Industria y Com
SUPERINTENDEI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-086785- -00000-0000
Fecha: 2014-04-23 16:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICION DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR)"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED**

DOMICILIO CAMBRIDGE, INGLATERRA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 23 ABR 2014

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-086785- -00000-0000
Fecha: 2014-04-23 16:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒Patente de invención ☒Capítulo I	☐Patente de Modelo de Utilidad ☐Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/GB2012/052672	Fecha 26/10/12
	Publicación Internacional No.	WO 2013/061080 A1	Fecha 02/05/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		

"PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICIÓN DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR)"

4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP			
	C07D 471/04			
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, Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido. No. TELÉFONO: 3264270
CIUDAD: Cambridgeshire E-MAIL: notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO: NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Reino Unido
PAÍS DE RESIDENCIA: Reino Unido

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

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	BERDINI	Valerio	
2.	SAXTY	Gordon	
3	ANGIBAUD	Patrick René	
4	QUEROLLE	Olivier Alexis Georges	
5	PONCELET	Virginie Sophie	
6	ROUX	Bruno	
7	MEERPOEL	Lieven	

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Reino Unido		Cambridgeshire	1. c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Reino Unido.
Croácia		Zagreb	2. Prilaz Baruna Filipovića 29, HR-10000 Zagreb, Croácia.
Francia		Val de Reuil Cedex	3. c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.
Francia		Val de Reuil Cedex	4. c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.
Francia		Val de Reuil Cedex	5. c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.
Francia		Val de Reuil Cedex	6. c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, Francia.
Bélgica		Beerse	7. c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

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			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Reino Unido	GB	1118656.6	2011/10/28
	2. Estados Unidos de América	US	61/552,888	2011/10/28

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° 14-0012382 **Fecha** 03-02-2014

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: 381
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 29
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.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

VER ANEXO CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 4 / 23 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-86785	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio 3 es CD q tiene como ANEXO un total de (9) archivos en formato PDF que fueron procesadas

Yenny

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012382

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:47:26

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12378	03/02/2014		244.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133697	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133698	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133699	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133700	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133701	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133702	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133703	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133704	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133705	24/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-086785- -00000-0000

Fecha: 2014-04-23 16:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-086785- -00000-0000

Fecha: 2014-04-23 16:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

A

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**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

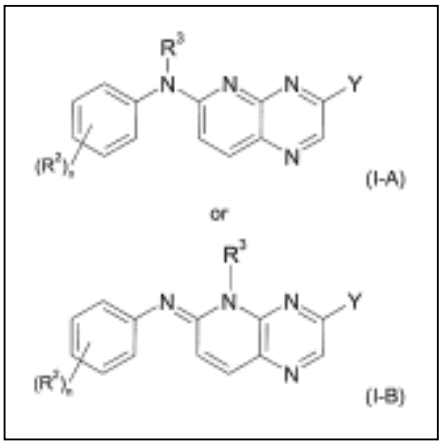
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

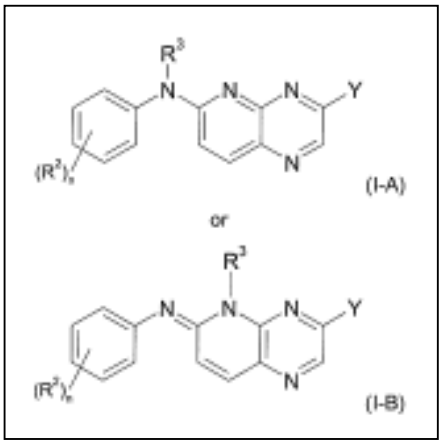
Completa ☐ Incompleta ☐

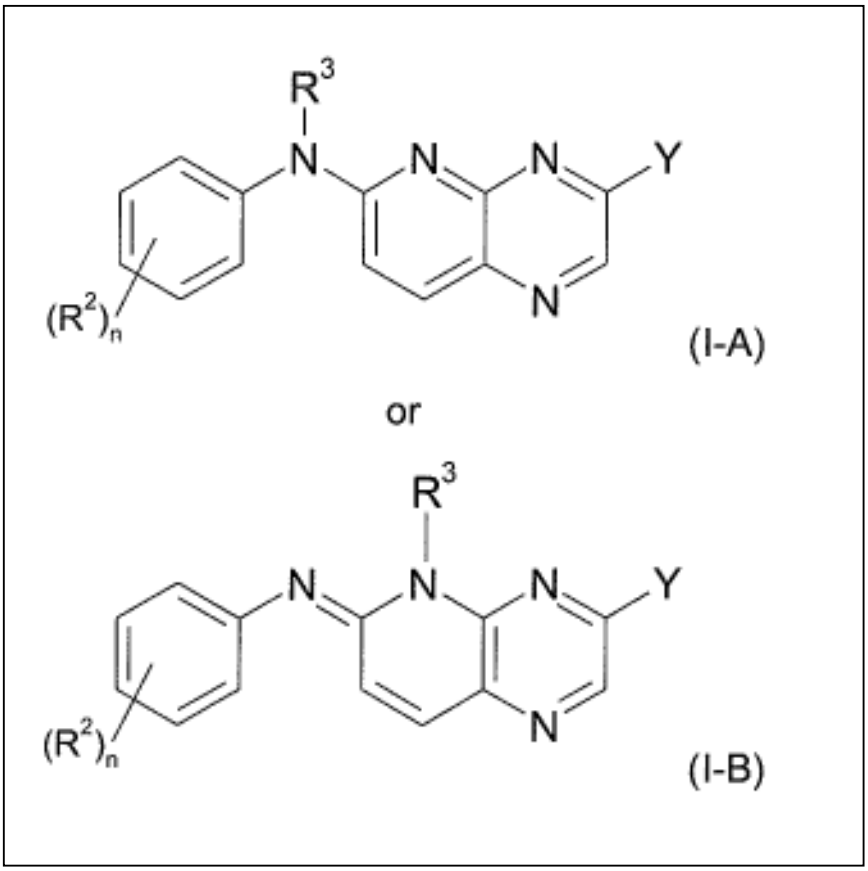
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

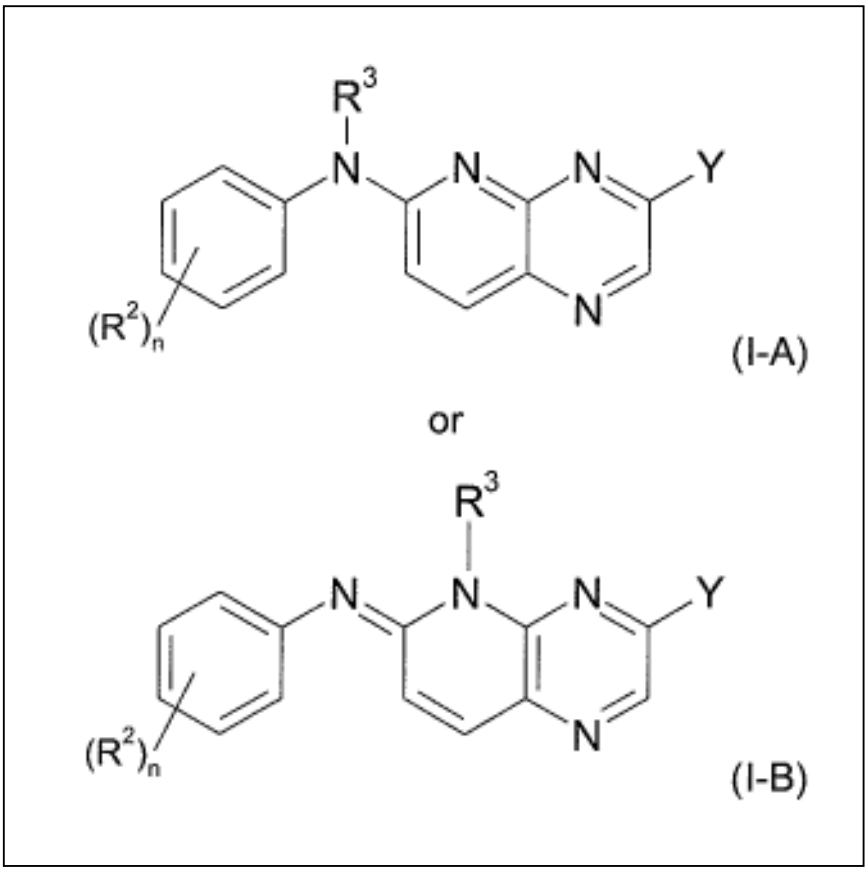
- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐


R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-A)
or
R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-B)


R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-A)
or
R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-B)


R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-A)
or
R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-B)


R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-A)
or
R3
N
N
N
N
Y
(R2)n
(I-B)

PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICION DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR)

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos fusionados derivados de piridopirazina y composiciones farmacéuticas que los comprenden, útiles en el tratamiento o prevención de estados o afecciones de enfermedad mediadas por tales tirosina cinasas, en particular el FGFR.

