56	6.3	<6	6.4	5.67	<5	<5	<5	6.17	<5	5.32	<5
78	8.13	7.93	8.4	7.42	6.77	6.19	<5	6.12	<5	5.24	<5	<5	<5
	8.22	8.11	8.36	7.45	6.96	6.63	<5	6.46	<5	~5.68	<5	<5	<5
	8.1	8.03	8.43	7.52	6.68	6.26	<5	6.26	<5	5.38	<5	<5	<5
261	8.71	8.5	8.39	8.14	7.38	5.96	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
262	9.29		9.35	8.91	7.86	7.74	<5	7.87	<5	6.75	<5	<5	<5
25	9.11	8.64	8.43	7.92	7.04	7.36	<5	7.22	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.78	8.61	8.52	7.78	7.11	7.35	<5	7.36	<5	5.86	<5	<5	<5
263	8.75	8.52	8.75	8.14	7.39	6.72	<5	6.75	<5	5.54	<5	<5	<5
264	8.97	8.75	8.45	8.09	7.78	7.47	<5	7.58	<5	6.12	<5	<5	<5
265	8.79	8.59	8.44	8.04	7.05	6.51	<5	6.65	<5	5.24	<5	<5	<5
266	8.76	8.62	8.33	7.97	7.37	5.79	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
76	8.46	8.19	8.43	7.65	7.05	7.18	5	6.92	<5	6.08	5.02	5.09	<5
267	7.83	7.7	8	7.43	6.2	5.69	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
268	9.43	8.74	9.14	9.05¶	7.96	7.74	<5	8.09	<5	6.69	<5	<5	<5
	9.25	8.75	9.41	8.78	7.96	7.86	<5	7.89	<5	6.69	<5	<5	<5
269	6.28	6.44	6.51	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
271	8.14	7.87	8.58	7.61	6.75	6.14	<5	6.19	<5	~5.06	<5	<5	<5
272	9.02	8.75	8.82	8.37	7.6	7.36	<5	7.77	<5	6.24	<5	~5.18	<5
273	7.11	7.09	6.71	<6	6.29	5.73	<5	5.68	<5	5.29	<5	<5	<5
274	6.1	6.27	6.65	<6	~6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

672

669

121	8.12	7.86	8.2	7.02	6.63	6.14	<5	~6.06	<5	5.55	<5	5.35	<5
4	9.01	8.35	8.42	8.21	7.32	7.23	<5	7.31	<5	5.48	<5	~5.05	<5
	8.77	8.81	8.49	8.18	7.43	7.08	<5	7.82	<5	6.05	<5	<5	<5
	8.73	8.76	8.5	8.23	7.46	7.72	<5	7.86	<5	6.11	<5	5	<5
	8.96	8.73	8.57	8.31	7.46	7.6	<5	8.05	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.92	8.67	8.44	8.25	7.33	8.07	<5	8.07	<5	6.48	<5	<5	<5
	9.09	8.58	8.6	8.29	7.45	7.61	<5	8.13	<5	6.04	<5	<5	<5
	9.01	8.64	8.56	8.33	7.5	7.61	<5	7.98	~5.12	6	<5	<5	<5
	8.99	8.56	8.6	8.18	7.58	7.89	<5	7.8	<5	6.24	<5	<5	<5
276	8.6	8.46	8.93	8.17	7.23	6.99	<5	~7.17	<5	5.65	<5	<5	<5
28	8.62	8.47	8.83	8.09	7.35	7.15	<5	7.14	<5	5.58	<5	<5	<5
37	8.04	7.99	8.62	7.59	7.14	5.88	~5.07	5.82	<5	~5.1	<5	<5	<5
278	8.46	8.34	8.44	7.66	7.18	5.92	<5	7.09	<5	<5	<5	<5	<5
279	8.43	8.3	8.4	7.5	7.16	5.76	<5	7.04	<5	<5	<5	<5	<5
280	8.66	8.39	8.44	7.87	7.31	6.94	<5	7.49	<5	5.34	<5	<5	<5
281	8.41	8.36	8.18	7.59	7.14	7.33	<5	7.1	<5	5.94	<5	~5.15	<5
283	6.39	6.65	6.68	<6	6.31	5.23	<5	~5.21	<5	~5.18	<5	<5	<5
79/79a	8.62	8.55	8.58	7.82	6.91	7.29	<5	7.58	<5	5.8	<5	<5	<5
602	8.06	8.14	8.13	7.51	7	6.57	<5	6.6	<5	5.28	<5	<5	<5
81	8.21	8.16	8.84	7.48	7.02	6.61	<5	6.43	<5	5.24	<5	<5	<5
80	8.33	8.13	8.72	7.59	6.86	6.69	<5	6.59	<5	5.31	<5	<5	<5

284	9.07	8.8	8.68	8.4	7.39	7.69	<5	7.82	~5.08	5.72	<5	<5	<5
	9.26	8.8	8.8	8.33	7.73	7.56	<5	7.77	~5.01	6.17	<5	~5.1	<5
286	8.75	8.49	8.56	8.14	7.68	7.24	<5	7.32	5.03	5.86	<5	<5	<5
287	8.33	8.3	8.63	7.8	7.69	6.38	<5	6.75	<5	<5	<5	<5	<5
29	~6.1	6.1	6.32	<6	~5.96	<5	<5	5.24	5.28	<5	<5	5.22	<5
288	7.65	~7.77	7.73	7.04	6.76	5.15	<5	6.58	<5	<5	<5	<5	<5
291	8.87	8.71	8.77	8.39	7.97	7.72	<5	7.79	<5	6.65	<5	<5	<5
293	7.01	6.99	7.49	6.49	6.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
294	8.67	8.4	8.64	7.69	7.28	5.78	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
	8.62	8.6	8.52	7.75	7.07	6.24	<5	6.94	<5	5.4	<5	<5	<5
16	7.81	7.78	8.34	7.39	6.53	6.17	<5	5.78	<5	<5	<5	<5	<5
20	8.25	8.31	8.84	7.85	7.16	6.07	<5	6.06	<5	~5	<5	<5	<5
295	8.86	8.61	8.75	8.14	7.6	7.97	<5	7.79	<5	6.32	<5	<5	<5
296	8.61	8.53	8.46	8	6.87	7.47	<5	7.65	<5	5.96	<5	<5	<5
54	6.16	6.07	6.11	<6	~6.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
297	8.19	8.35	8.5	7.66	7.24	5.35	<5	5.56	<5	<5	<5	<5	<5
298	8.42	8.45	8.18	7.65	6.72	6.71	<5	6.37	<5	5.21	<5	<5	<5
299	8.06	8.23	8.48	7.72	7.31	6.81	<5	6.88	<5	5.74	<5	<5	<5
49	8.93	8.34	9.19	8.33	7.53	7.13	<5	7.06	<5	5.58	<5	5.43	<5
93	8.95	8.66	8.86	8.23	7.65	6.98	<5	6.97	<5	5.81	<5	<5	<5
	8.85	8.46	8.64	8.04	7.58	6.8	<5	6.42	<5	5.47	<5	~5.01	<5

302	8.97	8.72	8.68	8.28	7.59	7.93	<5	7.91	<5	6.64	<5	<5	<5
303	8.43	8.48	8.33	7.66	7.92	6.73	<5	6.7	~5.01	6.43	<5	<5	<5
304	8.15	7.82	8.13	7.33	7.13	5.74	<5	7.08	<5	<5	<5	<5	<5
305						6.38	<5	6.67	<5	5.07	<5	<5	<5
61						5.83	~5.19	~5.67	~5.28	~5.15	~5.25	5.12	~5.12
306						5.74	<5	5.64	<5	<5	<5	<5	<5
307						5.74	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5
308						6.1	<5	6.87	<5	<5	<5	6.84	<5
311						6.38	<5	6.45	<5	5.38	<5	<5	<5
312						5.76	<5	5.86	<5	<5	<5	<5	<5
313	8.67	8.53	9.01	8.27	7.08	6.98 6.56	<5 <5	7.1 7.09	<5 <5	5.65 5.56	<5 <5	<5 5.09	<5 <5
314						5.92	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
30						6.71	<5	6.32	<5	5.42	<5	5.21	<5
38	8.69	8.21	8.55	7.78	7.06	5.93	<5	6.5	<5	5.14	<5	<5	<5
315						6.6	<5	6.07	<5	5.34	<5	<5	<5
48						7.43	<5	7.53	<5	6.45	<5	<5	<5
316						7.44	<5	7.48	<5	6.35	<5	<5	<5
321	8.85	8.7	8.68	7.99	7.72	6.6	<5	6.92	<5	5.81	<5	<5	<5
57	7.97	7.84	8.42	7.35	6.54	5.92	<5	6.31	<5	<5	<5	<5	<5
323	6.58	6.78	6.84	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

675

85	7.78	7.84	8.18	7.04	6.59	5.56	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
324	8.81	8.65	8.5	7.9	7	7.12	<5	7.46	<5	5.63	<5	<5	<5
325	7.57	7.7	7.3	6.51	6.12	5.79	<5	6.26	<5	<5	<5	<5	<5
86	8.39	8.13	8.58	7.85	7.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
326	8.04	8.05	8.48	7.46	6.79	6.18	<5	6.39	<5	5.12	<5	<5	<5
83	8.47	8.45	7.97	7.35	6.98	6.68	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
327	6.88	7.11	7.52	6.51	6.16	<5	<5	5	<5	<5	<5	<5	<5
328	9.14	8.71	8.78	8.29	7.7	6.94	<5	7.13	5.11	5.76	<5	~5.12	<5
330	8.85	8.65	8.51	7.75	7.47	6.49	<5	6.7	~5.08	~5.56	~5.08	~5.19	<5
332	8.82	8.67	8.52	7.85	7.33	7.27	<5	7.57	<5	6.04	<5	<5	<5
333	8.47	8.39	8.42	7.86	7.15	5.68	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
334	7.37	7.2	7.29	6.61	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
335	9.06	8.84	9.23	8.68	7.67	7.13	<5	7.6	<5	6.09	<5	<5	<5
336	8.51	8.5	8.7	7.88	6.86	6.36	<5	6.85	<5	5.37	<5	<5	<5
338	9.21	~8.93	8.89	8.16	7.43	6.52	<5	7.12	<5	5.53	<5	<5	<5
339	8.24	8.19	8.04	7.16	7.17	5.92	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
32	6.56	6.4	6.61	<6	<6	<5	<5	5.37	<5	<5	<5	<5	<5
131	7.94	8.01	8.47	7.35	6.71	6.1	<5	6.31	<5	5.07	<5	<5	<5
340	8.05	8.05	8.39	7.3	6.6	6.54	<5	7.26	<5	5.22	<5	<5	<5
342	8.91	8.6	8.43	7.93	7.26	7.31	<5	7.59	<5	5.83	<5	<5	<5
343	8.55	8.47	8.42	7.6	7.02	6.52	<5	6.56	<5	5.28	<5	<5	<5

344	8.68	8.47	8.18	7.35	7.24	6.9	<5	7.22	<5	5.95	<5	6.12	<5
31	9.01	8.51	9.21	8.42	7.24	6.85	<5	7.41	<5	5.71	<5	5.32	<5
	8.86	8.61	9.06	8.51	7.34	6.96	<5	7.29	<5	5.87	<5	5.53	<5
345	8.38	8.41	8.73	7.63	7.06	5.82	<5	6.32	~5.02	~5.01	<5	~5.01	<5
346	~6.64	6.55	6.45	6.59	<6	5.17	<5	5.68	<5	<5	<5	<5	<5
347	8.85	8.67	8.64	8.24	7.2	7.46	<5	7.99	<5	6.09	<5	~5.12	<5
348	8.07	7.91	8.04	7.37	6.61	6.21	<5	6.61	<5	5.21	<5	<5	<5
351	8.34	8.29	7.8	6.98	7.04	5.93	<5	6.59	<5	~5.38	<5	<5	<5
89	8.43	8.35	8.52	7.6	7.01	6.33	<5	6.82	<5	5.31	<5	<5	<5
352	8.98	8.54	8.64	8.29	7.37	7.5	<5	7.89	<5	5.89	<5	<5	<5
87	9.01	8.73	8.88	8.46	7.62	7.51	<5	7.89	<5	6.39	<5	5.07	<5
353	7.68	7.73	8.07	7.06	6.33	5.64	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
354	8.51	8.08	8.43	7.7	6.57	6.2	<5.52	6.68	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52
355	7.49	7.21	7.19	6.21	6.23	5.19	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
356	~8.07	8.06	8.23	7.49	6.83	6.2	<5	6.56	<5	5.22	<5	<5	<5
53	6.45	6.47	6.38	~6.15	6.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	7.91	7.71	8.25	7.47	6.59	<5	<5	~5.27	<5	<5	<5	<5	<5
18	7.3	6.9	6.98	6.58	6.64	5.44	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
357	8.74	8.37	8.38	7.7	7.11	6.91	<5	7.38	<5	5.69	<5	<5	<5
358	6.83	7.01	6.97	6.64	<6	<5	<5	5.12	<5	<5	<5	<5	<5
359	7.65	7.57	7.66	7.12	6.14	5.69	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5