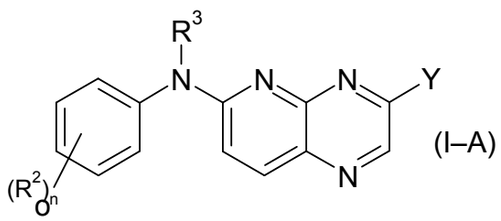
PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICIÓN DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR)

Campo de la Invención

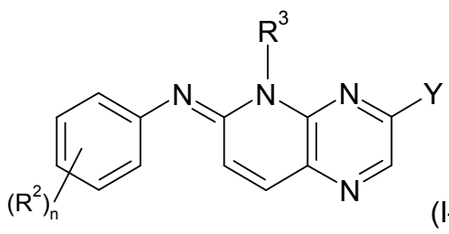
La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de piridopirazina, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para la preparación de tales compuestos y al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

Breve Descripción de la Invención

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



(I–A)



(I–B)

incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde

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

con R^{13}, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –C(=O)–R^{13}, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con R^{13}, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con –C(=O)–R^{13}, –C(=O)–R^{13}, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –NR^7R^8, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –C(=O)–NR^7R^8, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con –NR^7R^8, alcoxi de $C_{1–4}$ 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;

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

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

E representa un enlace, –(C$R^{22}R^{23}$)$_n$–, alquendiilo de $C_{2–4}$–opcionalmente sustituido con R^{22}, alquindiilo de $C_{2–4}$–opcionalmente sustituido con R^{22}, –CO–(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–, –(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–CO–, –NR^{22}–(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–, –(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–NR^{22}–, –O–(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–, –(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–O–, –S(O)$_m$–(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–, –(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–S(O)$_m$–, –(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–CO–NR^{22}–(C$R^{22}R^{23}$)$_s$– o –(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–NR^{22}–CO–(C$R^{22}R^{23}$)$_s$–;

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

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

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

$_6$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^{12}–S(=O)_2–$alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NH–S(=O)_2–$haloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^{12}–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$, R^{13}, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–P(=O)(OH)_2$ o alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–P(=O)$(O-alquilo de $C_{1–6})_2$;

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

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

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

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

R^9 representa cicloalquilo de $C_{3–8}$, cicloalquenilo de $C_{3–8}$, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tal cicloalquilo de $C_{3–8}$, cicloalquenilo de $C_{3–8}$, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado, de modo independiente, de =O, alquilo de $C_{1–4}$, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo de $C_{1–4}$, ciano, cianoalquilo de $C_{1–4}$, alquilo de $C_{1–4}$–O–C(=O)–, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con alquilo de $C_{1–4}$–O–C(=O)–, alquilo de $C_{1–4}$–C(=O)–, alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, en donde cada alquilo de $C_{1–4}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo de $C_{1–4}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–4}$, $–NR^{14}R^{15}$, $–C(=O)–NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con $–NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con $–C(=O)–NR^{14}R^{15}$, alcoxi de $C_{1–4}$, $–S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–4}$, $–S(=O)_2$–haloalquilo de $C_{1–4}$, $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –NH–$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–4}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –NH–$S(=O)_2$–haloalquilo de $C_{1–4}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –NH–$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $–C(=O)–R^{13}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con R^{13}, fenilo opcionalmente sustituido con R^{16}, fenilalquilo de $C_{1–6}$, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16}, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde tal heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, carboxilo, alquilo de $C_{1–6}$, cianoalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –

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

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

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

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

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

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

R^{19} representa hidrógeno; alquilo de C_{1-6}; cicloalquilo de C_{3-8}; alquilo de C_{1-6} sustituido con $–O–R^{20}$; $–(CH_2)_r–CN$; $–(CH_2)_r–CONR^{20}R^{21}$; $–(CH_2)_{r1}–$

$NR^{20}R^{21}$; $–(CH_2)_{r1}–NR^{20}COR^{21}$; $–(CH_2)_{r1}–NR^{20}–(CH_2)_s–SO_2–R^{21}$; $–(CH_2)_{r1}–NH–SO_2–NR^{20}R^{21}$; $–(CH_2)_{r1}–NR^{20}CO_2R^{21}$; $–(CH_2)_r–SO_2NR^{20}R^{21}$; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes cada uno seleccionado, de modo independiente, de halógeno, alquilo de $C_{1–4}$, alquiloxi de $C_{1–4}$–, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando tal heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes cada uno seleccionado, de modo independiente, de halógeno, alquilo de $C_{1–4}$, alquiloxi de $C_{1–4}$, ciano o amino; en donde tal alquilo de $C_{1–6}$ y cicloalquilo de $C_{3–8}$, puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^{20};

R^{20} y R^{21} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, alcanol de $C_{1–6}$–$(CH_2)_n$–O–alquilo de $C_{1–6}$ o cuando se unen a un átomo de nitrógeno R^{20} y R^{21} se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, S o N;

R^{22} y R^{23} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$ o hidroxialquilo de $C_{1–6}$;

m representa, de modo independiente, un número entero igual a 0, 1 ó 2;

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

s representa, de modo independiente, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

r representa, de modo independiente, un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4;

r1 representa, de modo independiente, un número entero igual a 2, 3 ó 4;

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

Los documentos WO 1999/17759, 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, WO 00/42026, WO 2008/138878, WO 2004/104003, WO 2004/104002, WO 2007/079999, WO 2007/054556, WO 2010/084152, US 2005/0272736, US 2005/0272728, US 2007/0123494, WO 2011/135376 describen cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

Descripción Detallada de la Invención

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 sub-fórmulas (por ejemplo, I–A, I–B, I–C, I–D), 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 de $C_{1–6}$ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de $C_{3–6}$ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de $C_{1–4}$ 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.

La expresión 'alquilo de $C_{1–4}$ o 'alquilo de $C_{1–6}$ tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 ó 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, isobutilo, sec–butilo, ter–butilo, n–pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

La expresión 'alquenilo de $C_{2–4}$ o 'alquenilo de $C_{2–6}$ tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado 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.

La expresión 'alquinilo de $C_{2–4}$ o 'alquinilo de $C_{2–6}$ tal como se usa en

la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado 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.

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

La expresión 'alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$' o 'alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo de $C_{1–4}$–O–alquilo de $C_{1–4}$ o un grupo alquilo de $C_{1–6}$–O–alquilo de $C_{1–6}$, en donde alquilo de $C_{1–4}$ y alquilo de $C_{1–6}$ son tal como se definen en la presente. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

La expresión 'cicloalquilo de $C_{3–8}$ tal como se usa en la presente se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

La expresión 'cicloalquenilo de $C_{3–8}$' tal como se usa en la presente se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un enlace doble de carbono–carbono.

La expresión 'hidroxialquilo de $C_{1–4}$' o 'hidroxialquilo de $C_{1–6}$' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo de $C_{1–4}$ o alquilo de $C_{1–6}$ tal como se define en la presente en donde uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo. Las expresiones 'hidroxialquilo de $C_{1–4}$' o 'hidroxialquilo de $C_{1–6}$' incluyen, en consecuencia, monohidroxialquilo de $C_{1–4}$, monohidroxialquilo de $C_{1–6}$ alquilo y también polihidroxialquilo de $C_{1–4}$ y polihidroxialquilo de $C_{1–6}$. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo de $C_{1–4}$ o hidroxialquilo de $C_{1–6}$ puede tener uno, dos,

tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

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

La expresión 'hidroxihaloalquilo de $C_{1–4}$' o 'hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo de $C_{1–4}$ o alquilo de $C_{1–6}$ 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. La expresión 'hidroxihaloalquilo de $C_{1–4}$' o 'hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$' se refiere, en consecuencia, a un grupo alquilo de $C_{1–4}$ o alquilo de $C_{1–6}$ 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.

La expresión 'hidroxialcoxi de $C_{1–4}$' o 'hidroxialcoxi de $C_{1–6}$' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo –O–alquilo de $C_{1–4}$ o un grupo –O–alquilo de $C_{1–6}$ en donde el grupo alquilo de $C_{1–4}$ y alquilo de $C_{1–6}$ es como se definió con anterioridad y uno o más que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo de $C_{1–4}$ o alquilo de $C_{1–6}$ está reemplazado por un grupo hidroxilo. La expresión 'hidroxialcoxi de $C_{1–4}$' o 'hidroxialcoxi de $C_{1–6}$' incluyen, por ende, monohidroxialcoxi de $C_{1–4}$, monohidroxialcoxi de $C_{1–6}$ y también polihidroxialcoxi de $C_{1–4}$ y polihidroxialcoxi de $C_{1–6}$. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxilo, de modo

que el hidroxialcoxi de $C_{1–4}$ o hidroxialcoxi de $C_{1–6}$ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

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

La expresión 'hidroxihaloalcoxi de $C_{1–4}$' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo –O–alquilo de $C_{1–4}$, en donde el grupo alquilo de $C_{1–4}$ 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. La expresión 'hidroxihaloalcoxi de $C_{1–4}$' se refiere, en consecuencia, a un grupo –O–alquilo de $C_{1–4}$ 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.

La expresión 'haloalcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$' tal como se usa en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo de $C_{1–4}$–O–alquilo de $C_{1–4}$ en donde el alquilo de $C_{1–4}$ es tal como se define en la presente y en donde en uno o los dos de los grupos alquilo de $C_{1–4}$ uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. La expresión 'haloalcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$' se refiere, en consecuencia, a un grupo alquilo de $C_{1–4}$–O–alquilo de $C_{1–4}$ en donde en uno o los dos de los grupos alquilo de $C_{1–4}$ uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno y en donde el alquilo de

C_{1-4} es tal como se define en la presente. Con preferencia, en uno de los grupos alquilo de C_{1-4} uno o más que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halógeno. Con preferencia, haloalcoxi de C_{1-4}–alquilo de C_{1-4} implica alquilo de C_{1-4} sustituido con haloalcoxi de C_{1-4}.

La expresión 'hidroxihaloalcoxi de C_{1-4}–alquilo de C_{1-4}' tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4}–O–alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo de C_{1-4} es tal como se define en la presente y en donde en uno o los dos grupos alquilo de 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. Las expresiones 'hidroxihaloalcoxi de C_{1-4}–alquilo de C_{1-4}' se refiere, en consecuencia, a un grupo alquilo de C_{1-4}–O–alquilo de C_{1-4}, en donde en uno o los dos grupos alquilo de 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 de C_{1-4} es tal como se define en la presente.

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

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

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

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

La expresión "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, la expresión “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, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros del anillo, más usualmente 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluyen 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros 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 miembros del anillo, más usualmente 3 a 7 y con preferencia 5, 6 ó 7 miembros del anillo, con mayor preferencia 5 ó 6 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros del anillo y más usualmente 9 ó 10 miembros 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 miembros del anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros del anillo. La expresión “heteroarilo” se usa en la presente para denotar un grupo heterociclilo con carácter aromático. La expresión “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 miembros del anillo y más usualmente de cinco a diez miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada de anillos se cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o miembros de cinco miembros 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 miembros 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 miembros 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 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos del anillo;

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

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

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

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

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

g) un anillo oxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que

contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo;

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

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros 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 miembros fusionado con un anillo de cinco miembros 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 miembros 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, dihidrobenzofurano, 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, bencimidazolilo, 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 grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno con un

anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo e indolinilo.

La expresión “grupo no aromático” comprende, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos parcialmente saturados y completamente saturados. Las expresiones “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≡ o N=C. La expresión “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, piperazina. 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 miembros del anillo, más usualmente 5 a 10 miembros del anillo. Estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 heteroátomo miembros del anillo (más usualmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos miembros del anillo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclico (por ejemplo, as en tetrahidrofurano y dioxano), restos de tioéter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), restos de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin–2–ona), restos de éster cíclico (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y sus combinaciones (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, restos 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 sus combinaciones. 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*, de Jerry March, 4ª Edición, 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 “carbociclilo” tal como se usa en la presente, a menos que el contexto indique otra cosa, ha de incluir sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Así, por ejemplo, la expresión “grupo carbociclilo” incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y 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 miembros del anillo, más usualmente 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros 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 miembros del anillo, más usualmente 3 a 7 y con preferencia, 5, 6 ó 7 miembros del anillo, con mayor preferencia, 5 ó 6 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros del anillo y más usualmente 9 ó 10 miembros del anillo. Cuando se hace referencia en la presente a grupos carbociclilo, el anillo carbociclilo, a menos que el contexto indique otra cosa, puede estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) con uno o varios sustituyentes tal como se trata en la presente.

El término carbociclilo comprende arilo, cicloalquilo de $C_{3–8}$, cicloalquenilo de $C_{3–8}$.

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

Ya sea que se usen antes o después en la presente, estos sustituyentes se pueden seleccionar, de modo independiente, de una lista de numerosas definiciones, todas posibles combinaciones que son químicamente posibles. Ya sea que se usen antes o después en la presente, ese sustituyente particular está también sustituido con dos o más grupos tales como, por ejemplo, hidroxihaloalquilo de $C_{1–4}$, hidroxihaloalcoxi de $C_{1–4}$, todas posibles combinaciones

químicamente posibles.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I–A).

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I–B).

En una modalidad, Y representa $–CR^{18}=N–OR^{19}$. En particular en donde R^{18} y R^{19} representan alquilo de $C_{1–6}$.

En una modalidad, Y representa –E–D, en donde E representa un enlace.

En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular aromático de 5 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico aromático de 3 a 12, en particular aromático de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico aromático 3 a 12 (por ejemplo, 5 a 10) miembros del anillo, en donde tal carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa fenilo o naftilo, en donde tal fenilo o

naftilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico de 5 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa pirazolilo (por ejemplo, pirazol–4–ilo), en donde tal pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

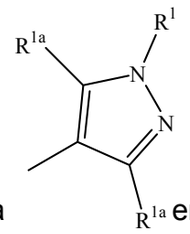
En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico de 6

miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

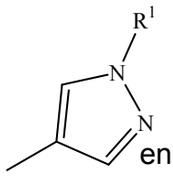
En una modalidad, Y representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo bicíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad, Y representa un heterociclilo aromático bicíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1.

En una modalidad Y representa  en donde R^1 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-4}, hidroxialquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con –NR^4R^5, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$C(=O)$–NR^4R^5, –$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, –$S(=O)_2$–haloalquilo de C_{1-6}, –$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$S(=O)_2$–haloalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –NH–$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con –NH–$S(=O)_2$–haloalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con –NR^{12}–$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, R^6, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$C(=O)$–R^6, hidroxialquilo de C_{1-6} sustituido con R^6, alquilo

de $C_{1–6}$ sustituido con $–Si(CH_3)_3$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–P(=O)(OH)_2$ o alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–P(=O)(O\text{-alquilo de } C_{1–6})_2$; y cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo de $C_{1–4}$, hidroxialquilo de $C_{1–4}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con amino o mono– o di(alquilo de $C_{1–4}$)amino o –NH(cicloalquilo de $C_{3–8}$), cianoalquilo de $C_{1–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$ y alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con uno o varios átomos de flúor. En una modalidad, R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno y alquilo de $C_{1–4}$. En una modalidad, R^{1a} es hidrógeno.

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

En una modalidad, E representa un enlace, alquendiilo $C_{2–4}$ opcionalmente sustituido con R^{22}, $–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–CO–$, $–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–$, $–O–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–CO–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$ o $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$.

En una modalidad, E representa un enlace, alquendiilo $C_{2–4}$, $–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–CO–$, $–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–$, –

$(CR^{22}R^{23})_s–CO–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$ o $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$.

En una modalidad, E representa alquendiilo de $C_{2–4}$, $–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–CO–$, $–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–CO–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$ o $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$.

En una modalidad, E representa un enlace.

En una modalidad, Y representa –E–D, en donde E es distinto de un enlace.

En una modalidad, Y representa –E–D, en donde E es distinto de un enlace y D representa cualquiera de los siguientes:

– un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– fenilo o naftilo, en donde tal fenilo o naftilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un heterociclilo monocíclico de 5 ó 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un heterociclilo monocíclico de 5 miembros del anillo que contiene

al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

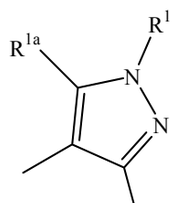
– un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un heterociclilo monocíclico de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

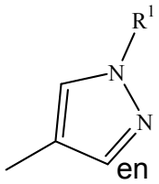
– un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un heterociclilo bicíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

– un heterociclilo aromático bicíclico de 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

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

$_6$, –S(=O)$_2$–haloalquilo de C$_{1–6}$, –S(=O)$_2$–NR^{14}R^{15}, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –S(=O)$_2$–alquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –S(=O)$_2$–haloalquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –S(=O)$_2$–NR^{14}R^{15}, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –NH–S(=O)$_2$–alquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –NH–S(=O)$_2$–haloalquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –NR^{12}–S(=O)$_2$–NR^{14}R^{15}, R^6, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con R^6, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–R^6, hidroxialquilo de C$_{1–6}$ sustituido con R^6, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –Si(CH$_3$)$_3$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –P(=O)(OH)$_2$ o alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –P(=O)(O-alquilo de C$_{1–6}$)$_2$; y cada R^{1a} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo de C$_{1–4}$, hidroxialquilo de C$_{1–4}$, alquilo de C$_{1–4}$ sustituido con amino o mono– o di(alquilo de C$_{1–4}$)amino o –NH(cicloalquilo de C$_{3–8}$), cianoalquilo de C$_{1–4}$, alcoxi de C$_{1–4}$–alquilo de C$_{1–4}$ y alquilo de C$_{1–4}$ sustituido con uno o varios átomos de flúor;

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

En una modalidad, D es distinto de pirazolilo, en particular D es

piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3–benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 2,5–dihidropirolilo, pirimidinilo, pirolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando tales anillos opcionalmente sustituidos. Tales sustituyentes ópticos pueden representar halo, ciano, alquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$, –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, **–**NR^4R^5, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –O–C(=O)– alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con **–**NR^4R^5,–C(=O)–NR^4R^5, –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$–NR^4R^5, R^6, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^6.

En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es distinto de pirazolilo, en particular D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3–benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 2,5–dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando tales anillos opcionalmente sustituidos.

En una modalidad, E es un enlace y D es 4–pirazolilo opcionalmente sustituido. En una modalidad, E es un enlace y D está sustituido con 4–pirazolilo en la posición 1 con alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, metilo.

En una modalidad, E es un enlace y D es 1–pirazolilo o 2–pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es 1–pirazolilo o 2–pirazolilo, ambos pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una modalidad, E es distinto de un enlace y D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

En una modalidad, E es un enlace y D es un carbociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros o un heterociclilo saturado o aromático opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros tales como, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo; más en particular, D es un pirazolilo opcionalmente sustituido; más en particular aún, D es pirazolilo sustituido con alquilo de $C_{1–6}$.

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

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

En una modalidad, R^1 representa hidrógeno.

En una modalidad, R^1 representa alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NR^4R^5, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, R^6, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^6, más en particular, R^1 representa alquilo de $C_{1–6}$. En una modalidad, R^1 representa metilo.

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

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, $CH_3O–$, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo de $C_{1–4}$, por ejemplo, metilo o $–C(=O)–NR^7R^8$, en particular uno o varios R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, $CH_3O–$ o halógeno, por ejemplo, fluoro.

En una modalidad, uno o varios R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, $CH_3O–$.

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

En una modalidad, n es igual a 2, 3 ó 4, en particular n es igual a 3 ó 4.

En una modalidad, n es igual a 2 y un R^2 está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5.

En una modalidad, n es igual a 2 y un R^2 está presente en la posición 3 y el otro está presente en la posición 5 y cada R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$, por

ejemplo, cada R^2 representa CH_3O–.

En una modalidad, n es igual a 3 y un R^2 está presente en la posición 2, un R^2 está presente en la posición 3 y un R^2 está presente en la posición 5.

En una modalidad, n es igual a 3 y un R^2 está presente en la posición 3 y representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, CH_3O–; un R^2 está presente en la posición 5 y representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, CH_3O–; un R^2 está presente en la posición 2 y representa halógeno, por ejemplo, fluoro.

En una modalidad, n es igual a 4 y un R^2 está presente en la posición 2, un R^2 está presente en la posición 3, un R^2 está presente en la posición 5 y un R^2 está presente en la posición 6.

En una modalidad, n es igual a 4 y un R^2 está presente en la posición 3 y representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, CH_3O–; un R^2 está presente en la posición 5 y representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, CH_3O–; un R^2 está presente en la posición 2 y representa halógeno, por ejemplo, fluoro y un R^2 está presente en la posición 6 y representa halógeno, por ejemplo, fluoro.

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

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

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

En una modalidad, R^3 representa alquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con –O–C(=O)–alquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquinilo de C_{2-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, cianoalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o dos halo

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

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

En una modalidad, R^3 representa alquinilo de $C_{2–6}$, haloalquilo de $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con $–O–C(=O)–$alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con $–O–C(=O)–$alquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9,alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$ o alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –O–C(=O)–$NR^{10}R^{11}$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9 o alquinilo de $C_{2–6}$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, cianoalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con carboxilo, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con hidroxilo y R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9 o alquinilo de $C_{2–6}$. En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$, haloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$ o alquinilo de $C_{2–6}$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9 o alquinilo de $C_{2–6}$.

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxialcoxilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquinilo de $C_{2–6}$ o alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo de $C_{2–6}$. R^3 puede representar –$CH_2C{\equiv}C$-H.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con R^9. R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con R^9, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, pirimidinilo o pirazinilo.

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, metilo) sustituido con R^9, en donde R^9 representa imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol–2–ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo, pirimidin–2–ilo), pirazinilo no sustituido o imidazolilo sustituido con $–S(O)_2–N(CH_3)_2$.