617

694

386						~5.56	<5	5.79	~5.11	<5	5.05	<5	<5
387						5.25	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
389						6.67	<5	6.98	<5	5.23	<5	<5	<5
390						7.17	<5	7.25	<5	5.62	<5	<5	<5
391						5.8	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
392	7.91	7.77	8.19	7.14	6.9	5.95	<5	6.05	<5	5.34	<5	5.37	<5
395	9.35	8.81	8.87	8.72	8.08	7.78	<5	7.88	<5	6.75	<5	<5	<5
94	8.76	8.29	9.05	8.2	7.1	6.41	<5	6.74	<5	5.31	<5	<5	<5
	8.47	8.47	8.85	8.19	7.07	6.9	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
396	8.66	8.45	8.23	8.05	7.59	7.78	<5	8.02	~5.16	6.62	<5	5.08	<5
397	8.43	8.36	8.96	7.98	6.87	6.75	<5	~7.07	<5	5.26	<5	<5	<5
398	8.85	8.59	8.67	8	7.75	6.44	<5	6.54	~5.25	5.95	<5	~5.16	<5
399	8.58	8.37	9.05	8.24	7.08	6.59	<5.52	6.87	<5	5.65	<5	5.1	<5
400	8.55	8.46	9.01	8.15	7.14	6.55	<5	6.5	<5	5.67	<5	5.1	<5
401	7.75	7.78	8.31	7.14	6.76	5.75	<5	5.93	<5	5.33	<5	<5	<5
405	7.2	6.89	7.08	6.59	<6	5.62	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
407	7.21	6.84	7.25	6.35	6.11	<5	<5	~5.08	<5	<5	<5	<5	<5
408	6.41	6.74	6.49	<6	~6	<6	<5	6.38	<5	<5	<5	<5	<5
409	8.84	8.55	8.58	8.11	6.57	6.82	<5	6.78	<5	5.47	<5	<5	<5
411	6.62	6.75	6.75	6	6.13	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
412	8.14	8.36	8.1	7.42	6.93	6.35	<5	6.03	<5	5.31	<5	<5	<5

360	7.87	7.67	7.89	6.9	6.16	5.5	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5
361	7.47	7.42	7.27	6.15	6.1	5.67	<5	6.05	<5	5.17	<5	5.25	<5
362	8.62	8.26	8.32	7.78	7.09	6.6	<5	7.17	<5	5.54	<5	<5	<5
363	8.92	8.71	8.95	8.36	7.51	6.52	<5	6.7	<5	5.28	<5	<5	<5
	9	8.75	8.84	8.35	7.33	5.8	<5	6.57	<5	5.07	<5	<5	<5
364	8.41	8.19	8.23	7.59	7.69	5.94	<5	6.45	<5	5.8	<5	<5	<5
365	8.64	8.41	8.57	7.97	7.52	6.29	<5	6.94	<5	5.74	<5	<5	<5
366	8.94	8.6	8.62	8.18	7.31	7.23	<5	7.92	<5	5.95	<5	<5	<5
367	9.26	8.86	8.94	8.54	7.47	7.17	<5	7.63	<5	6.02	<5	<5	<5
300	8.15	7.99	8.38	7.9	7.01	>8	<5	>8	<5	5.29	<5	5.09	<5
	8.14	8.46	8.41	7.87	7.2	7.9	5.28	8.18	~5.12	5.56	5.1	5.33	5.17
	8.35	8.41	8.59	7.84	7.02	6.92	<5	7.81	<5	5.21	<5	5.11	<5
368	~8.96	8.7	8.81	8.09	7.23	5.93	<5	6.41	<5	5.14	<5	<5	<5
369	7.76	7.93	7.5	6.73	7.63	5.2	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
370	8.68	8.57	8.61	8	6.86	5.95	<5	6.51	<5	<5	<5	<5	<5
371	8.8	8.68	8.42	8.17	7.24	6.04	~5.03	6.64	~5.17	5.58	5.13	~5.22	~5.13
92	9.09	8.57	8.99	8.74	7.64	6.65	<5	7.72	<5	5.79	<5	<5	<5
	8.96	8.6	8.97	8.73	7.81	7.39	<5	7.55	<5	6.16	<5	<5	<5
	9.04	8.45	8.99	8.58	7.65	7.74	<5	7.83	<5	6.23	<5	<5	<5
373	7.96	7.97	7.97	7.26	6.62	5.63	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
374						6.55	<5	6.96	<5	5.15	<5	<5	<5

679

681

375	8.63	8.59	9.06	8.19	6.99	6.88	<5	7.36	<5	5.3	<5	<5	<5
						7.13	<5	7.17	<5	5.84	<5	<5	<5
376						6.92	<5	7.32	<5	5.91	<5	5.04	<5
377						6.26	<5	6.75	<5	5.41	<5	<5	<5
378	8.46	8.41	8.19	7.66	6.86	7.18	<5	7.37	<5	5.43	<5	<5	<5
						7.43	<5	7.57	<5	5.83	<5	<5	<5
379	8.23	8.52	8.25	7.51	7.22	6.13	<5	6.49	~5.19	5.14	<5	<5	<5
						6.48	<5	6.59	5.1	~5.49	~5.08	~5.16	<5
380						6.69	<5	6.85	<5	5.32	<5	<5	<5
381						6.81	<5	7.14	<5	5.59	<5	<5	<5
382	8.96	8.69	8.67	8.05	6.93	7.29	<5	7.63	~5.05	5.56	<5	<5	<5
						7.5	<5	7.69	<5	5.79	<5	<5	<5
132	8.12	8.54	8.43	7.73	7.46	6.26	<5	6.75	<5	5.4	<5	<5	<5
						6.84	<5	6.65	<5	5.68	<5	<5	<5
108	9	8.86	8.74	8.19	7.5	7.67	<5	7.68	<5	6.15	<5	5.12	<5
						7.45	<5	7.59	<5	5.98	<5	<5	<5
384						7.21	<5	7.51	<5	5.51	<5	<5	<5
385						5.49	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
39						6.56	<5	6.8	<5	5.23	<5	<5	<5
40						6.25	<5	6.47	<5	5.19	<5	<5	<5
133	8.52	8.28	8.73	7.94	7.08	6.82	<5	7.06	<5	5.62	<5	<5	<5
						6.74	<5	7.12	<5	5.64	<5	<5	<5

413	8.74	8.5	8.37	8.17	7.76	7.79	<5	7.94	5.09	6.4	<5	5.11	<5
414	8.54	8.43	8.27	7.64	7.17	6.65	<5	6.57	~5.15	5.89	<5	~5.98	<5
422	8.72	8.42	8.74	8.12	7.49	6.67	<5	7.29	<5	5.84	<5	<5	<5
423	8.73	8.46	8.81	8.18	7.42	7.4	<5	7.65	<5	6.07	<5	~5.07	<5
426	6.94	6.8	6.69	<6	<6	5.43	<5	5.59	<5	<5	<5	~5.05	<5
428	8.52	8.46	8.38	7.17	7.73	5.99	<5	5.8	<5	5.25	<5	<5	<5
34	8.7	8.4	8.54	7.93	7.04	5.88	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
430	8.15	8	8.32	7.7	7.26	6.13	<5	6.26	<5	5.25	<5	<5	<5
125	8.49	8.31	8.5	7.84	6.87	6.38	<5	6.38	<5	5.49	<5	<5	<5
431	7.9	7.83	8.01	7.49	6.78	5.8	<5	6.17	<5	~5.13	<5	<5	<5
432	8.91	8.55	8.52	8.22	7.26	7.04	<5	7.32	<5	5.81	<5	<5	<5
433	7.94	7.78	7.99	7.51	7.18	5.67	<5	5.63	<5	5.24	<5	5.1	<5
434	8.66	8.4	8.94	8.33	7.07	6.49	<5	7.03	<5	5.49	<5	5.09	<5
435	8.9	8.73	8.71	8.15	6.9	6.66	<5	6.63	~5.19	5.51	<5	5.28	<5
5	8.14	7.89	8.12	7.6	6.87	~6.13	<5	5.49	<5	<5	<5	<5	<5
	8.12	7.96	8.2	7.82	7.01	6.32	<5	~6.61	<5	5.06	<5	<5	<5
	8.14	7.89	8.31	7.74	7.1	6.33	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
	8.04	8.3	8.54	7.81	6.92	6.45	<5	6.58	<5	5.43	<5	<5	<5
	8.02	8.2	8.66	7.67	6.96	6.08	<5	6.4	<5	5.32	<5	<5	<5
	8.1	8.26	8.59	7.6	7	6.22	<5	6.45	<5	5.37	<5	<5	<5
	7.91	7.94	8.08	7.58	6.66	5.87	<5	6.62	<5	5.23	<5	<5	<5
	8.22	8.26	8.45	7.81	6.86	6.24	<5	6.62	<5	5.29	<5	<5	<5

436	8.93	8.68	8.88	8.19	7.56	6.7	<5	6.72	<5	5.9	<5	<5	<5
95/95 a	8.77	8.55	8.77	8.52	7.68	6.83	<5	6.75	<5	5.97	<5	<5	<5
437	6.81	6.87	6.8	<6	<6	5.31	<5	5.35	<5	<5	~5.66	<5	<5
438	6.91	6.71	6.4	<6	<6	5.26	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
440	8.56	8.32	8.07	7.36	7.09	6.62	<5	6.57	~5.02	5.67	<5	5.93	<5
441	8.65	8.46	8.31	8.27	7.75	8.19	<5	8.39	~5.11	6.96	<5	5.1	<5
442	8.79	8.52	8.41	7.98	7.06	7.37	<5	7.37	<5	5.76	~5.61	<5	<5
443	9.06	8.64	8.54	8.32	7.33	7.53	<5	7.86	~5.13	5.89	<5	<5	<5
444	9.04	8.5	8.56	8.36	7.33	7.62	<5	7.85	~5.1	5.96	<5	<5	<5
445	8.58	8.32	8.8	8.22	6.76	6.53	<5	6.85	<5	5.46	<5	<5	<5
447	8.74	8.33	8.92	8.49	6.88	7.08	<5	7.57	<5	5.65	<5	<5	<5
448	8.8	8.41	8.64	7.96	7.31	6.38	<5	6.37	<5	5.57	<5	~5.11	<5
449	8.61	8.45	8.37	7.84	7.2	6.77	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
450	8.69	8.54	8.53	7.97	7.26	7.07	<5	7.21	<5	5.6	<5	<5	<5
452	8.54	8.19	7.9	7.81	7.44	7.81	<5	7.94	~5.16	6.4	<5	5.06	<5
453	7.98	7.74	8	6.88	6.64	5.68	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
134	8.72 8.63	8.47 8.55	8.31 8.45	8.08 8.21	6.98 6.98	7.66 7.79	<5 <5	7.69 7.95	<5 <5	5.39 5.76	<5 <5	<5 <5	<5 <5
454	8.77	8.43	8.67	8.17	7.35	6.74	<5	7.19	<5	5.83	<5	<5	<5
455	8.54	8.34	8.28	8.1	7.21	7.1	<5	7.22	<5	5.74	<5	<5	<5

456	8.74	8.47	8.5	8.05	7.13	6.44	<5	6.6	~5.22	5.69	<5	<5	<5
96	7.6	7.7	7.51	6.74	6.32	5.77	<5	5.9	~5.21	~5.06	<5	~5	<5
457	9.08	8.58	8.85	8.07	7.3	6.19	<5	6.31	~5.25	5.46	<5	~5.11	~5.05
458	8.44	8.31	8.55	7.89	6.97	6.79	<5	6.81	<5	5.28	<5	<5	<5
44/44a	8.1	7.98	7.84	7.51	6.51	6.06	<5	6.09	<5	5.04	<5	<5	<5
459	8.24	8.06	8.18	7.54	6.76	6.27	<5	6.84	<5	5.15	<5	<5	<5
460	7.76	8.04	8.17	6.94	7.05	6.7	<5	~6.69	<5	5.53	<5	<5	<5
463			8.54	7.65		7.42	<5			6.04	<5	<5	<5
464	8.58	8.65	8.57	8.4	7.88	6.86	<5	7.34	<5	5.71	<5	<5	<5
465	8.31	8.36	8.38	7.4	7.06	6.34	<5	6.73	~5.15	5.35	<5	<5	<5
467	9.05	8.69	8.77	8.33	7.43	7.76	<5	7.95	<5	5.77	<5	<5	<5
468	8.02	7.71	7.72	7.16	6.61	5.52	<5	5.61	<5	~5.04	<5	<5	<5
469	9.23	8.76	8.77	8.52	7.4	8.12	<5	8.08	<5	5.8	<5	<5	<5
470	8.75	8.56	8.55	7.83	7.1	6.6	<5	7.03	<5	5.38	<5	<5	<5
472	8.69	8.61	8.63	8.08	7.58	7.32	<5	7.62	<5	5.57	<5	<5	<5
474	8.39	8.48	8.37	7.75	7.9	5.8	~5.56	6.04	~5.5	~5.62	~5.29	~5.37	~5.38
135	9.11	8.75	8.86	8.47	7.74	7.79	<5	7.83	~5.11	5.82	<5	<5	<5
475	~7.88	7.83	8.35	7.24	6.85	6.08	<5	6.06	<5	5.09	<5	<5	<5
476	8.32	8.6	9.15	8.37	7.57	6.85	<5	7.02	<5	5.46	<5	5.53	<5
477	8.06	7.96	8.39	7.46	6.74	5.92	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5