En una modalidad, R^3 representa alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $–CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9. R^9 puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un sustituyente de alcoxilo $C_{1–4}$, por ejemplo, $–OCH_3$. R^3 puede representar $–CH_2-C\equiv C-$ (3–metoxi–piridin–2–ilo).

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

En una modalidad, R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$. R^3 puede representar $–CH_2CH_2OH$ o $–CH_2CH_2CH_2OH$.

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

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

En una modalidad, R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con R^9 o alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$. En particular, R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con R^9, en donde R^9 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, pirrolidinonilo u oxazolidinonilo o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo o triazolilo o R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, en donde R^{10} y R^{11} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ o R^6.

En otra modalidad más, R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$.

En una modalidad, R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$. En una modalidad, R^3 representa **–**$NR^{10}R^{11}$ sustituido con alquilo de $C_{1–4}$, en donde el grupo alquilo de $C_{1–4}$ es un grupo alquilo de cadena lineal por ejemplo, 2–etilo, n–propilo. En una modalidad, R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, en donde el grupo alquilo de $C_{1–4}$ es un grupo etileno (–CH_2CH_2–).

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, 2–etilo, n–propilo) sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, en donde R^{10} y R^{11} están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$ y haloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, hidrógeno, iso–propilo o –CH_2CF_3).

En una modalidad, cuando R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$ y uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, –CH_3 o –$CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar –$CH_2CH_2NHCH_3$ o –$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$;

En una modalidad, R^3 representa –$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

En una modalidad, R^9 está seleccionado de:

un cicloalquilo de $C_{3–8}$ opcionalmente sustituido,

un heterociclilo monocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente

sustituido.

un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de oxígeno,

un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno,

un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico de 6 miembros parcialmente saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido,

un heterociclilo monocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno,

un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo benceno fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos,

un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman juntos para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido aromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo de azufre,

un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre y un heteroátomo de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno y dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido aromático de 5 miembros que contiene tres heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un heteroátomo de azufre,

un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno,

un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno y

fenilo o naftilo, en particular fenilo.

En una modalidad, R^9 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 4 miembros tales como, por ejemplo, oxetanilo; un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo u oxazolidinonilo; un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo o pirazolilo; un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, tetrahidropiranilo o morfolino; un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo; un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido tales como, por ejemplo, bencimidazolilo o imidazotetrahidropiridinilo (3H-imidazo[4,5–c]4,5,6,7–tetrahidropiridinilo); o cicloalquilo de $C_{3–6}$ tales como, por ejemplo, ciclopropilo. En una modalidad, R^9 representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo. Los

sustituyentes opcionales pueden representar alcoxi de $C_{1–4}$ o $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$.

En una modalidad, R^9 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, pirrolidonilo u oxazolidinonilo o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo o triazolilo.

En una modalidad, R^9 representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo. Los sustituyentes opcionales puede representar $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$.

En una modalidad, R^9 representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo. Los sustituyentes opcionales puede representar alcoxi de $C_{1–4}$.

En una modalidad, R^9 representa un heterociclo aromático o saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo, pirolidinilo, oxazolidinilo. Los sustituyentes opcionales puede representar =O, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en donde tal heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16}; o $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$.

En una modalidad, R^9 representa cicloalquilo de $C_{3–6}$ tales como, por ejemplo, ciclopropilo, un heterociclilo saturado de 3 miembros tales como, por ejemplo, oxiranilo, un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, pirolidinonilo, un heterociclo opcionalmente sustituido de 6 miembros aromático o saturado tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o morfolinilo, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido tales como, por ejemplo, 1H–isoindol–1,3–diona. Los sustituyentes opcionales puede representar =O, alcoxi de $C_{1–4}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con $–NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo de $C_{1–4}$ o alquilo de $C_{1–4}–C(=O)–$.

En una modalidad, los sustituyentes opcionales de R^9 son hidroxilo, oxo, alquilo de $C_{1–4}$, por ejemplo, metilo, hidroxialquilo de $C_{1–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, halógeno, $–NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con $–NR^{14}R^{15}$, alcoxi de $C_{1–4}$, $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$, en particular oxo.

En una modalidad, R^{10} representa hidrógeno o alquilo de $C_{1–6}$.

En una modalidad, R^{10} es hidrógeno.

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

En una modalidad, R^{10} y R^{11} representan hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ o R^6. En una modalidad, R^{10} y R^{11} representan hidrógeno o alquilo de $C_{1–6}$.

En una modalidad, R^6 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, piperazinilo o morfolinilo o tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de $C_{1–6}$ o alquilo de $C_{1–6}$–O–C(=O)–.

En una modalidad, R^6 representa un heterociclilo de 6 miembros monocíclico aromático que está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de $C_{1–6}$ o alquilo de $C_{1–6}$–O–C(=O)–.

En una modalidad, R^6 representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros tales como, por ejemplo, oxetanilo; o un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros tales como, por ejemplo, piperidinilo o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo.

En una modalidad, R^4 y R^5 representan hidrógeno.

En una modalidad, R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, metilo.

En una modalidad, R^{12} representa hidrógeno o alquilo de $C_{1–4}$ opcionalmente sustituido con alquiloxi de $C_{1–4}$.

En una modalidad, R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N o O.

En una modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de $C_{1–4}$ opcionalmente sustituido con hidroxilo. En una modalidad, R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de $C_{1–4}$.

En una modalidad, R^{22} y R^{23} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno.

En una modalidad de la invención, n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, $CH_3O–$ o halógeno, por ejemplo, fluoro; R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^{10}R^{11}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, alquinilo de $C_{2–6}$; Y representa –E–D, en donde E representa un enlace y D representa opcionalmente sustituido pirazolilo.

En una modalidad de la invención, n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, $CH_3O–$ o halógeno, por ejemplo, fluoro; R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^{10}R^{11}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, alquinilo de $C_{2–6}$; Y representa –E–D, en donde E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo de $C_{1–6}$; R^{10} y R^{11} representan hidrógeno o alquilo de $C_{1–6}$; R^9 representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo.

En una modalidad de la invención, n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O–, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo de C_{1-4}, por ejemplo, metilo o –C(=O)–NR^7R^8, por ejemplo, –C(=O)–NH–CH_3; R^3 representa alquilo de C_{1-6}, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, cianoalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–O–alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de C_{1-6}, alquinilo de C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo de C_{2-6}; Y representa –E–D, en donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico opcionalmente sustituido de 6 miembros, por ejemplo, fenilo o un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros, por ejemplo, un heterociclilo saturado o aromático opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros tales como, por ejemplo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en particular, D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-6}, más en particular, D representa pirazolilo sustituido con alquilo de C_{1-6}.

En una modalidad de la invención, n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O–, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo de C_{1-4}, por ejemplo, metilo o –C(=O)–NR^7R^8, por ejemplo, –C(=O)–NH–CH_3; R^3 representa alquilo de C_{1-6}, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, cianoalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–O–alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}–

alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, alquinilo de $C_{2–6}$; Y representa –E–D, en donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico opcionalmente sustituido de 6 miembros, por ejemplo, fenilo o un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros, por ejemplo, un heterociclilo saturado o aromático opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros tales como, por ejemplo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en particular, D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de $C_{1–6}$, más en particular, D representa pirazolilo sustituido con alquilo de $C_{1–6}$; R^1 representa alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^4R^5$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, R^6, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^6, más en particular, R^1 representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, metilo; R^9 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 4 miembros tales como, por ejemplo, oxetanilo; un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo u oxazolidinonilo; un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo o pirazolilo; un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, tetrahidropiranilo o morfolino; un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo; un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido tales como, por ejemplo, bencimidazolilo o imidazotetrahidropiridinilo (3H imidazo[4,5–c]4,5,6,7–tetrahidropiridinilo); o cicloalquilo de $C_{3–6}$ tales como, por ejemplo, ciclopropilo, más en particular, R^9 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, pirrolidinonilo u oxazolidinonilo o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo o triazolilo; R^{10} y R^{11} representan hidrógeno,

alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ o R^6; en particular R^{10} y R^{11} representan hidrógeno, –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ o R^6; R^6 representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros tales como, por ejemplo, oxetanilo; o un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros tales como, por ejemplo, piperidinilo; o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo; R^4 y R^5 representan hidrógeno; R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, metilo, R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de $C_{1–4}$ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En una modalidad, Y es –E–D, en donde E es un enlace y D es un heterociclilo de 5 ó 6 miembros monocíclico aromático, en donde tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1 y en donde se aplica uno o varios de los siguientes:

n es 2;

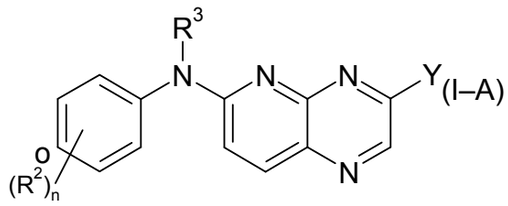
R^2 es alquiloxi de $C_{1–6}$;

R^2 está ubicado en la posición 3 y 5.

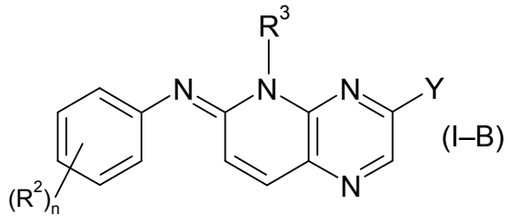
En una modalidad, Y es –E–D, en donde E es un enlace y D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3–benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 2,5–dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando tales anillos opcionalmente sustituidos, más en particular, D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3–benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 2,5–dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando tales anillos opcionalmente sustituidos y n es 2, más en particular aún, D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolopiridinilo, 1,3–benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 2,5–dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando tales

anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es alquiloxi de $C_{1–6}$, más en particular, D es piperidinilo, piridinilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, pirolopiridinilo, 1,3–benzodioxolilo, indolilo, tiazolilo, ciclopentilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, piperazinilo, 1,2,3,6–tetrahidropiridinilo, 2,5–dihidropirolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando tales anillos opcionalmente sustituidos; n es 2, R^2 es alquiloxi de $C_{1–6}$ y tal R^2 está ubicado en la posición 3 y 5.