478	7.91	7.97	8.06	7.01	7.02	5.44	<5	5.7	<5	5.04	<5	<5	<5
136	8.82	8.66	8.64	8.36	7.63	8.02	<5	8.06	~5.11	5.88	<5	~5.06	<5
480	8.9	8.64	8.68	8	7.57	6.7	~5.24	6.78	~5.36	5.89	~5.1	~5.3	~5.25
97	8.38	8.51	8.94	7.86	6.95	6.96	<5	7	<5	5.62	<5	5.06	<5
	8.13	8.19	8.75	7.9	6.94	6.38	<5	6.8	<5	5.12	<5	<5	<5
98	8.88	8.56	9.03	8.32	7.21	7.01	<5	7.25	<5	5.28	<5	<5	<5
	8.64	8.62	8.96	8.24	6.79	7.13	<5	7.59	<5	5.82	<5	<5	<5
481	8.64	8.49	9.07	8.42	6.92	6.89	<5	7.3	<5	5.27	<5	<5	<5
482	8.95	8.6	8.79	8	7.59	6.49	<5	6.45	<5	5.59	<5	<5	<5
483	8.82	8.74	8.88	8.32	7.69	6.41	<5	6.82	<5	5.68	<5	<5	<5
485	8.25	8.16	7.97	7.3	7.75	7.33	<5	7.39	<5	5.91	<5	5.13	<5
486	8.57	8.45	8.38	7.7	7.01	6.34	<5	6.71	<5	5.17	<5	<5	<5
487	8.35	8.36	8.29	7.62	7.48	6.35	<5	6.4	~5.25	~5.56	<5	~5.14	~5
488	7.99	8.12	8.02	7.26	6.73	6.11	<5	6.5	<5	5.32	<5	<5	<5
	7.92	7.88	8.01	7.41	6.65	5.7	<5	6.58	<5	5.13	<5	<5	<5
489	8.9	8.55	8.79	8.11	7.54	7.42	<5	7.9	<5	6.34	<5	~5.1	<5
490	8.62	8.65	8.5	7.88	6.9	7.02	<5	7.26	<5	5.78	<5	<5	<5
493	8.67	8.53	8.57	7.95	6.99	7.27	<5	7.35	<5	5.79	<5	5.25	<5
494	9.21	8.64	8.99	8.26	7.69	7.11	<5	7.22	<5	6	<5	~5.11	<5
495	8.17	8.35	8.24	7.58	6.93	6.7	<5	6.9	<5	5.47	<5	<5	<5
137	8.79	8.47	8.37	8.12	6.98	7.57	<5	7.74	<5	5.88	<5	<5	<5

119	7.8	7.89	7.64	6.92	6.13	5.71	<5	5.94	<5	<5	<5	<5	<5
498	8.33	8.3	8.42	6.85	7.05	6.73	<5	7.06	<5	5.65	<5	5.01	<5
99	9.07	8.72	9.09	8.95	7.02	7.54	<5	8.12	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.99	8.79	9.19	8.79	7.29	7.73	<5	8.11	<5	5.59	<5	<5	<5
138	8.5	8.32	8.56	7.06	7.34	6.92	<5	6.98	<5	6.16	<5	5.39	<5
	8.34	8.3	8.52	7.07	7.16	6.64	<5	7.11	<5	5.81	<5	5.11	<5
	8.53	8.5	8.6	7.13	7.49	6.95	~5.18	6.83	5.25	6.21	5.29	5.61	5.17
499	8.74	8.4	8.56	8.13	7.5	7.39	<5	7.7	<5	6.09	<5	~5.16	<5
500	8.73	8.55	8.58	7.36	7.66	7.06	<5	7.24	<5	6.29	<5	<5	<5
	8.71	8.15	8.62	7.53	7.71								
501	8.7	8.75	8.56	7.95	7.12	7.19	<5	7.08	<5	5.88	<5	<5	<5
502	8.76	8.75	8.62	8.06	7.2	7.44	<5	7.49	<5	5.96	<5	<5	<5
503	8.91	8.74	8.96	8.65	7.83	7.83	<5	7.9	<5	6.32	<5	<5	<5
139	8.18	8.28	8.39	7.87	6.86	7.02	<5	6.97	<5	5.29	<5	<5	<5
504	9.06	8.9	8.93	8.27	7.39	7.01	<5	6.62	<5	5.15	<5	<5	<5
	8.99	8.82	8.83	8.1	7.39	6.95	<5	6.71	<5	5.16	<5	<5	<5
140	8.22	8.33	8.5	8.07	7.12	6.42	<5	7.04	<5	5.5	<5	<5	<5
	8.59	8.68	8.71	8.16	7.48	6.82	<5	7.16	<5	5.53	<5	<5	<5
506	7.55	7.91	7.87	6.92	6.7	6.13	<5	6.27	<5	5.37	<5	<5	<5
507	8.1	8.22	8.22	7.32	6.66	6.51	<5	6.41	<5	5.22	<5	<5	<5
508	7.56	7.89	7.96	6.97	7.07	6.44	<5	6.19	<5	5.31	<5	<5	<5

509			8.57	8.43		>8	<5			7.05	<5	5.31	<5
510	8.25	8.34	8.1	7.34	6.89	6.95	<5	6.76	<5	5.53	<5	<5	<5
141	9.01	8.82	9.22	8.42	7.63	7.49	<5	7.58	<5	6.16	<5	<5	<5
	8.9	8.45	8.92	8.37	7.49	6.86	<5	6.99	<5	5.68	<5	<5	<5
511	8.08	8.13	8	7.55	7.46	7.71	<5	8.1	<5	6.94	<5	5.68	<5
512	8.6	8.62	8.52	7.88	7.13	7.72	<5	7.75	<5	5.73	<5	<5	<5
513	8.86	8.7	9.08	8.17	7.27	7.12	<5	7.15	<5	5.68	<5	<5	<5
514	8.31	8.56	8.45	7.81	7.51	6.91	<5	7	<5	5.94	<5	<5	<5
515	7.77	7.94	7.47	6.73	6.63	6.13	~5.24	6.34	5.29	~5.45	5.19	~5.33	~5.09
35	7.3	7.45	7.32	6.39	6.21	5.72	<5	5.64	<5	5.08	<5	5.41	<5
517	7.95	8.22	8.32	7.54	7.34	6.77	<5	7.01	<5	5.89	<5	<5	<5
518	8.37	8.55	8.2	7.43	7.2	7.02	<5	7.58	5.2	6.08	<5	5.25	<5
519	8.74	8.62	8.62	8.1	7.07	7.5	<5	7.3	<5	5.74	<5	<5	<5
102	8.53	8.47	8.52	7.78	7.24	7.07	<5	7.37	<5	5.93	<5	<5	<5
521	8.76	8.77	8.56	8.42	7.74	8.17	<5	8.19	<5	6.3	<5	5.01	<5
522	8.71	8.51	8.51	7.93	6.98	7.52	<5	7.58	<5	~6.02	<5	<5	<5
523	8.14	8.42	8.44	8.08	6.68	6.6	<5	6.84	<5	5.22	<5	<5	<5
142	8.36	8.39	8.53	7.97	6.75	6.7	<5	6.94	<5	5.48	<5	<5	<5
524	8.75	8.55	8.71	8.11	7.61	6.85	<5	7.2	<5	5.75	<5	<5	<5
525	8.03	8.43	8.49	7.72	6.64	6.73	<5	7.05	<5	5.54	<5	<5	<5
526	8.29	8.47	8.32	7.76	7.07	7.42	<5	7.48	<5	5.86	<5	<5	<5

527	8.18	8.26	8.42	7.77	7.69	6.32	<5	6.67	~5.01	5.94	~5.02	5.11	<5
143	8.01	8.21	7.95	7.3	7.03	6.66	<5	7.02	<5	5.75	<5	<5	<5
528	8.44	8.58	8.24	7.54	7.44	6.89	<5	7.18	<5	6.19	<5	<5	<5
529	8.64	8.52	8.47	8.06	7.35	7.27	<5	7.51	5.13	6.07	~5	5.12	<5
530	8.44	8.59	8.43	7.62	7.46	6.92	<5	7.34	5.21	6.34	<5	5.1	<5
10	8.21	8.12	8.21	7.96	6.43	6.97	<5	7.13	<5	<5	<5	<5	<5
531	8.57	8.67	8.65	7.97	7.34	7.36	<5	7.68	<5	6.24	<5	<5	<5
36	7.97	8.29	8.66	7.6	6.84	6.35	<5	6.59	<5	5.52	<5	5.13	<5
532	7.28	7.36	7.22	6.47	6.24	5.82	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
533	8.76	8.65	8.49	8.01	7.34	7.37	<5	7.63	<5	6.31	<5	<5	<5
534	8.63	8.66	8.46	7.92	7.1	7.41	<5	7.74	<5	6.16	<5	<5	<5
535	8.81	8.7	8.4	8.18	7.43	7.48	<5	7.99	5.15	6.35	<5	<5	<5
536	7.03	7.33	7.7	6.76	<6	5.66	<5	5.85	<5	<5	<5	<5	<5
537	8.16	8.14	7.93	7.23	6.95	6.2	<5	6.18	<5	5.33	<5	5.12	<5
538	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
144	7.92	8.31	8.41	7.52	7	6.45	<5	6.58	<5	5.34	<5	<5	<5
539	7.76	8.1	7.79	7.15	6.35	6.5	<5	6.65	<5	5.35	<5	<5	<5
603	8.53	8.56	8.22	7.6	7.14	7.52	<5	7.51	<5	5.74	<5	<5	<5
540	8.32	8.28	8.35	7.57	6.68	7.24	<5	7.37	<5	5.5	<5	<5	<5
541	8.62	8.81	8.66	8.13	7.56	7.67	<5	7.83	<5	6.38	<5	<5	<5

669

542	8.52	8.5	8.59	8.24	7.14	6.67	<5	6.77	<5	5.11	<5	<5	<5
543	8.7	8.54	8.39	7.73	7.18	7.52	<5	7.62	<5	5.68	<5	<5	<5
544	8.14	8.11	7.71	7.08	6.71	6.66	<5	6.79	<5	5.37	<5	<5	<5
41	8.73	8.78	8.83	8.3	7.57	7.35	<5	7.36	<5	5.93	<5	<5	<5
33	8.73	8.75	8.51	8.17	7.47	7.88	<5	7.87	<5	6.02	<5	5.07	<5
43	8.55	8.62	8.24	7.6	7.16	6.94	~5.26	7.04	~5.34	5.65	~5.3	~5.42	~5.27
546	8.69	8.6	8.45	8.15	6.9	8.31	<5	8.09	<5	5.56	<5	<5	<5
547	7.48	7.62	7.86	6.89	6.58	6.13	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
548	8.53	8.71	8.39	8.13	7.18	7.86	<5	7.96	~5.14	5.89	~5.02	5.14	<5
551	8.33	8.51	8.6	7.72	7.63	6.88	<5	7.1	<5	5.95	<5	<5	<5
552	8.14	8.4	8.01	7.11	7.43	7.35	<5	7.07	<5	6.08	<5	5.09	<5
553	8.31	8.36	8.27	7.85	7.17	7.26	<5	7.2	<5	5.88	<5	<5	<5
554	8.14	8.32	8.22	7.89	7.2	7.14	<5	7.07	<5	6	~5.04	5.15	<5
556	7.88	8.15	8.01	7.38	6.93	6.23	<5	6.21	<5	5.16	<5	<5	<5
557	7.82	8.12	8.01	6.97	6.61	6.09	<5	6.22	<5	<5	<5	<5	<5
558	8.39	8.56	8.32	7.66	6.78	7.01	<5	6.99	~5.17	5.55	5.09	5.44	<5
103	8.7	8.73	8.75	8.06	7.47	7.37	<5	7.3	<5	5.95	<5	5.07	<5
559	8.6	8.61	8.39	7.71	6.44	7.3	<5	7.19	<5	5.58	<5	<5	<5
145	8.72	8.72	8.48	7.92	6.7	7.68	<5	7.67	<5	5.52	<5	<5	<5
561	7.5	7.9	8.05	7.03	6.52	6.2	<5	6.31	<5	5.18	<5	<5	<5
562	8.57	8.49	8.3	7.86	7.39	7.49	<5	~7.7	<5	5.9	<5	<5	<5