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



(I–A)



(I–B)

incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de alcoxi de $C_{1–4}$, por ejemplo, $CH_3O–$ o halógeno, por ejemplo, fluoro;

Y representa –E–D;

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, por ejemplo, pirazolilo, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

E representa un enlace;

R^1 representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, metilo;

R^3 representa

– hidroxialquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–CH_2CH_2OH$ o –

$CH_2CH_2CH_2OH$,

– hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–CH_2CHOHCF_3$,

– alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, por ejemplo, $–CH_2–$ sustituido con imidazol–2–ilo, $–CH_2–$ sustituido con imidazol–2–ilo sustituido en la posición 1 con $–S(O)_2–N(CH_3)_2$, $–CH_2–$ sustituido con pirimidin–2–ilo, $–CH_2–$ sustituido con pirazin–2–ilo,

– alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^{10}R^{11}$, por ejemplo, $–CH_2CH_2NHCH_3$ o $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$,

– alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

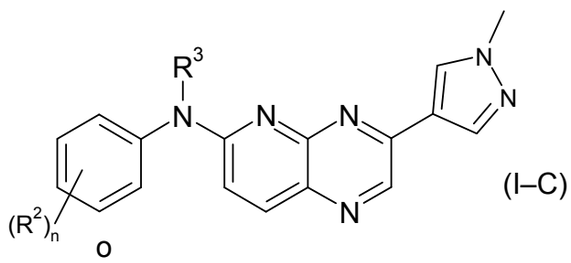
– alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, por ejemplo, $–CH_2—C\equiv C—$ (3–metoxi–piridin–2–ilo) o

– alquinilo de $C_{2–6}$, por ejemplo, $–CH_2C\equiv C$-H; y

n representa, de modo independiente, un número entero igual a 2, 3 ó 4;

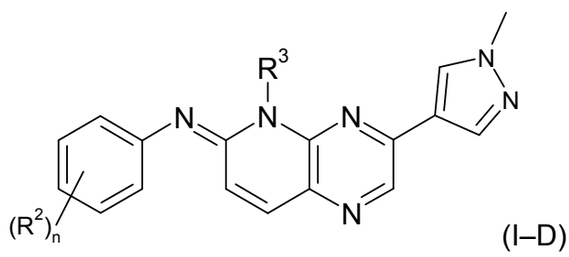
sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



(I–C)

o



(I–D)

incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o

estereoquímicamente isoméricas;

en donde n, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente;

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I–C) o la fórmula (I–D) incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde:

R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, CH_3O–) o halógeno (por ejemplo, fluoro); y

R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, $–CH_2CH_2OH$ o $–CH_2CH_2CH_2OH$), alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, $–CH_2CHOHCF_3$), alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con R^9 (por ejemplo, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo), alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$ y haloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, hidrógeno, iso–propilo o $–CH_2CF_3$), alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-H$) o alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $–CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9 (por ejemplo, R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo);

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I–C) o la fórmula (I–D) incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde:

R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, CH_3O–) o halógeno (por ejemplo, fluoro); y

R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, $–CH_2CH_2OH$ o $–CH_2CH_2CH_2OH$), alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, $–CH_2CHOHCF_3$), alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, metilo) sustituido con R^9 (por ejemplo, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol–2–ilo), pirimidinilo no sustituido (por ejemplo, pirimidin–2–ilo), pirazinilo no sustituido o imidazolilo sustituido con $–S(O)_2–N(CH_3)_2$), alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $–CH_2CH_2–$) sustituido con $–NR^{10}R^{11}$, en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$ (por ejemplo, R^3 representa $–CH_2CH_2NHCH_3$ o $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$), alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $–CH_2C{\equiv}C\text{-}H$) o alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $–CH_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}$) sustituido con R^9 (por ejemplo, $–CH_2$ —C≡C— (3–metoxi–piridin–2–ilo);

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I–C) o la fórmula (I–D) incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde:

R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $CH_3O–$) o halógeno (por ejemplo, fluoro) o hidroxilo; R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$) sustituido con R^9 (por ejemplo, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol–2–ilo) o triazolilo no sustituido (por ejemplo, triazol–3–ilo) o R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros, por ejemplo, 2–pirrolidinonilo (por ejemplo, 2–pirrolidinon–5–ilo o 2–pirrolidinon–1–ilo) o 2–oxazolidinonilo (por ejemplo, 2–oxazolidinon–5–ilo)) o R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $–CH_2CH_2–$) sustituido con $–NR^{10}R^{11}$ en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$ (por

ejemplo, R^3 representa $–CH_2CH_2NHCH_3$ o $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$) o –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–C(=O)–CH_3$ (por ejemplo, R^3 representa $–CH_2CH_2NH–C(=O)–CH_3$) o R^6 (por ejemplo, en donde R^6 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 4 miembros (por ejemplo, oxetanilo)); n es 2,3 ó 4;

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I–C) incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde:

R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $CH_3O–$) o halógeno (por ejemplo, fluoro); R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $–CH_2–$) sustituido con R^9 (por ejemplo, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol–2–ilo)) o R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $–CH_2CH_2–$) sustituido con $–NR^{10}R^{11}$ en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–CH_3$ (por ejemplo, R^3 representa $–CH_2CH_2NHCH_3$); en particular R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $–CH_2–$) sustituido con R^9 (por ejemplo, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol–2–ilo)); n es 2, 3 ó 4, en particular 3;

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I–C) incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde:

R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $CH_3O–$) o halógeno (por ejemplo, fluoro); y

R^3 representa hidroxialquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, $–CH_2CH_2OH$ o –

$CH_2CH_2CH_2OH$), alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo, $–CH_2CHOHCH_2OCH_3$), hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, $–CH_2CHOHCF_3$), alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con R^9 (por ejemplo, en donde R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo), alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$ y haloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, hidrógeno, iso–propilo o $–CH_2CF_3$), alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $–CH_2C{\equiv}C\text{-}H$) o alquinilo de $C_{2–6}$ (por ejemplo, $–CH_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}$) sustituido con R^9 (por ejemplo, R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo, piridinilo);

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

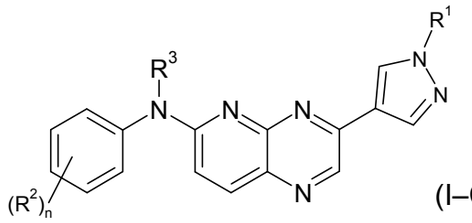
En una modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula (I–D) incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, en donde:

R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, $CH_3O–$) o halógeno (por ejemplo, fluoro); y

R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, alquilo de $C_{1–4}$) sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$ y haloalquilo de $C_{1–6}$ (por ejemplo, hidrógeno, iso–propilo o $–CH_2CF_3$) (por ejemplo, R^3 representa $–CH_2CH_2NHCH_3$ o $–CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$);

sus N–óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

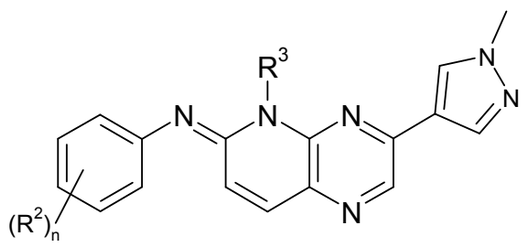
En una modalidad el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I–C):



(I–C)

en donde n, R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

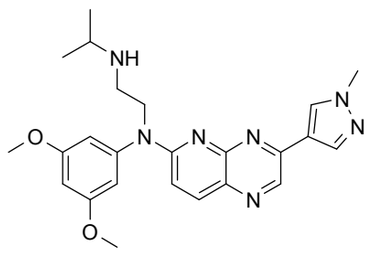
En una modalidad el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I–C):

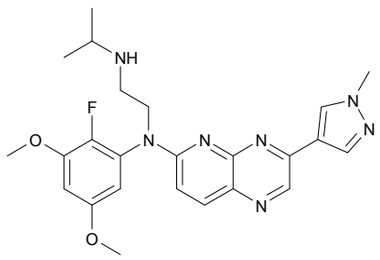


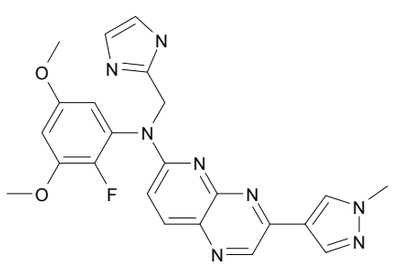
(I–D)

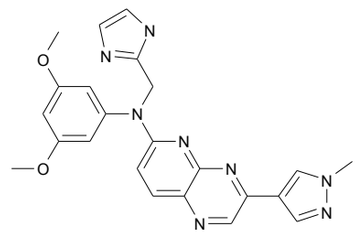
en donde n, R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la presente.

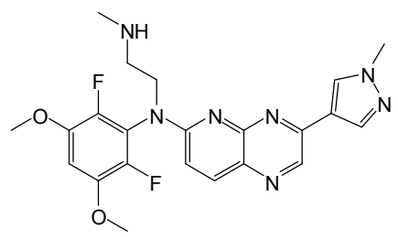
En una modalidad, la presente invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos





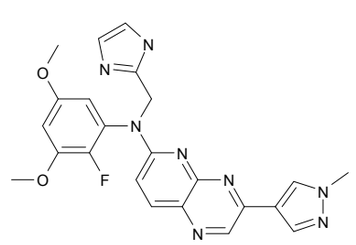


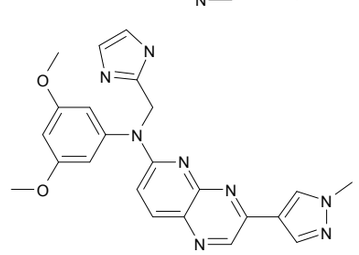


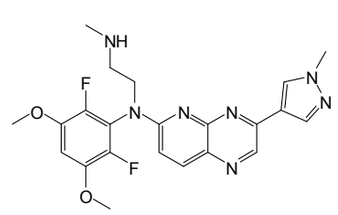


uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

En una modalidad, la presente invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos

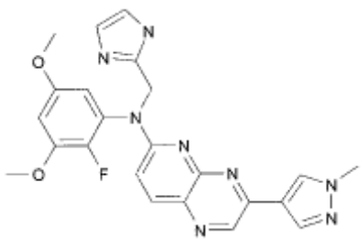


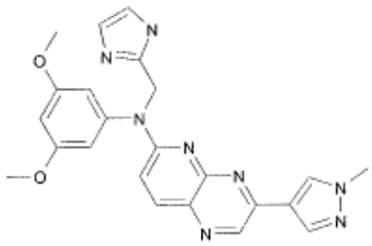


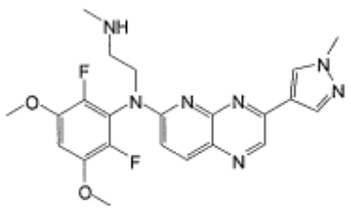


uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

En una modalidad, la presente invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos

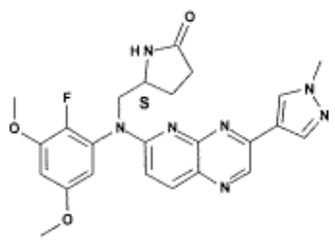


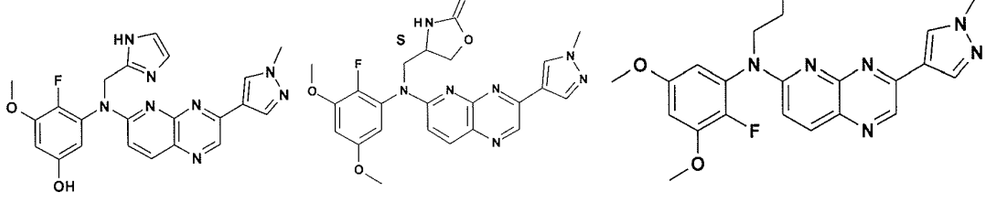


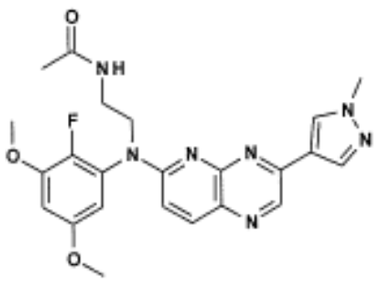


uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

En una modalidad, la presente invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos







uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

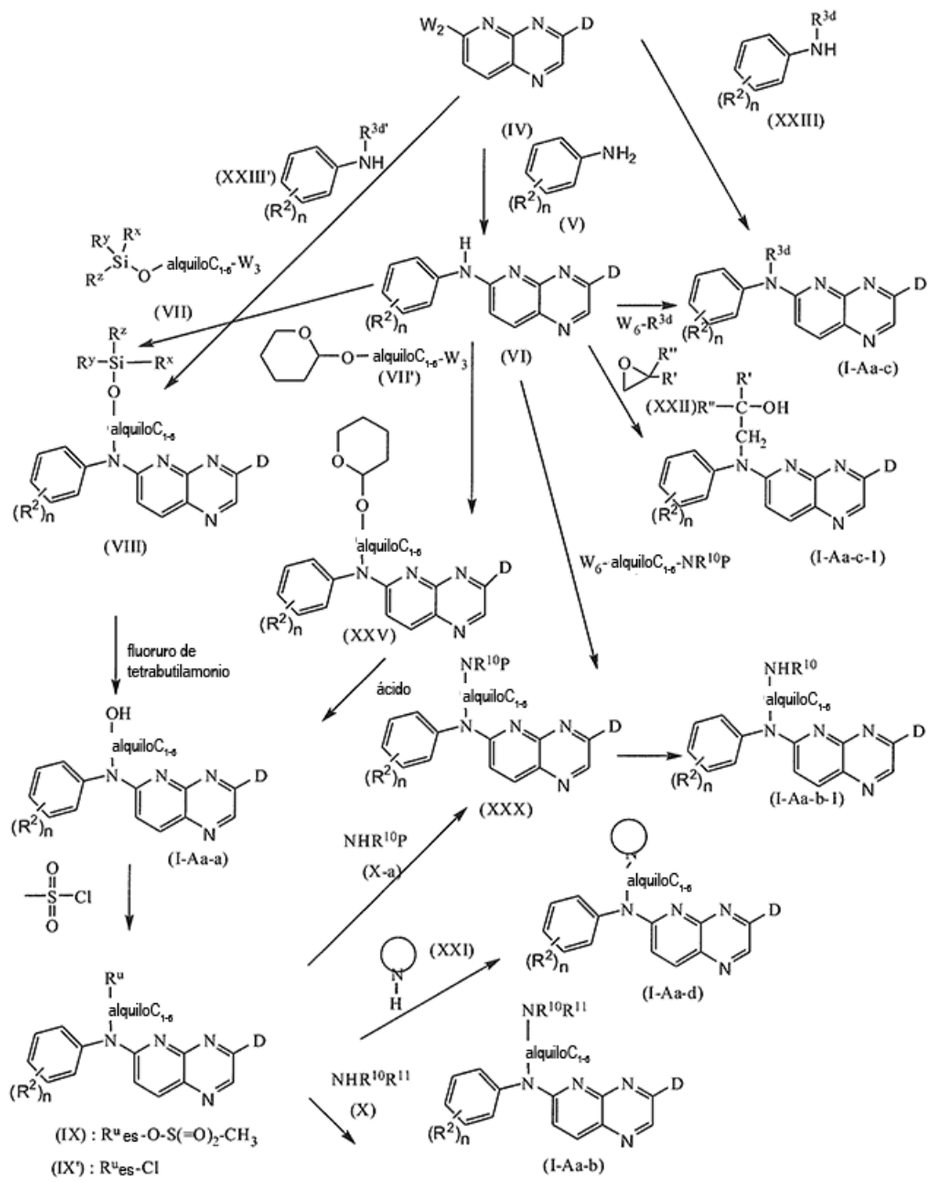
Para evitar dudas, se ha de entender que cada preferencia general y específica, modalidad y ejemplo para un sustituyente se puede combinar, de ser posible, con cada preferencia, modalidad y ejemplo general y específico para uno o varios, con preferencia, todos los otros sustituyentes tal como se define en la presente y todas esas modalidades están comprendidas por esta solicitud.

Métodos para la Preparación de los 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 sus ejemplos tal como se define en la presente.

En general, los compuestos de la fórmula (I–A), en donde Y es D (E es un enlace), estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa), 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 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 como ter–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 o N–metil–pirrolidona o dioxano y N–metil–pirrolidona, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VI). O, de modo alternativo, un intermediario de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un

intermediario de la fórmula (V) en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, n–propanol y opcionalmente en presencia de un ácido apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico. O, de modo alternativo, un intermediario de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (V) en presencia de bis(trimetilsilil)amida de potasio en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o N,N–dimetilformamida. Tal 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 de $C_{1–4}$ y R^z representan alquilo de $C_{1–4}$ 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 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). Este tipo de reacción también se puede realizar para introducir un grupo –alquilo de $C_{1–6}$–O–$Si(R^x)(R^y)(R^z)$ en un anillo R^9 apropiado dentro de la definición de R^3 o en un resto D apropiado. El intermediario resultante se puede hacer reaccionar luego con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, para dar como resultado un compuesto de la fórmula (I), en donde el anillo R^9 apropiado está sustituido con hidroxialquilo de $C_{1–6}$ o el resto D apropiado está sustituido con hidroxialquilo de $C_{1–6}$. Los intermediarios de la fórmula (VIII) o intermediarios de la fórmula (VIII), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado, también se pueden preparar por reacción de un intermediario de la fórmula (IV) o un intermediario de la fórmula (IV), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado con un intermediario de la fórmula (XXIII'), en donde $R^{3d'}$ representan –alquilo de $C_{1–6}$–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 o 2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenilo, una base apropiada como, por ejemplo, Cs_2CO_3 y un

solvente apropiado tales como, por ejemplo, 1,2–dimetoxietano o dioxano. Los intermediarios de la fórmula (VIII) se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa –alquilo de $C_{1–6}$–OH, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–a) o compuestos de la fórmula (I–Aa), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado, por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente apropiado, 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 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 se puede desproteger luego 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–Aa–a). Los compuestos de la fórmula (I–Aa–a) o compuestos de la fórmula (I–Aa–a), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado se pueden hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada 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 intermediarios de la fórmula (IX) o (IX'), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar los intermediarios de la fórmula (IX) o (IX'), en donde alquilo de $C_{1–6}$ representa alquilo de $C_{3–6}$. Para algunas variantes de intermediarios de la fórmula (IX) o (IX'), por ejemplo, en donde alquilo de $C_{1–6}$ representa alquilo de $C_{1–2}$, se puede preferir

realizar la reacción en condiciones no básicas. 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 (Ia), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con $NR^{10}R^{11}$, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–b) o compuestos de la fórmula (I–Aa–b), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado. Esta reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base apropiada 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 de HCl del intermediario de la fórmula (X) o se puede llevar a cabo en presencia de yoduro de potasio. De esta forma, se pueden obtener compuestos en donde R^3 representa yodoalquilo de C_{1-6}. Los compuestos de la fórmula (Ia–b), en donde el sustituyente R^1 lleva un grupo protector apropiado, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I–Aa–b) por reacción con un ácido apropiado tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano.

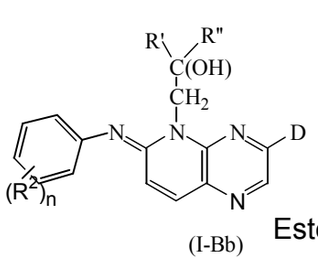
Los intermediarios de la fórmula (IX) también pueden reaccionar con un anillo que contiene nitrógeno apropiado dentro de la definición de R^9, estando representado tal anillo por la fórmula (XXI) o una sal apropiada de un intermediario de la fórmula (XXI), en presencia de un solvente apropiado tales 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 como, por ejemplo, Na_2CO_3, K_2CO_3 o trietilamina, dando como resultado un compuesto de la fórmula (I–Aa–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 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–Aa–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 pueden preparar por reacción de un intermediario de la fórmula (VI) con un intermediario de la fórmula W_6–alquilo de 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 como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o N,N–dimetilacetamida. De modo alternativo compuestos de la fórmula (I–Aa–d) o (I–Aa–b–1) también se pueden preparar por reacción respectivamente un intermediario de la fórmula (VI) con un intermediario de la fórmula W_6–alquilo de C_{1-6}–Nciclo o W_6–alquilo de 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^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, cloro, y similares u –O–$S(=O)_2$–CH_3 o p–toluensulfonato y R^{3d} representa alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido tales como, por ejemplo, –CH_2–C_3H_5, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3, ter–butóxido de potasio o hidróxido de potasio, opcionalmente un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, 2–metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, agua o acetonitrilo, dando como resultado un compuesto de la fórmula (I–Aa–c). De este modo, los compuestos de la fórmula (I–Aa–c), en donde R^3 representa –$S(=O)_2$–$N(CH_3)_2$ también se pueden preparar por reacción de un intermediario de la fórmula (VI) con cloruro de dimetilsulfamoílo, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida.

Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un intermediario, en donde el resto R^{3d} está protegido por un grupo protector apropiado tales como, por ejemplo, trifenilmetilo o $–CH_2–O–CH_2–CH_2–Si(CH_3)_3$, que se puede desproteger luego en un compuesto de la fórmula (I–Aa–c) en presencia de un ácido apropiado tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo o por reacción con un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un compuesto de la fórmula (I–Ba) (ver en la presente más adelante).

Los compuestos de la fórmula (I–Aa–c), en donde R^{3d} representa $–CH_2–C(OH)(R')(R'')$, en donde R' representa alquilo de $C_{1–4}$ opcionalmente sustituido y R'' representa hidrógeno o alquilo de $C_{1–4}$ opcionalmente sustituido, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–c–1), se pueden preparar por reacción el intermediario de la fórmula (VI) con un intermediario de la fórmula (XXII) en presencia de una base apropiada 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. Este tipo de reacción también se puede usar para preparar un compuesto de la fórmula (I–Bb).

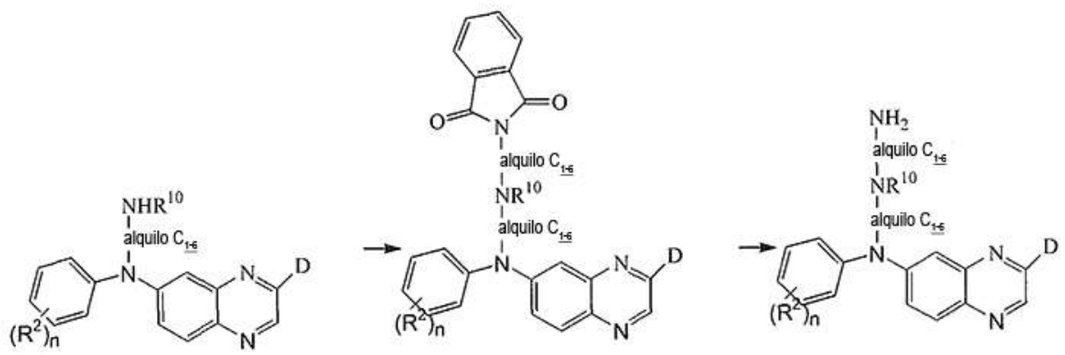


(I-Bb)

Este tipo de reacción también se puede usar para introducir un grupo $–CH_2–C(OH)(R')(R'')$ en un resto D.

Los compuestos de la fórmula (I–Aa–b), en donde R^{11} es alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con amino, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–b–2), también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1A.

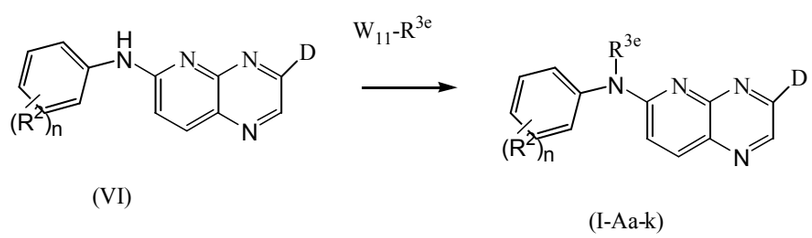
Esquema de Reacción 1A



En el Esquema de Reacción 1A, un compuesto de la fórmula (I–Aa–b–1) se hace reaccionar con N–(haloalquilo de $C_{1–6}$)ftalimida en presencia de una base apropiada 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–Aa–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–Aa), en donde R^3 representa opcionalmente sustituido alquinilo de $C_{2–6}$, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–k), se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción de reacción 1B.

Esquema de Reacción 1B



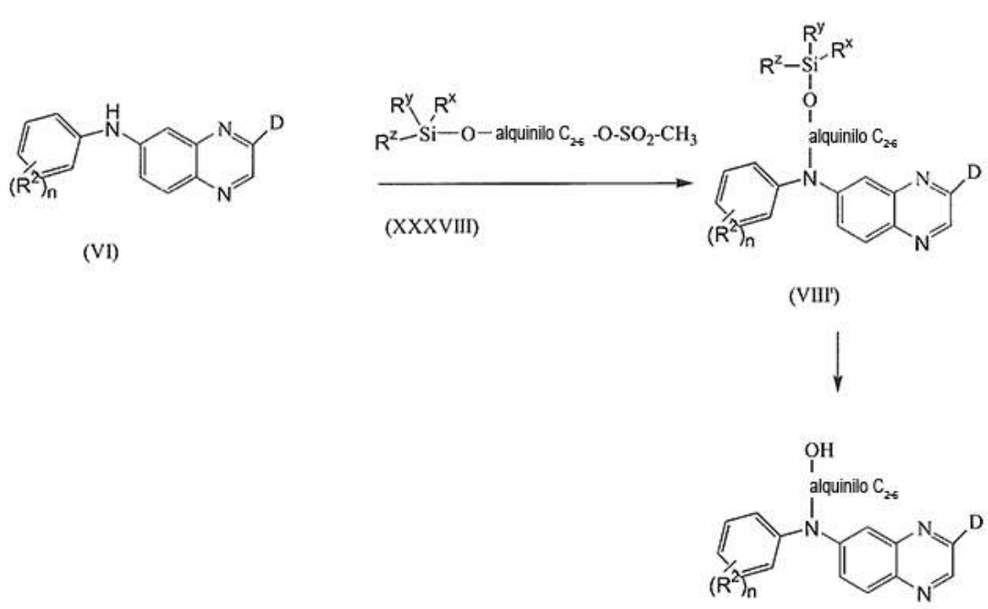
(VI) (I-Aa-k)

En el Esquema de Reacción 1B, un intermediario de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula $W_{11}–R^{3e}$ en donde R^{3e} representa alquinilo de $C_{2–6}$ 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 como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida. El intermediario $W_{11}–$

R^{3e} en donde W_{11} representa $–O–S(=O)_2–CH_3$, se pueden preparar por reacción el correspondiente derivado de alcohol con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina o 4–dimetilaminopiridina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I–Aa–k), en donde R^{3e} representa alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con hidroxilo, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–k–1), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1C.

Esquema de Reacción 1C



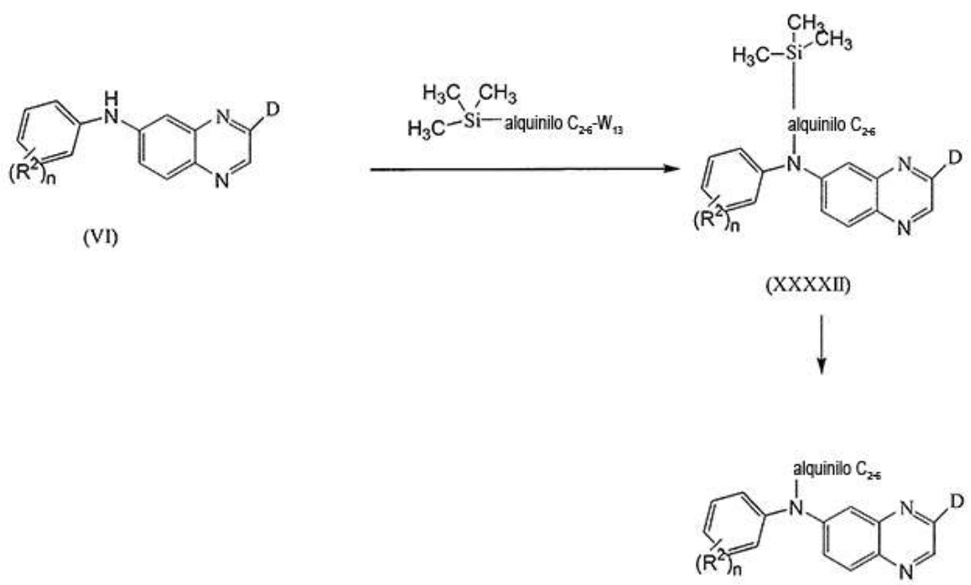
En el Esquema de Reacción 1C, un intermediario de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (XXXVIII) en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, dando como resultado un intermediario de la fórmula (VIII'), que se convierte en un compuesto de la fórmula (I–Aa–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. Esta reacción también se puede realizar con fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

De modo alternativo, en lugar de un intermediario de la fórmula

(XXXVIII), también se puede usar halo–alquinil C_{2-6}–O–Si(R^x)(R^y)(R^z).

Los compuestos de la fórmula (I–Aa–k), en donde R^{3e} representa alquinilo de C_{2-6}, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–k–2), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1D.

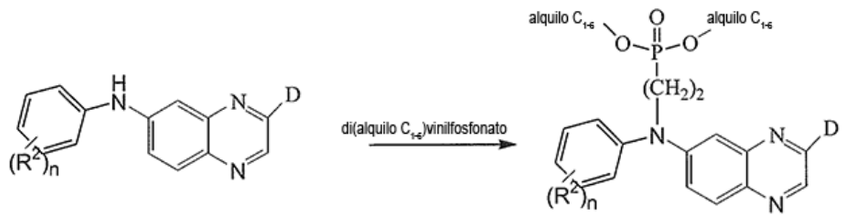
Esquema de Reacción 1D



En el Esquema de Reacción 1D, un compuesto de la fórmula (I–Aa–k–2) se prepara por desprotección de un intermediario de la fórmula (XXXXII) en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, y similares. Tal intermediario de la fórmula (XXXXII) se puede preparar por reacción de un intermediario de la fórmula (VI) con W_{13}–alquinilo de C_{2-6}–Si(CH_3)$_3$, en donde W_{13} es un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halógeno, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (I–Aa), en donde R^3 representa etilo sustituido con –P(=O)(O-alquilo de C_{1-6})$_2$, estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Aa–l), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1E.