563	8	8.35	8.11	7.32	7.97	6.23	<5	6.28	<5	5.72	<5	5.09	<5
564	8.37	8.51	8.26	7.71	7.23	7.11	<5	6.91	<5	5.77	<5	<5	<5
565	8.1	8.28	8.47	7.58	6.95	6.44	<5	6.64	<5	5.24	<5	<5	<5
566	7	7.22	7.27	6.51	<6	5.83	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
567	7.18	7.23	7.32	6.82	6.17	6.1	<5	6.24	<5	<5	<5	<5	<5
568	8.57	8.65	8.9	7.91	7.11	6.85	<5	7.06	<5	5.52	<5	<5	<5
569	7.77	7.81	7.78	6.93	6.7	5.85	<5	6.05	<5	~5.09	<5	<5	<5
146	8.62	8.67	8.78	7.79	6.96	6.98	<5	7.01	<5	5.23	<5	<5	<5
110	8.25	8.19	8.2	7.66	7.39	7.46	<5	7.81	<5	6.09	<5	<5	<5
570	8.88	8.95	8.71	8.26	7.47	7.46	<5	7.81	~5.03	5.89	<5	5.18	<5
577	8.43	8.42	8.18	7.75	7.28	7.74	<5	7.74	<5	6.26	<5	<5	<5
578	8.76	8.9	8.6	8.22	7.53	8.03	<5	8.11	~5.04	6.51	<5	5.2	<5
581	~8.76	8.72	8.28	7.94	6.95	7.82	<5	7.94	<5	5.82	<5	~5.04	<5
582	7.49	7.68	7.72	7.08	6.57	5.5	<5	5.97	<5	<5	<5	<5	<5
583			7.97	7.22		7.2	<5			5.82	<5	<5	<5
584	7.85	8.08	8.05	7.4	6.57	6.68	<5	6.72	<5	<5	<5	<5	<5
585	8.32	8.36	8.15	7.21	7.4	6.74	<5	6.6	~5.1	6.05	<5	5.25	<5
586	8.54	8.67	8.65	7.94	7.2	7.75	<5	7.62	<5	5.69	<5	<5	<5
105	8.69	8.51	8.74	8.03	7.52	7.99	<5	7.78	<5	5.97	<5	<5	<5
147	7.99	8.2	8.28	7.45	6.9	6.68	<5	6.78	<5	~5.07	<5	<5	<5
588	8.01	7.95	8.04	6.63	7.02								

689

691

120	8.71	8.34	8.42	8.13	7.37	6.77	<5	6.93	<5	5.6	<5	<5	<5
589	7.76	7.91	7.99	6.61	6.72								
590	8.64	8.5	8.4	7.95	7.96								
592	8.78	8.68	8.49	8.01	6.87	7.1	<5	7.17	<5	5.71	<5	5.21	<5
593	8.56	8.55	9	8.49	6.87	6.99	<5	7.35	<5	5.49	<5	<5	<5
148	8.93	8.74	9.21	8.6	6.86	7.3	<5	>8	<5	5.49	<5	<5	<5
149	8.36	8.4	8.63	7.93	6.56	6.88	<5	7.26	<5	5.12	<5	<5	<5
100	8.74	8.21	8.43	7.67	6.6	6.28	<5	6.43	<5	<5	<5	<5	<5
101	8.12	7.69	8.05	7.34	6.44	6.59	<5	6.44	<5	~5.01	<5	<5	<5
14/14 a	8.76	8.3	8.75	8.25	7.16	6.93	<5	7.28	<5	5.37	<5	<5	<5
594	8.71	8.29	8.8	7.23	7.48	6.75	<5	~7.11	<5	5.53	<5	5.15	<5
595	8.15	7.55	7.66	7.03	6.52	5.28	<5	5.27	<5	<5	<5	<5	<5
604	9.12	8.47	8.51	8.34	7.65	~7.59	<5	~7.54	<5	6.06	<5	5.07	<5
608	8.33	8.12	8	7.35	6.99	6.7	<5	6.88	<5	5.07	<5	<5	<5
609	8.42	8.13	8.09	7.42	6.91	6.63	<5	6.6	<5	5.22	<5	5.06	5
610	8.68	8.21	8.29	7.68	7.25	6.92	<5	~7.13	<5	5.14	<5	<5	<5
611	8.47	8.12	8.29	7.83	6.57	6.63	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
697	8.66	8.37	8.4	7.89	7.26	7.26	<5	6.7	<5	5.82	<5	<5	<5
698	8.85	8.31	8.28	7.94	7.1	7.3	<5	~8.18	<5	5.95	<5	<5	<5
699	8.82	8.36	8.42	7.78	7.19	~7.43	<5	~7.54	<5	5.57	<5	~5	<5

690

692

700	9.01	8.47	8.52	8.15	~6	7.98	5.26	8.27	<5	<5	<5	5.25	<5
	8.57	8.09	8.32	7.99	6.5	7.79	5.25	~8.49	<5	<5	<5	5.4	<5
613	8.39	7.91	8.42	7.5	7.08	6.35	<5	~6.61	<5	5.13	<5	<5	<5
701	8.26	8	7.84	6.94	~6.23	6.81	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
702	8.1	7.94	8.28	7.49	6.96	6.01	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
703	8.32	8.03	8.61	8.25	7.07	6.98	<5	7.22	<5	5.12	<5	<5	<5
645	8.6	8.28	8.66	7.66	7.41	7.27	<5	~6.95	<5	5.83	<5	5.85	<5
704	8.38	8.07	8.59	7.88	7.24	6.26	<5	6.94	<5	5.28	<5	5.07	<5
15	8.15	7.92	8.28	7.41	6.87	6.36	<5	6.53	<5	<5	<5	<5	<5
615	8.83	8.56	8.66	7.98	7	7.56	<5	6.89	<5	5.25	<5	<5	<5
646	8.53	8.37	8.91	7.86	7.31	6.07	<5	~6.18	<5	5.18	<5	4.99	<5
648	9.01	8.69	9.31	8.43	7.27	7.34	<5	7.52	<5	5.64	<5	<5	<5
705	8.1	7.99	8.34	7.42	7.21	6	<5	6.58	<5	5.42	<5	5.24	<5
	8.24	7.92	8.05	7.71	6.86	6.4	<5	6.81	<5	5.27	<5	5.17	<5
	8.28	8.06	8.19	7.6	7.15	6.24	<5	6.76	<5	5.35	<5	5.25	<5
706	8.6	8.41	9.08	7.77	7.32	6.49	<5	6.79	<5	5.59	<5	5.11	<5
707	8.17	7.63	8.23	6.8	7.11	6.09	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
647	9.04	8.61	8.92	7.74	7.34	6.88	<5	7.04	<5	<5	<5	5.19	<5
708	8.11	7.85	7.94	7.47	6.65	5.92	<5	6.2	<5	4.99	<5	~5	<5
709	8.45	8.24	8.42	7.7	7.42	6.22	5.04	6.31	~5.02	5.28	<5	5.32	5.14
710	7.55	7.48	7.65	6.81	6.39	5.75	<5	6.08	<5	<5	<5	<5	<5

691

693

7011	8.79	8.43	9.02	8.27	7.41	7.24	<5	~7.38	<5	5.79	<5	5.13	<5
712	7.42	7.41	7.69	6.82	6.96	5.65	<5	5.95	<5	5.24	<5	<5	<5
616	9.11	8.24	8.14	7.68	7.39	7.22	<5	~6.99	<5	5.59	<5	5.04	<5
713	7.88	8.01	8.12	7.59	7.01	7.07	<5	6.69	<5	5.33	<5	<5	<5
619	8.49	8.3	7.91	7.5	7.03	7.23	~5.18	6.81	~5.28	5.41	~5.2	~5.35	~5.33
714	7.24	7.38	7.18	7.04	6.06	5.58	<5	~5.6	<5	<5	<5	<5	<5
690	7.98	8.01	7.97	7.53	6.34	7.9	5.02	~7.97	~5.02	<5	<5	5.15	<5
	8.37	7.89	8.24	7.73	6.2	7.49	5.26	~7.62	<5	5.13	5	5.24	5.01
716	8.22	8.14	7.82	7.27	7.01	6.97	<5	~6.57	<5	5.59	<5	5.36	<5
717	8.8	8.36	8.76	8.06	7.32	7.19	<5	~6.69	<5	5.56	<5	<5	<5
718	8.38	8.09	8.19	7.9	6.98	5.61	<5	5.46	<5	<5	<5	5.04	<5
719	6.36	6.36	6.6	6.27	6.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
721	6.88	6.99	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
722	7.96	7.92	7.54	7.35	6.72	5.62	~5.24	5.53	~5.24	5.19	5.21	5.31	~5.23
724	8.81	8.2	8.49	7.77	7.05	7.3	<5	~6.99	<5	5.92	<5	<5	<5
620	7.73	7.5	7.7	6.91	7.02	6.17	<5	6.46	<5	5.11	<5	<5	<5
725	8.72	8.18	8.73	7.75	7.13	7.29	<5	6.96	<5	5.73	<5	5.07	<5
727	8.8	8.33	8.29	8.12	7.04	7.44	5.21	6.91	~5.14	5.8	<5	~5.16	<5
728	8.58	8.42	8.49	7.81	7.22	6.87	<5	6.81	<5	5.53	<5	<5	<5
621	8.57	8.22	8.25	7.66	7.49	6.87	<5	7.02	<5	5.64	<5	<5	<5
729	8.8	8.04	8.01	7.8	7.5	7.68	5.17	7.13	~5.21	6.33	<5	5.33	5.14

692

694

730	9.12	8.53	9.11	8.79	7.47	7.52	5.03	6.99	<5	6.13	<5	<5	<5
731	8.08	7.8	8.03	7.64	6.85	7.28	5.15	7.26	5.14	5.21	5.04	5.24	5.12
732	8.84	8.38	8.92	8.16	6.77	6.9	<5	7.09	<5	5.14	<5	<5	<5
733	8.93	8.47	8.7	8.25	7.18	7.8	5.12	6.98	~5.15	5.92	<5	~5.11	<5
734	6.59	6.36	6.46	6.15	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
624	8.73	8.2	8.78	7.64	7.4								
735	8.56	8.18	8.92	7.77	7.23	6.6	5.52	6.59	<5	<5	<5	5.81	5.2
736	8.19	7.75	8.48	7.72	6.78	6.65	<5	6.4	<5	5.4	<5	5.31	<5
625	8.51	8.12	8.85	8.11	7.33	6.54	<5	6.45	<5	<5	<5	5.22	<5
737	8.7	~8.19	8.85	7.89	7.42	7.21	~5.01	6.72	~5.05	5.71	~5.02	5.45	<5
652	7.31	7.31	7.65	6.96	<6	7.1	<5	7.37	<5	<5	<5	<5	<5
	7.65	7.44	7.46	7.23	6.43	7	<5	~7.4	<5	<5	<5	<5	<5
	7.71	7.41	7.62	7.18	6.45	7.05	<5	7.39	<5	<5	<5	5.15	<5
650	9.17	8.43	8.5	8.19	7.95	7.05	5.35	7	~5.23	6.01	5.42	5.37	5.32
738	8.19	7.91	7.96	7.94	5.78	8.17	5.11	8.59	<5	<5	<5	5.08	<5
	8.67	8.1	8.38	8.29	6.31	8.59	5.53	8.04	<5	5.06	5.03	5.16	<5
739	7.77	7.47	7.6	7.36	6.52	6.51	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
740	8.18	8.19	8.1	7.54	6.43	7.68	5.47	7.71	<5	5.46	5.13	5.32	<5
	8.38	7.99	8.21	7.84	6.63	7.77	5.25	7.67	<5	5.34	5.23	5.35	<5
651	9.44	8.54	8.47	8.07	7.7	8.15	<5	7.65	~5.12	5.61	5.75	5.24	<5
617	8.62	8.25	8.82	7.91	7.11	7.21	5.21	7.06	<5	5.86	<5	5.47	<5

693

695

741	6.87	6.39	6.77	6.23	<6	5.55	5.08	5.35	<5	5.04	<5	5.08	<5
742	6.92	6.51	6.7	<6	<6	5.98	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
618	9.34	8.76	8.55	8.21	7.63	7.81	<5	~7.19	<5	6.04	<5	5.1	<5
743	8.57	8.28	8.64	7.85	7.58	6.58	<5	5.88	<5	5.51	<5	5.01	<5
	8.42	8.14	8.56	7.71	7.57	6.41	~5.02	6.41	<5	5.55	~5	5.11	<5
744	8.85	8.53	8.34	7.71	7.19	7.28	5.37	7.32	~5.25	6.1	5.4	5.41	5.21
745	6.58	6.4	6.54	6.42	<6	5.23	<5	5.15	<5	<5	<5	<5	<5
746	8.26	7.98	8.35	7.84	6.74	6.72	<5	6.95	<5	5.22	<5	5.65	<5
747	7.55	7.33	7.32	7.16	6.4	6.56	~5.06	6.28	<5	5.04	<5	5.06	<5
689	7.48	7.37	7.24	7.04	6.22	6.62	5.12	6.34	<5	5.01	<5	5.21	<5
749	7.31	7.35	7.46	7.11	6.17	5.57	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5
622	7.26	7.11	7.42	6.92	6.2	5.64	<5	5.91	<5	5.1	<5	<5	<5
688	8.58	8.13	7.9	7.98	6.33	8.7	5.27	8.69	<5	5.1	5.06	5.13	5.04
	8.77	8.37	8.64	8.13	~6.33	8.56	5.32	8.5	~5.03	5.11	5.09	5.2	5.08
	8.96	8.28	8.46	8.18	6.22	8.54	5.2	~7.02	<5	<5	5.04	5.27	5.05
750	8.72	8.26	8.3	7.95	6.51	7.72	5.87	7.51	~5.59	5.65	5.61	5.66	~5.53
752	7.12	6.64	6.79	6.43	6.08	5.85	5.17	5.99	~5.14	5.29	5.21	5.33	5.17
753	6.65	6.49	6.6	6.16	<6	5.38	<5	5.59	<5	<5	<5	5.09	<5
754	8.23	8.15	7.99	6.68	7.01	5.73	<5	5.58	<5	<5	<5	<5	<5
755	8.04	7.77	8.07	7.49	6.75	6.2	5.01	6.29	<5	5.37	<5	5.6	5.02
756	8.87	8.54	8.37	7.89	7.47	7.67	<5	~7.75	<5	6.08	<5	<5	<5

694

757	8.85	8.41	8.3	7.71	7.37	7.5	<5	~7.44	<5	6.04	<5	<5	<5
758	8.06	8.14	7.75	6.83	6.68	6.11	<5	6.05	<5	5.13	<5	<5	<5
653	8.21	8.02	7.96	7.55	6.46	7.8	5.22	~8.21	~5.08	5.23	5.14	5.31	~5.09
759	8.11	8.07	7.86	7.2	7.52	6.32	5.96	6.45	5.69	5.84	5.81	6.12	5.91
760	8.22	8.35	8.25	7.75	~6.55	7.61	5.85	7.94	5.61	5.76	5.69	5.98	5.74
623	8.09	7.97	7.5	7.42	6.61	6.76	<5	7.03	<5	5.54	<5	<5	<5
761	8	7.75	7.9	7.19	6.99	5.72	<5	5.75	<5	5.09	<5	<5	<5
762	7.04	6.54	6.66	6.18	<6	5.15	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
763	7.39	7.14	7.62	6.41	<6	5.75	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
764	8.75	8.47	8.15	7.69	<6	7.16	5.17	6.99	~5.08	5.75	~5	5.19	5.02
765	7.98	8.01	8.19	7.54	7.41	7.18	<5	7.63	<5	5.08	<5	5.12	<5
766	6.87	6.64	6.71	6.27	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
767	8.19	7.79	7.89	7.45	6.7	7.07	5.69	7.28	~5.56	<5	5.6	5.67	5.53
768	8.6	8.16	8	7.16	<6	6.46	<5	6.38	<5	5.31	<5	<5	<5
770	8.74	8.48	7.98	7.69	7.78	7.5	<5	~7.62	<5	5.65	~5	<5	<5
644	8.81	8.29	8.62	7.69	<6	7.22	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
656	8.59	8.46	8.96	8.14	6.81	7.16	<5	~7.63	<5	5.49	<5	5.11	<5
	8.73	8.5	9.29	8.38	7.28	7.21	<5	7.46	<5	5.64	<5	5.21	<5
657	8.32	8.27	8.6	7.61	<6	7	<5	7.14	<5	5.56	<5	<5	<5
	8.58	8.38	8.87	7.87	7.32	7.15	<5	7.28	<5	5.49	<5	<5	<5
658	8.41	8.23	7.95	7.48	6.85	7.33	<5	7.31	<5	5.56	<5	<5	<5

695

642

771	8.78	8.53	8.48	8.33	6.63	7.98	6.06	8.23	5.63	5.68	5.64	5.77	5.6
772	7.84	7.89	8.11	7.76	<6	6.34	5.73	6.41	<5	5.88	5.36	6.07	5.74
	7.91	7.99	8.33	7.58	6.99	6.32	6.09	6.36	<5	5.91	5.66	6.16	5.71
773	7.9	7.82	7.18	7.02	6.9	6.41	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
774	8	8.12	8.04	7.65	7.08	6.71	<5	6.75	<5	5.37	<5	5.02	<5
627	8.4	8.43	8.21	7.65	6.86	6.75	<5	6.53	<5	5.17	<5	<5	<5
775	8.4	8.47	8.69	7.9	7.44	7.17	<5	7.21	<5	5.74	<5	5.16	<5
777	7.28	7.36	7.55	6.85	~6.54	6.98	<5	7.51	<5	<5	<5	<5	<5
778	7.52	7.44	7.26	6.5	6.17	7.58	<5	7.73	<5	5.25	<5	<5	<5
779	7.41	7.23	7.02	6.32	~6	6.6	<5	6.74	<5	<5	<5	<5	<5
628	7.43	7.32	7.46	6.75	6.69	6.57	<5	6.69	<5	5.16	<5	<5	<5
629	7.59	7.59	7.66	6.7	6.64	6.83	<5	7.04	<5	5.08	<5	<5	<5
780	8.66	8.23	8.46	8.32	7.05	7.7	<5	~7.96	<5	5.37	<5	<5	<5
781	8.23	8.11	8.34	7.78	6.86	7.08	<5	7.15	<5	5.14	<5	<5	<5
782	8.66	8.38	8.13	7.78	7.74	7.59	<5	7.44	<5	5.86	<5	<5	<5
634	8.05	7.82	7.75	7.56	<6	7.96	5.23	8.03	<5	<5	<5	5.05	<5
783	7.69	7.67	7.81	6.73	6.7	6.3	<5	6.24	<5	5.31	<5	<5	<5
784	7.08	7.15	7.21	6.82	6.42	5.4	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
785	8.18	7.91	7.84	7.45	7.11	8.58	<5	8.23	<5	5.06	<5	<5	<5
786	7.9	7.79	7.89	7.46	6.32	7.72	5.16	7.97	<5	5.07	5.05	5.13	5.02
787	7.56	7.36	7.48	7.17	6.26	7.31	5.13	7.72	<5	5.11	5.07	5.12	~5

969

648

788	8.62	8.34	8.28	7.83	6.27	8.35	5.11	8.47	<5	5.05	<5	5.13	<5
789	8.75	8.23	8.33	8.01	6.1	8.55	<5	8.61	<5	<5	<5	<5	<5
790	6.56	6.59	6.53	<6	<6	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
791	7.9	7.77	7.68	7.83	6.86	8.11	5.17	8.38	<5	5.66	5.04	5.2	<5
792	7.81	7.69	7.73	7.4	6.45	7.33	5.43	7.75	<5	5.51	~5	5.34	5.12
793	7.15	7.05	6.92	6.64	<6	6.94	5.72	7.32	5.38	5.41	5.38	5.5	5.4
631	8.15	8.24	7.53	6.89	6.47	6.51	5.2	6.49	~5.14	5.33	~5.1	5.29	~5.09
794	7.78	7.85	7.48	6.84	6.06	6.16	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
795	8.5	8.15	8.18	8.3	5.71	8.32	5.36	8.63	~5.18	5.3	5.27	5.43	~5.25
796	7.21	7.05	7.12	6.76	6.1	6.83	<5	7.23	<5	<5	<5	<5	<5
798	7.53	7.66	7.72	7.06	6.02	6.08	<5	6.33	<5	<5	<5	<5	<5
659	8.26	8.11	8.59	7.56	6.75	6.69	<5	7.12	<5	5.15	<5	5.01	<5
662	7.55	7.69	7.63	7.26	7.11	6	<5	6.21	<5	5.27	<5	<5	<5
799	7.42	7.6	7.57	7.13	6.95	6.76	<5	6.87	<5	5.52	<5	<5	<5
661	8.71	8.53	8.63	7.72	7.05	6.72	<5	6.66	<5	<5	<5	<5	<5
660	8.98	8.6	8.9	8.09	7.23	7.16	<5	7.14	<5	5.18	<5	<5	<5
633	8.29	8.37	8.53	7.81	6.81	6.76	<5	6.85	<5	5.38	<5	<5	<5
800	7.9	7.8	7.74	7.28	6.44	6.66	5.47	6.85	~5.33	5.48	5.5	5.42	5.41
801	7.58	7.55	7.65	7.19	6.49	5.74	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
802	8.68	8.44	8.85	7.77	7.25	6.71	<5	6.99	<5	5.17	<5	<5	<5
803	8.4	8.14	8.42	7.16	7.02	6.59	<5	6.67	<5	5.16	<5	<5	<5

697

694

636	7.35	7.4	7.12	6.5	6.01	5.66	<5	5.95	<5	5.11	<5	<5	<5
637	7.11	7.33	6.94	6.68	<6	5.65	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
804	8.16	8.02	7.72	7.5	<6	8.44	5.12	8.61	<5	5.15	5.09	5.1	5.06
805	7.71	7.63	7.59	7.33	<6	7.13	<5	7.63	<5	<5	<5	<5	<5
806	7.04	6.75	6.75	<6	<6	5.14	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
807	7.05	6.86	7	6.71	<6	5.58	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
808	7.32	7.03	7.14	6.6	6.19	5.96	<5	6	<5	5.22	<5	5.04	<5
809	7.89	7.49	7.73	7.32	6.02	7.47	5.23	~7.53	<5	5.09	5.11	5.13	5.01
810	7.73	7.67	7.88	7.2	6.91	6.26	5.59	6.24	<5	5.71	<5	5.28	<5
635	8.05	7.97	7.94	7.48	6.75	6.59	<5	~6.53	<5	5.25	<5	<5	<5
811	7.58	7.47	7.6	7.09	6.78	6.14	<5	~6.03	<5	5.15	<5	<5	<5
812	8.25	8.09	8.03	7.19	6.72	7.07	<5	6.8	<5	5.21	<5	<5	<5
813	8.86	8.59	8.8	8.67	7.93	8.63	<5	8.27	<5	6.87	<5	5.5	<5
814	7.35	7.47	7.56	7.18	<6	7.03	5.1	7.14	<5	5.03	<5	<5	<5
815	7.48	7.62	7.82	7.03	6.37	6.42	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
816	6.96	7.09	7.29	6.63	~6.03	6.81	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
817	7.65	7.59	7.77	7.27	6.25	7.35	5.12	~7.49	<5	<5	<5	<5	<5
640	7.25	7.64	7.72	7.41	6.61	5.82	<5	5.62	<5	<5	<5	<5	<5
819	7.74	7.78	7.93	6.95	7.12	6.28	<5	6.17	<5	5.47	<5	<5	<5
687	8.75	8.45	8.31	7.95	7.76	>8	5.22	>8	<5	7.61	<5	5.85	<5
820	6.79	7.08	7.04	6.27	<6	5.74	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5

869

698

632	8.81	8.63	8.92	7.86	6.98	7.23	5.16	7.03	<5	5.69	<5	5.1	<5
821	8.86	8.53	8.68	8.56	7.85	>8	<5	>8	<5	6.61	<5	4.99	<5
822	9.03	8.79	9.1	8.45	7.65	7.82	<5	7.66	<5	6.2	<5	5.19	<5
823	7.13	6.92	7.08	6.31	<6	5.71	<5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
824	7.36	7.49	7.57	7.12	<6	6.04	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
825	8.08	8.24	8.47	7.86	7.04	6.64	<5	6.81	<5	5.3	<5	<5	<5
826	8.76	8.51	8.62	8.36	7.64	9.22	5.14	9.41	<5	5.97	5.09	5.32	<5
827	8.73	8.47	8.64	8.5	7.58	9.2	5.33	9.42	5.01	6.33	5.3	5.48	5.15
828	8.28	8.28	8.8	7.69	7.07	7.12	<5	7.22	<5	5.62	<5	<5	<5
829	7.82	7.52	7.54	7	<6	8.22	5.34	8.43	<5	5.11	~5	5.07	<5
830	7.54	7.6	7.62	6.87	6.15								
663	8.81	8.71	~8.95	8.32	7.39	7.55	<5	~7.61	<5	6.66	<5	<5	<5
664	7.79	~7.69	7.98	7	~6.61	5.64	<5	5.34	5.03	<5	<5	<5	<5
831	7.69	~8	7.75	7.21	6.42	6.13	5.38	6.76	5.44	5.19	5.23	5.5	5.3
832	6.45	6.61	6.43	<6	<6	5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
833	7.29	7.43	7.4	~6.5	6.98	5.54	<5	5.78	<5	5.11	<5	<5	<5
834	7.98	8.25	8.48	7.79	6.71	7.07	<5	7.25	<5	5.11	<5	<5	<5
837	8.73	~8.85	8.6	7.88	7.68								
641	9	~9.05	8.92	8.25	7.43	7.5	<5			6.22	<5	<5	<5
642	8.86	8.98	8.77	8.42	7.74	>8	<5			6.42	<5	<5	<5
838			8.6	7.85		7.05	<5			5.98	<5	<5	<5

669

201

839			<6	<6		<5	<5			<5	<5	<5	<5
840			8.51	8.13		>8	<5			6.57	<5	5.16	<5
881	5.1	5.2	<5	<5	5.8	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
882	5.3	5.4	5.4	5.1	5.3	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
883	5.7	5.8	5.7	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
884	6.0	6.3	6.1	5.5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
885	7.17	6.92	7.33	6.5	<6	5.33	<5			<5	<5	<5	<5
886	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	~5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5	<5
887	7.41	7.6	7.75	6.91	6.29	5.51	<5	5.71	<5	<5	<5	<5	<5
888	6.8	7.07	6.74	<6	<6	5.4	<5	~5.14	<5	<5	<5	<5	<5
889	8.38	8.38	8.39	7.14	7.26	5.27	<5	5.71	<5	<5	<5	<5	<5
890	6.46	6.62	6.42	<6	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
891	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	<5	5.02	<5
892	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
893	6.36	6.38	6.34	<6	6.09	5.04	<5	5.01	<5	<5	<5	5.07	<5
894	6.98	6.73	6.55	<6	<6								
895	7.26	7.16	7.49	6.64	<6	5.44	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
896	8.47	7.96	7.98	7.4	6.7	6.87	<5	6.87	<5	5.46	<5	<5	<5
897	8.87	8	8.34	7.9	6.83	7.14	<5	7.23	<5	5.59	<5	<5	<5
898	6.77	6.63	6.45	<6	6.16	5.15	<5	~5.12	<5	<5	<5	<5	<5
899	7.09	6.78	6.76	6.42	<6	5.39	<5	5.22	<5	<5	<5	<5	<5

700

202

900	7.62	7.53	7.54	6.66	<6	5.32	<5	5.33	<5	<5	<5	<5	<5
901	7.78	7.7	8.27	7.32	<6	6.37	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
902	8.48	8.33	8.81	8.33	7.32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
903	6.87	6.84	7.19	6.07	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
904	7.1	7.26	7.59	6.89	6.09	5.73	<5	6.01	<5	<5	<5	<5	<5
905	<6	<6	<6	<6	6.14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.26	5.05
906	7.7	7.21	7.35	6.63	6.25	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
907	6.92	6.35	6.91	6.35	<6	5.12	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5
908	7.21	6.55	6.83	6.49	<6	7.01	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
909	6.83	6.83	6.84	6.52	<6	5.2	<5	~5.03	<5	<5	<5	<5	<5
910	6.66	6.18	6.33	6.04	<6	5.12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
911	6.76	6.57	6.56	6.47	<6	5.04	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
912	7.19	7.11	7.29	6.64	6.26	5.59	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5
913	<6	~6	<6	<6	<6	5.1	<5	5.05	<5	<5	<5	<5	<5
914	6.8	6.72	6.21	<6	<6	5.08	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
915	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
916	8	7.69	7.86	7.23	6.63	6.91	<5	6.81	<5	5.26	<5	<5	<5
917	<6	<6	<6	<6	<6	<6	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
918	7.04	6.99	7.21	6.42	6.08	5.7	<5	~5.63	<5	<5	<5	<5	<5
919	6.59	6.53	6.91	<6	<6	<5	<5	~5.05	<5	<5	<5	<5	<5
920	7.39	7.15		6.87	~6.31	5.6	<5			<5	<5	<5	<5

921	~6.63				6.47	<5	<5			<5	<5	<5	<5
922	6.92	7.21			6.75		<5			<5	<5	<5	<5
923	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	~5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5	<5
924	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	<5	5.02	<5
926	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
925	6.98	6.73	6.55	<6	<6								

Ensayos Biológicos B

Ensayos *in vitro* de actividad inhibidora de cinasa para FGFR3, VEGFR2 y PDGFR

Unas enzimas (de Upstate) preparadas con una concentración final 2X, fueron sometidas a incubación con compuestos de prueba, substrato de Flt3 biotinilado n(biotina-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP en el amortiguador de ensayo adecuado (Tabla 1). Se permitió a la reacción proseguir durante 3 horas (FGFR3), 1 hora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente sobre un dispositivo agitador de placas a 700 rpm antes de su detención con EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o EDTA 55 mM, pH 8 (PDGFR-beta). Seguidamente a cada depresión se añadió una mezcla de detección (HEPES 50mM pH 7.5, BSA al 0.1 %, Eu-anti-pY 11.34 nM (PY20) (PerkinElmer) SA-XL665 74 nM (Cisbio) para FGFR3, HEPES 50 mM, pH 7.5, BSA al 0.1%, Eu-anti-pY 11.34 nM (PY20), SA-XL-XL665 187.5 nM para VEGFR2 y HEPES 50 mM pH 7.5, BSA al 0.01 %, Eu-anti-pY 11.34 nM (PT66) (PerkinElmer), SA-XL665 375 nM (Cisbio) para PDGFR-beta), y se selló la placa y se la sometió a incubación durante una hora sobre un agitador de placas a 700 rpm. Seguidamente se leyó la placa sobre una lectora de placas de Packard Fusion o con un BMG Pherastar, ambos en modo TRF.

Tabla 1: Condiciones finales de ensayo para los ensayos con FGFR3, VEGFR2 y PDGFR-beta

Enzima	Amortiguador de ensayo 1X	Concentración del substrato de Flt3	Concentración de ATP
FGFR3	A	0.25 µM	8 µM
VEGFR2	B	0.5 µM	0.5 µM
PDGFR-beta	C	1 µM	70 µM

Los amortiguadores para el ensayo de cinasa fueron:

A: HEPES 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0.01 %

B: HEPES 50 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0.01 %, ortovanadato de sodio 0.1 mM

C: HEPES 20 mM pH 7.5, $MnCl_2$ 10 mM, Triton X-100al 0.01%, DTT 1 mM, m ortovanadato de sodio 0.1 mM

Los datos correspondientes a FGFR3 y VEGFR2 para los compuestos de la invención en los ensayos ardes se han provisto en la Tabla A3.

Ensayos proliferativos de células (WT) con Ba/F3-TEL-FGFR3 & Ba/F3

Se colocaron unas células establemente transfectadas Ba/F3-TEL-FGFR3 en placas de 96 cavidades negras para el cultivo de tejidos con fondos transparentes en medio RPMI que contenía FBS al 10% y 0.25 mg/ml de G418 con una densidad de 5 x 10^3 células/depresión (200 µl por depresión). Las células Ba/F3 parentales de tipo nativo (DSMZ no.: ACC 300) fueron aplicadas en placas de 96 cavidades para

el cultivo de tejidos con fondos transparentes en medio RPMI que contenía FBS al 10% y 2 ng/ml IL-3 de ratón (R&D Sysems) con una densidad de 2.5 x 10^3 células /depresión (200 µl por depresión). Se colocaron las placas en una incubadora durante la noche antes de añadírseles los compuestos al día siguiente. Se prepararon diluciones de compuestos en DMSO partiendo de 10 mM y se las diluyó en las cavidades de manera de obtener una concentración final en DMSO de 0.1 % en ensayo. Se dejaron los compuestos sobre las células durante 72 horas antes de retirar las placas de la incubadora, y a cada depresión se le añadieron 20 µl de Alamar Blue™ (Biosource). Se colocaron las placas en la incubadora durante 4-6 horas antes de leer las placas a 535 nm (excitación) / 590 nm (emisión) sobre una lectora de placas de fusión (Packard). Cuando la inhibición es elevada puede determinarse un IC_{50}.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A3.

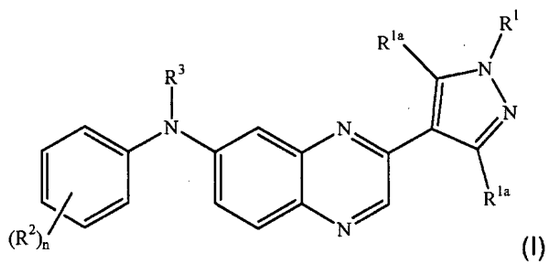
Tabla A3

Número de compuesto	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_FGFR3	BAF3_WT
	pIC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)
201	8.96	7.31	7.89	5.55
12	8.09	6.66	7.27	5.44
13	7.77	5.96	6.85	
215	6.21			
222	7.89	5.85	6.74	5.24
228	7.22	5.96		
19	8.30	6.72	6.74	5.77
24		6.77	7.43	
247		6.77	7.43	
70 & 70a	8.54	7.25	8.43	6.31
281		7.31	8.66	
282		7.31	8.66	
284	9.29	7.70	8.96	5,64
285	9.29	7.70	8.96	5.64
88 & 291	9.19	8.05	9.24	5.72
305	8.72	6.30	7.58	
61	8.29	6.80	6.46	5.72
306	7.51	5.82	6.89	
307		5.72	6.46	
308	8.82	7.57	8.57	
311	8.54	6.92	7.96	
312	8.77	7.44	6.64	
314	7.89	6.31	6.80	
30	8.52	6.89	7.58	
315	8.42	6.82	7.70	
48		7.92	8.92	
316		7.80	9.05	
328	8.85	7.80	8,06	5.96
329	8.85	7.80	8,06	5.96
331	8.74	7.48	8.60	5.13
332	8.74	7.48	8.60	5.13
371	8.87	7.44	8.20	6.21
372	8.87	7.44	8.20	6.21
374	8.62	6.68	8.21	
377	8.49	6.92	8.38	
380	9.09	7.64	8.77	5.04

Número de compuesto	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_FGFR3	BAF3_WT
	pIC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)	pIC_{50} (μM)
381	8.82	7.17	8.42	
108	9.21	7.52		
383	9.21	7.52		
384	8.80	7.23	9.05	5.28
39	8.58	6.82	7.96	
40	8.21	6.37	7.66	
386	7.57	6.17	6.92	6.08
389	9.15	6.72	8.43	
390		7.57	9.23	
391	8.15	7	7.31	
392	8.44	7.04	7.92	5.72
393	8.44	7.04	7.92	5.72
404	7	5.82		
405	7	5.82		
409	9.05	6.70	8.89	5.60
410	9.05	6.70	8.89	5.60
423		7.68	9.17	5.72
424		7.68	9.17	5.72
426	6.82	5,77		
427	6.82	5,77		
463		7.47	9.34	6.35
466		7.47	9,41	5.46
467		7.47	9,41	5.46
470 & 471	8.74	7.09	8.96	5.80
472	9	7.60	9.04	
473	9	7.60	9.04	
484	8.70		9.10	6.23
509		8.28		
516	5.72	5.21		
516	7	6.70		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque incluye cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, alquilo C_{1-6}

sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino o $-NH(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o varios átomos de flúor;

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, R^{13}, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$; o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, se pueden tomar juntos

para formar un radical de la fórmula:

$-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$;

$-X-CH=CH-$; o

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

R^3 representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, hidroxialquenilo C_{2-6}, hidroxialquinilo C_{2-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}-alquil $C_{1-6}-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, alquenilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6}

sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquenilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquinilo C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, -alquil C_{1-6}-$C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

R^4 y R^5 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13};

R^6 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8},

fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 elementos, opcionalmente y, de modo independiente, cada uno sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de ciano, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

R^9 representa cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando el cicloalquilo C_{3-8},

cicloalquenilo C_{3-8}, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 elementos opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando seleccionado cada sustituyente de modo independiente de =O, alquilo C_{1-4}, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-4}-O-C(=O)-, alquil C_{1-4}-C(=O)-, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en donde cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-4}, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13}, fenilo opcionalmente sustituido con R^{16}, fenilalquilo C_{1-6}, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16}, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo

monocíclico saturado de 4 a 7 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

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

R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno,

de modo independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

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

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

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$; en donde cada R^{1a} es hidrógeno; en donde R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cianoalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6},

hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada R^{1a} es hidrógeno.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^1 representa alquilo C_{1-6}.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^1 representa CH_3- o CD_3.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^2 está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4},

R^{13}, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$;

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^2 representa alquiloxi C_{1-6}.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, caracterizado porque R^2 representa CH_3O- o CD_3O-.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^3 representa alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, -alquil $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquinilo C_{2-6}

sustituido con R^9, hidroxialcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, C_{2-6}alquinilo o R^{13}.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa alquilo C_{1-6}, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^{10} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(=O)$-hidroxihaloalquilo C_{1-6}, $-C(=O)-R^6$, cianoalquilo C_{1-6}, R^6, alquilo C_{1-6} sustituido con R^6, $-C(=O)$-haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^{10} representa hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$ y R^{11} representa hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-C(=O)$-ciclopropilo, $-CH_2CH_2CN$, ciclopropano, ciclopentano, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, $-CH_2C_3H_5$, $-CH_2-$tetrahidrofurano, $-C(=O)-$(1-metil-piperidin-3-ilo), $-C(=O)-CF_3$, $-CH_2Si(CH_3)_3$ o $-CH_2-C_6H_5$.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^1 representa $-CH_3$, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa CH_3O- y R^3 representa $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

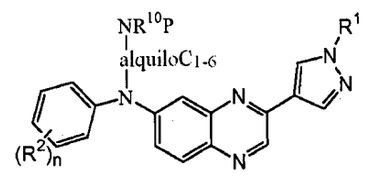
14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^1 representa $-CH_3$, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa CH_3O-, R^3 representa $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^1 representa $-CH_3$, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa CH_3O-, R^3 representa $-CH_2CH_2NH_2$.

16. Un compuesto caracterizado porque es de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal y solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente, caracterizado porque comprende:

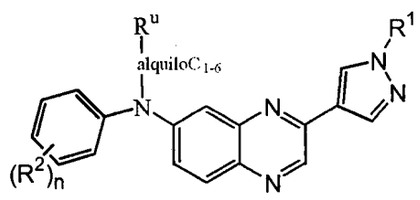
(i) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXX), en donde P representa un grupo protector apropiado, en presencia de un ácido apropiado,



(XXX)

o

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

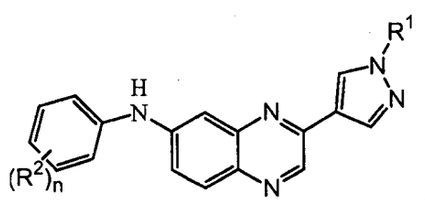


(IX) : R^u es -O-S(=O)$_2$-CH_3

(IX') : R^u es Cl

o un forma del mismo protegida, con una amina apropiadamente sustituida o un derivado del mismo reactivo, tal como, por ejemplo, $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) o un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R^9:  (XXI), por ejemplo, en un recipiente sellado, en presencia de una base apropiada y/o en presencia o ausencia de un solvente; o

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

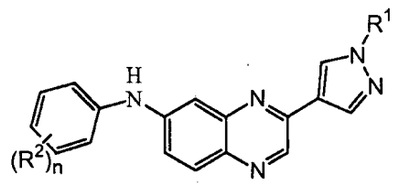


(VI)

o una forma del mismo protegida, con un compuesto de la fórmula W_6-alquil C_{1-6}-$NR^{10}P$, en donde P representa un grupo protector apropiado y W_6 representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado, seguido de la eliminación de P y opcionalmente

eliminación de cualquier otro grupo protector presente; o

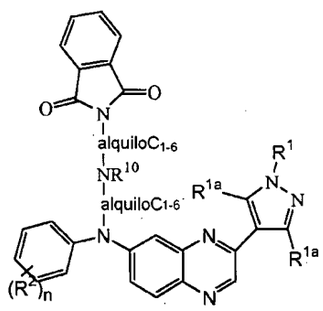
(iv) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

o una forma del mismo protegida, con un compuesto de la fórmula W_6-alquil C_{1-6}-NHR^{10}, en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

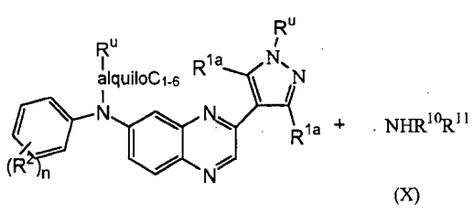
(v) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

con hidrazina en presencia de un solvente apropiado;

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

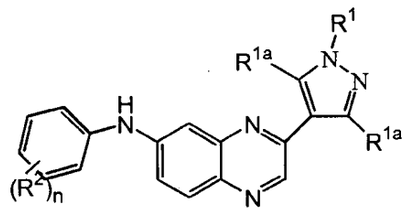


(IX-1)

(X)

con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un solvente apropiado;

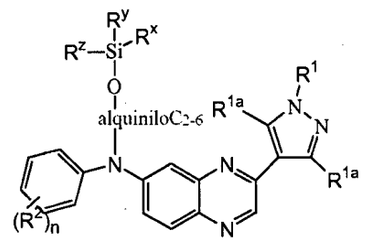
(vii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con un intermediario de la fórmula W_{11}-R^{3b} en donde R^{3b} representa alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

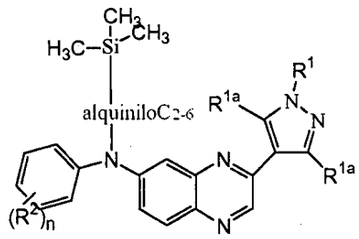
(viii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII'), en donde R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} y R^z representan alquilo C_{1-4} o fenilo,



(VIII')

con un ácido apropiado, en presencia de un solvente apropiado;

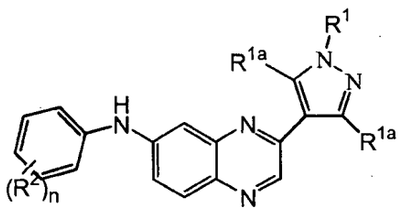
(viii) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXXXII)



(XXXXII)

en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

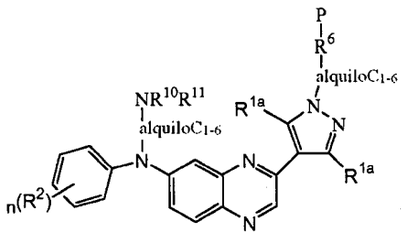
(ix) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con di(alquil C_{1-6})vinilfosfonato en presencia de un catalizador apropiado y un solvente apropiado;

(x) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXXXI)

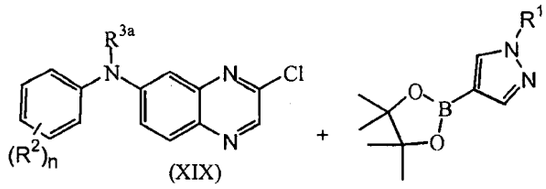


(XXXXI)

en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

(xi) la reacción de un compuesto de la fórmula

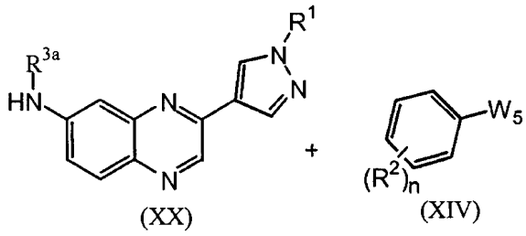
(XIX) con un compuesto de la fórmula (III)



(XIX) + (III)

en presencia de un catalizador apropiado, un ligando apropiado, una base apropiada y un solvente apropiado;

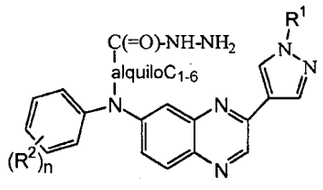
(xii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XX), en donde R^{3a} representa opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6}, con un compuesto de la fórmula (XIV)



(XX) + (XIV)

en presencia de un catalizador apropiado, un ligando apropiado, una base apropiada y un solvente apropiado;

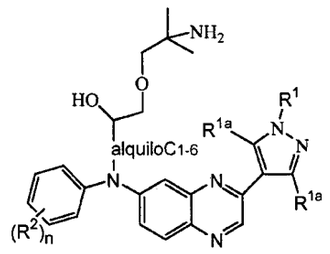
(xiii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXI)



(XXXI)

con W_8-CN, en donde W_8 representa un grupo saliente apropiado, en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

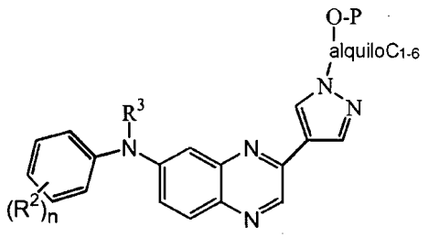
(xiv) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXV)



(XXXV)

con una base apropiada en presencia de un solvente apropiado;

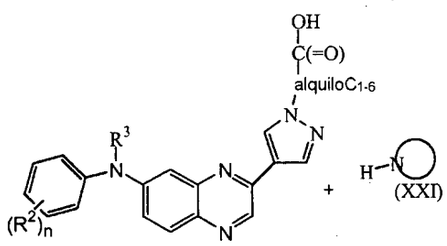
(xv) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXVI), en donde P representa un grupo protector apropiado,



(XXVI)

en presencia de un ácido apropiado o un agente de desililación apropiado y un solvente apropiado;

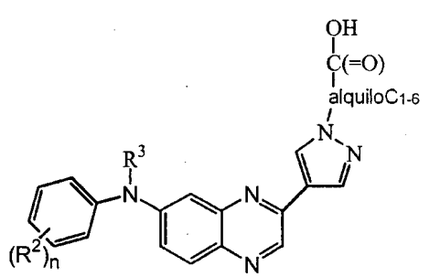
(xvi) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIX) con un compuesto de la fórmula (XXI)



(XXIX)

en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados;

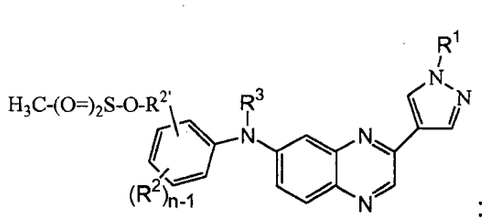
(xvii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIX)



(XXIX)

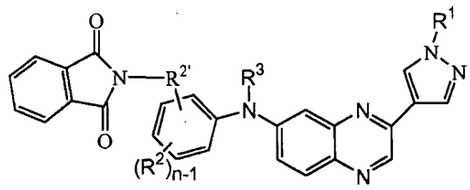
con NHR^4R^5 en presencia de reactivos de acoplamiento de péptidos apropiados y una base apropiada y un solvente apropiado;

(xviii) reacción del siguiente compuesto



con NHR^7R^8 en presencia de una base apropiada y un solvente apropiado;

(xviii) desprotección del siguiente compuesto



en presencia de monohidrato de hidrazina y un solvente apropiado;

en donde R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^{10} y n son tal como se definen en la presente; y opcionalmente después, conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) caracterizada porque es de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para usarse en terapia.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para usarse en la prevención o el tratamiento de un estado o condición patológica mediados por una FGFR cinasa.

21. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para usarse en la prevención o el tratamiento de cáncer.

22. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la producción

de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un estado o condición patológica mediados por una FGFR cinasa.

23. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer.

24. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16,0 para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un estado o condición patológica tal como se describió en la presente.

25. Un método para la prevención o el tratamiento de un estado o condición patológica mediados por una FGFR cinasa, caracterizado porque comprende la administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

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

SECTOR: Industria farmacéutica, preparaciones médicas de compuestos heterocíclicos formados por tres o más heteroanillos que contienen nitrógeno como único heteroátomo y que pueden ser utilizados como agentes antineoplásicos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-10-12

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/329,884	30-04-10	US
1007286.6	30-04-10	GB

(51) Int Cl: C07D 403/04

(71) Solicitante(s): **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.**

(72) Inventor(es): SAXTY, Gordon; MURRAY, Christopher William; BERDINI, Valerio; BESONG, Gilbert Ebai; HAMLETT, Charles Frederick; JOHNSON, Christopher Norbert; WOODHEAD, Steven John; READER, Michael; REES, David Charles; MEVELLEC, Laurence Anne; ANGIBAUD, Patrick René; FREYNE, Eddy Jean Edgard; GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense; WEERTS, Johan Erwin Edmond; PERERA, Timothy Pietro Suren; GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph; WROBLOWSKI, Berthold; LACRAMPE, Jean Fernand Armand; PAPANIKOS, Alexandra; QUEROLLE, Oliver Alexis Georges; PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne; PILATTE, Isabelle Noëlle Constance; BONNET, Pascal Ghislain André; EMBRECHTS, Werner Constant Johan; AKKARI, Rhalid; MEERPOEL, Lieven.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-11-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-11
No. de solicitud: ***PCT/GB2011/050851***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***03-11-11***
No. publicación: ***WO 2011/135376 A1***

(54) Titulo: **"INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

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

Sector: Industria farmacéutica, preparaciones médicas de compuestos heterocíclicos formados por tres o más heteroanillos que contienen nitrógeno como único heteroátomo y que pueden ser utilizados como agentes antineoplásicos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-12
(51) Clasificación Internacional: C07D 403/04

(71) Solicitante(s): **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.**

(72) Inventor(es): SAXTY, Gordon; MURRAY, Christopher William; BERDINI, Valerio; BESONG, Gilbert Ebai; HAMLETT, Charles Frederick; JOHNSON, Christopher Norbert; WOODHEAD, Steven John; READER, Michael; REES, David Charles; MEVELLEC, Laurence Anne; ANGIBAUD, Patrick René; FREYNE, Eddy Jean Edgard; GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense; WEERTS, Johan Erwin Edmond; PERERA, Timothy Pietro Suren; GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph; WROBLOWSKI, Berthold; LACRAMPE, Jean Fernand Armand; PAPANIKOS, Alexandra; QUEROLLE, Oliver Alexis Georges; PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne; PILATTE, Isabelle Noëlle Constance; BONNET, Pascal Ghislain André; EMBRECHTS, Werner Constant Johan; AKKARI, Rhalid; MEERPOEL, Lieven.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31)	***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/329,884	30-04-10	US
	1007286.6	30-04-10	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-11-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-11
No. de solicitud: ***PCT/GB2011/050851***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***03-11-11***
No. Publicación: ***WO 2011/135376 A1***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-12
(51) Clasificación Internacional: C07D 403/04

(71) Solicitante(s): **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED**

(72) Inventor(es): SAXTY, Gordon; MURRAY, Christopher William; BERDINI, Valerio; BESONG, Gilbert Ebai; HAMLETT, Charles Frederick; JOHNSON, Christopher Norbert; WOODHEAD, Steven John; READER, Michael; REES, David Charles; MEVELLEC, Laurence Anne; ANGIBAUD, Patrick René; FREYNE, Eddy Jean Edgard; GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense; WEERTS, Johan Erwin Edmond; PERERA, Timothy Pietro Suren; GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph; WROBLOWSKI, Berthold; LACRAMPE, Jean Fernand Armand; PAPANIKOS, Alexandra; QUEROLLE, Oliver Alexis Georges; PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne; PILATTE, Isabelle Noëlle Constance; BONNET, Pascal Ghislain André; EMBRECHTS, Werner Constant Johan; AKKARI, Rhalid; MEERPOEL, Lieven.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/329,884	30-04-10	US
	1007286.6	30-04-10	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-11-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-11
No. de solicitud: ***PCT/GB2011/050851***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***03-11-11***
No. Publicación: ***WO 2011/135376 A1***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE PIRAZOLIL QUINAZOLINA CINASA.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

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

Sector: Industria farmacéutica, preparaciones médicas de compuestos heterocíclicos formados por tres o más heteroanillos que contienen nitrógeno como único heteroátomo y que pueden ser utilizados como agentes antineoplásicos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 November 2011 (03.11.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/135376 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 487/08* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2011/050851

(22) International Filing Date:
28 April 2011 (28.04.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/329,884 30 April 2010 (30.04.2010) US
1007286.6 30 April 2010 (30.04.2010) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SAXTY, Gordon** [GB/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **MURRAY, Christopher William** [GB/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **BERDINI, Valerio** [IT/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **BESONG, Gilbert Ebai** [DE/DE]; Kaiserslauterer Str.32, 67098 Bad Duerkheim (DE). **HAMLETT, Christopher Charles Frederick** [GB/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **JOHNSON, Christopher Norbert** [GB/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **WOODHEAD, Steven John** [GB/US]; 10300 Campus Point Drive, Suite 200, San Diego, California 92121 (US). **READER, Michael** [GB/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **REES, David Charles** [GB/GB]; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **MEVELLEC, Laurence Anne** [FR/FR]; c/o: JANSSEN - CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, Val de Reuil Cedex, F-27106 Cedex (FR). **ANGIBAUD, Patrick René** [FR/FR]; c/o: JANSSEN - CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, Val de Reuil Cedex, F-27106 Cedex (FR). **FREYNE, Eddy Jean Edgard** [BE/BE]; Jan Van Eycklei 8, B-2840 Rumst (BE). **GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense** [BE/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **WEERTS, Johan Erwin Edmond** [BE/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **PERERA, Timothy Pietro Suren** [GB/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph** [BE/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **WROBLOWSKI, Berthold** [DE/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **LACRAMPE, Jean Fernand Armand** [FR/FR]; 15, Chemin du Pont de l'Arche, F-76240 Le Mesnil-Esnard (FR). **PAPANIKOS, Alexandra** [AU/BE]; Belgiëlei 138, bus 6, B-2018 Antwerpen (BE). **QUEROLLE, Oliver Alexis Georges** [FR/FR]; c/o: JANSSEN - CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne** [FR/FR]; c/o: JANSSEN - CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **PILATTE, Isabelle Noëlle Constance** [FR/FR]; c/o: JANSSEN - CILAG, Campus de Maigremont, B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **BONNET, Pascal Ghislain André** [FR/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **EMBRECHTS, Werner Constant Johan** [BE/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **AKKARI, Rhalid** [FR/FR]; 4 rue du four, F-34270 Vacquières (FR). **MEERPOEL, Lieven** [BE/BE]; c/o: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Agent: **BARKER BRETTELL LLP**; 100 Hagley Road, Edgbaston, Birmingham West Midlands B16 8QQ (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLYL QUINAZOLINE KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention relates to new quinoxaline derivative compounds, to pharmaceutical compositions comprising said compounds, to processes for the preparation of said compounds and to the use of said compounds in the treatment of diseases, e.g. cancer.

WO 2011/135376 A1

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
LPT52160P.WOP		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2011/050851	28/04/2011	30/04/2010
Applicant		
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**

[ ] the text is approved as submitted by the applicant

[X] the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRAZOLYL QUINAZOLINE KINASE INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2011/050851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14
C07D487/08 A61K31/498 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/061463 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; CANCER REC TECH LTD [GB]; CANCER RES INST R) 7 July 2005 (2005-07-07) the whole document	1-25
A	WO 2008/141065 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; CHAUDHARI AMITA [US]; DHANAK DASHYANT [U) 20 November 2008 (2008-11-20) the whole document	1-25
A	WO 2008/078091 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; BESONG GILBERT EBAI) 3 July 2008 (2008-07-03) the whole document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 July 2011	12/07/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Weisbrod, Thomas

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2011/050851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005061463 A1	07-07-2005	AU 2004303602 A1	07-07-2005
		BR PI0418078 A	17-04-2007
		CA 2548374 A1	07-07-2005
		EP 1706385 A1	04-10-2006
		EP 2228369 A1	15-09-2010
		HK 1097543 A1	24-12-2010
		HR 20100675 T1	31-01-2011
		JP 2007516272 A	21-06-2007
		KR 20060130621 A	19-12-2006
		NZ 547696 A	24-12-2009
		UY 28946 A1	31-01-2006
WO 2008141065 A1	20-11-2008	AR 066513 A1	26-08-2009
		EP 2150255 A1	10-02-2010
		JP 2010526823 A	05-08-2010
		PE 02882009 A1	03-04-2009
		US 2008293706 A1	27-11-2008
		US 2010234386 A1	16-09-2010
WO 2008078091 A1	03-07-2008	AR 064491 A1	08-04-2009
		AU 2007337886 A1	03-07-2008
		CA 2672172 A1	03-07-2008
		CN 101679408 A	24-03-2010
		EP 2114941 A1	11-11-2009
		JP 2010513447 A	30-04-2010
		US 2010120761 A1	13-05-2010

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2011/050851	28.04.2011	30.04.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D487/08 A61K31/498 A61P35/00

Applicant
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Weisbrod, Thomas Telephone No. +49 89 2399-8931

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2011/050851

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2011/050851

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The application is directed to compounds (I) (claims 1-16) and subject-matter referring to them (claims 17-25).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Claim 25 relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for a first or further medical treatment.

2 Reference is made to the following documents.

D1 WO 2005/061463 A1, 7 July 2005.

D2 WO 2008/141065 A1, 20 November 2008.

D3 WO 2008/078091 A1, 3 July 2008.

3 Novelty

The present claims are novel over **D1** on account of the linkage of the quinazoline and phenyl moieties via a nitrogen atom in the compounds (I). The present claims are novel over **D2** on account of the phenylamino moiety in the compounds (I) (structurally similar compounds in **D2**: examples 189, 190). The present claims are novel over **D3** since the compounds (I) are quinazolines rather than imidazopyridines.

4 Inventive step

The application describes the synthesis of certain compounds (I) and shows that they have growth factor inhibiting or modulating activity (the application, page 152, page 475 et sequence: FGFR3, VEGFR2). Accordingly, they may potentially be useful in the treatment of cancer. In view of **D3** as most relevant state of the art, the problem to be solved may be seen in providing further growth factor inhibitors as potential anti-cancer agents. The compounds of **D3** are structurally remote from the present compounds (I). Furthermore, none of the cited documents hints or suggests that the compounds (I) may exhibit the desired activity. The present claims appear thus to involve an inventive step.

Re Item VII

Certain defects in the international application

D3 is not cited in the description (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1 Claim 16 does not add any feature to the features of claims 1-15. Claim 16 is thus superfluous, thereby resulting in a lack of conciseness of the current set of claims (Article 6 PCT).

2 Claim 17 does not comply with Article 6 and Rule 6.2(a) PCT for referring to the description (see phrase "as defined therein") and not defining formula (I) in the claim. Furthermore, terms such as "suitable protective group", "suitable acid", "protected form thereof", "appropriately substituted amine", "reactive derivative", "suitable nitrogen containing ring", "suitable base", "suitable leaving group", "suitable solvent", "suitable catalyst", "suitable ligand" and "suitable de-silylating agent" have no clear meaning and render the scope of claim 17 unclear (Article 6 PCT). In addition, expressions like "such as for example" have no limiting effect on the scope of the claim. The features following such expression are thus superfluous, thereby resulting in a lack of conciseness of the claim (Article 6 PCT).

3 Claims 20, 22 and 25 do not comply with Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. This objection may be overcome by introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application.

4 Claim 24 is to be objected under Article 6 in combination with Rule 6.2(a) PCT for referring to the description in respect of its technical features.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-06-10-408
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)
Peter Coleman Fletcher
Notario Público en y para Cambridge, Inglaterra
Mi comisión es de por vida.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado Peter Coleman Fletcher
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 19 de mayo de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **H782297**
9. Sello/Estampilla: Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible) R. Bawden Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de junio de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Reino Unido
Ciudad Cambridge

Hoy 13 de Mayo de 2008 compareció Dr. Harren Jhoti, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Presidente de Astex Therapeutics Ltd la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Inglaterra domiciliada en la ciudad de Cambridge, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Inglaterra;
que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Cardiff U.K, con fecha 8 Marzo de 2006.
y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United Kingdom
City of Cambridge

On this 13th day of May, 2008, personally came Dr Harren Jhoti, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Chief Executive Officer of Astex Therapeutics Ltd., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of England, domiciled at the City of Cambridge legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of England; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Cardiff, U.K., under date of 8th March 2006, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público)

Peter Coleman Fletcher
Notary Public Wales for
Cambridge England
My commission expires at death.

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Peter C Fletcher**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **19 May 2008**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H782297**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **R.Bawden**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

s abajo firmados,

Astex Therapeutics Ltd

con domicilio en
436 Cambridge Science Park
Milton Road, Cambridge
CB4 0QA. U.K.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

Astex Therapeutics Ltd.

domiciled at
436 Cambridge Science Park
Milton Road, Cambridge,
CB4 0QA, U.K.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals; to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 13th day of May 2008

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Harren Jhoti, CEO

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No: PCT/GB2011/050851, Astex Therapeutics Limited is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

Astex Therapeutics Limited is entitled as employer of the inventors:

SAXTY, Gordon
MURRAY, Christopher William
BERDINI, Valerio
BESONG, Gilbert Ebai
HAMLETT, Christopher Charles Frederick
JOHNSON, Christopher Norbert
WOODHEAD, Steven John
READER, Michael
REES, David Charles

Astex Therapeutics Limited is entitled by virtue of an assignment from Janssen Pharmaceutica NV effective from 30 April 2010, Janssen Pharmaceutica NV is entitled as employer of inventors:

FREYNE, Eddy Jean Edgard
GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense
WEERTS, Johan Erwin Edmond
PERERA, Timothy Pietro Suren
GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph
WROBLOWSKI, Berthold
PAPANIKOS, Alexandra
BONNET, Pascal Ghislain André
EMBRECHTS, Werner Constant Johan
MEERPOEL, Lieven
AKKARI, Rhalid

Astex Therapeutics Limited is entitled by virtue of an assignment from Janssen Pharmaceutica NV effective from 30 April 2010 and Janssen Pharmaceutica NV is entitled by virtue of an assignment from JANSSEN - CILAG effective from 30 April 2010, JANSSEN - CILAG is entitled as employer of inventors:

MEVELLEC, Laurence Anne
ANGIBAUD, Patrick René
LACRAMPE, Jean Fernand Armand
QUEROLLE, Oliver Alexis Georges
PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne
PILATTE, Isabelle Noëlle Constance

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 109956

Bogotá D.C., Octubre 22 de 2012 - 16:18:24

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	450456661	22/10/2012	17.440.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-196737- -00000-0000

Fecha: 2012-10-31 16:21:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-196737- -00000-0000

Fecha: 2012-10-31 16:21:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 751

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 3 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- 751 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