Esquema de Reacción 1E

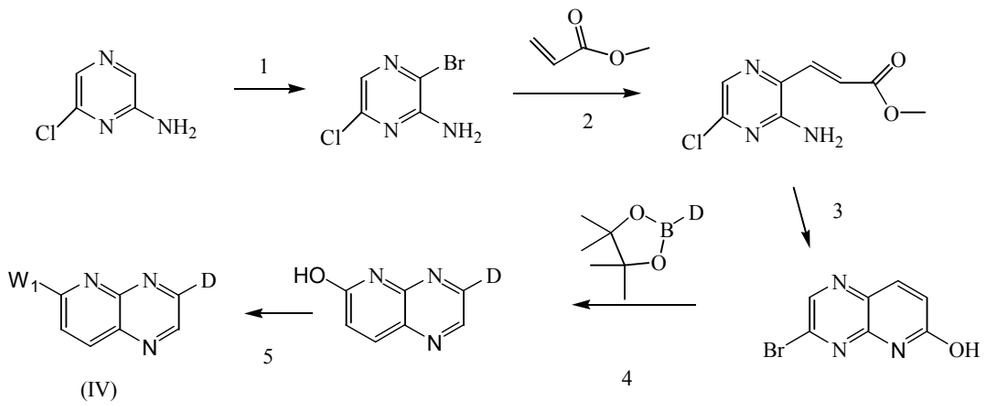


(VI)

En el Esquema de Reacción 1E, un intermediario de la fórmula (VI) se hace reaccionar con di(alquilo de $C_{1–6}$)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 (Ia–l).

Los intermediarios de la fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2.

Esquema de Reacción 2



(IV)

En el Esquema de Reacción 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un grupo saliente apropiado introduciendo un agente tales como, por ejemplo, *N*–bromosuccinimida y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, cloroformo (W^a representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, un halo, por ejemplo, cloro.

2: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, bis(tri–ter–butil–fosfina)paladio(0), una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida.

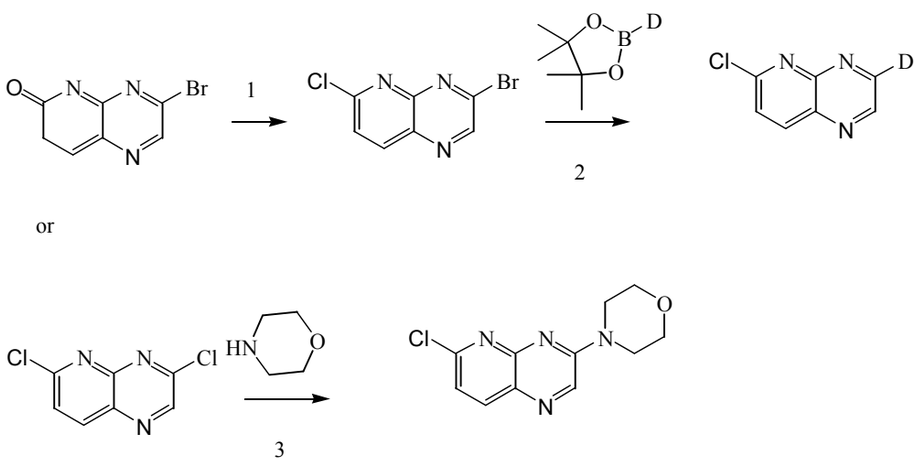
3: en presencia de un ácido apropiado tales como, por ejemplo, HBr/ácido acético.

4: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, una base apropiada como, por ejemplo, Na_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, 1,2–dimetoxietano y agua.

5: en presencia de un grupo saliente apropiado introduciendo un agente tales como, por ejemplo, $POCl_3$.

Los intermediarios de la fórmula (IV) también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2A.

Esquema de Reacción 2A



En el Esquema de Reacción 2A, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de $POCl_3$ y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o 1,2–dicloroetano.

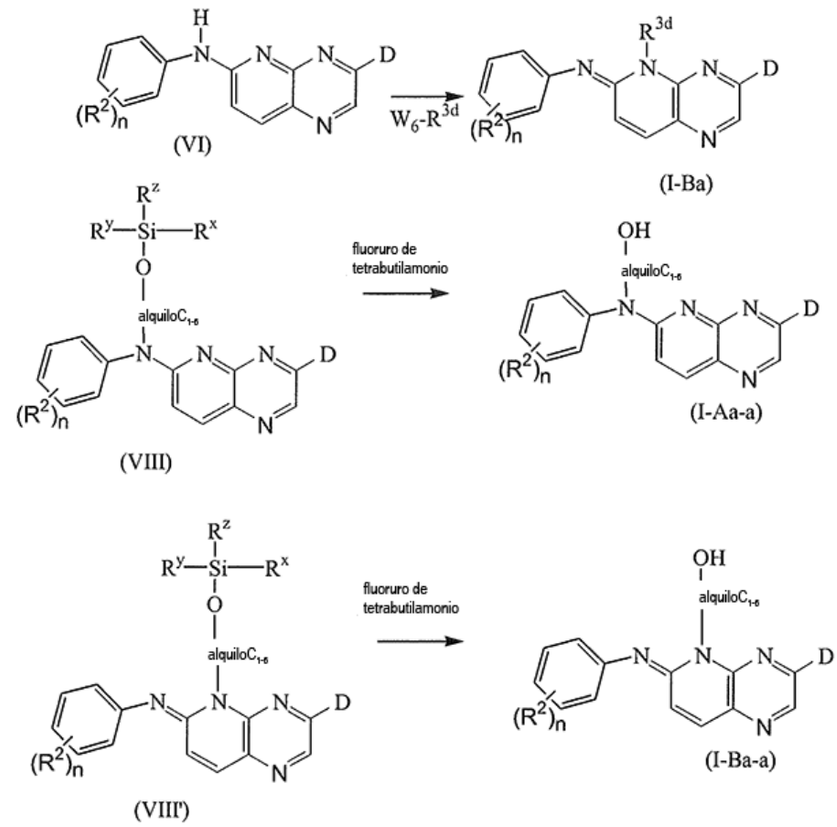
2: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, una base apropiada como, por ejemplo, Na_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, 1,2–dimetoxietano y agua, éter dimetílico. O bien

3: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano.

En general, compuestos de la fórmula (I–B), en donde Y es D (E es un enlace), estando representados tales compuestos por la fórmula (I–Ba), se

pueden preparar de acuerdo con las siguientes reacciones en el Esquema de Reacción 3.

Esquema de Reacción 3



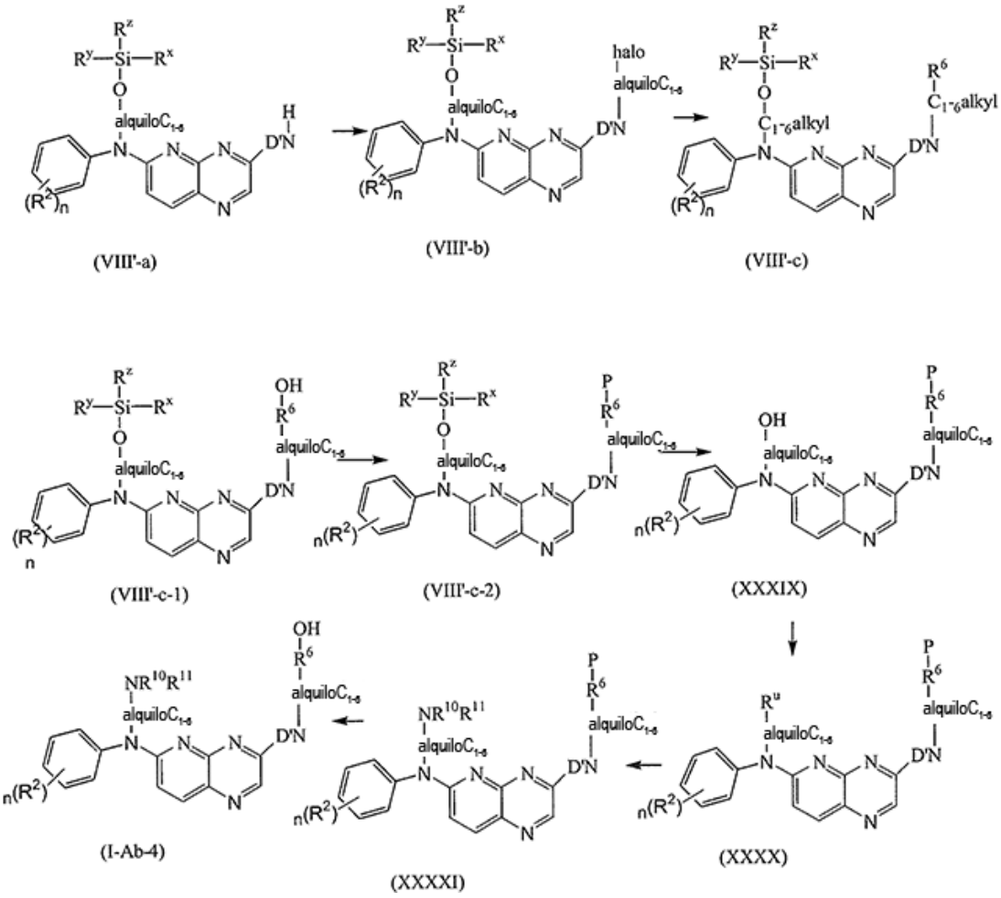
En el Esquema de Reacción 3, un intermediario de la fórmula (VI) puede reaccionar con $W_6–R^3$ en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, y similares u $–O–S(=O)_2–CH_3$ o p–toluensulfonato, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidróxido de potasio o hidruro de sodio y opcionalmente un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, 2–metiltetrahidrofurano y agua o N,N–dimetilformamida, dando como resultado un compuesto de la fórmula (I–Ba).

Los intermediarios de la fórmula (VIII) pueden reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dando como resultado un

compuesto de la fórmula (I–Aa–a). Este tipo de reacción también puede utilizarse para preparar un compuesto de la fórmula (I-Ba-a).

Los intermediarios de la fórmula (VIII'), en donde D es un resto del anillo que contiene un átomo de nitrógeno, se puede hacer reaccionar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4.

Esquema de Reacción 4



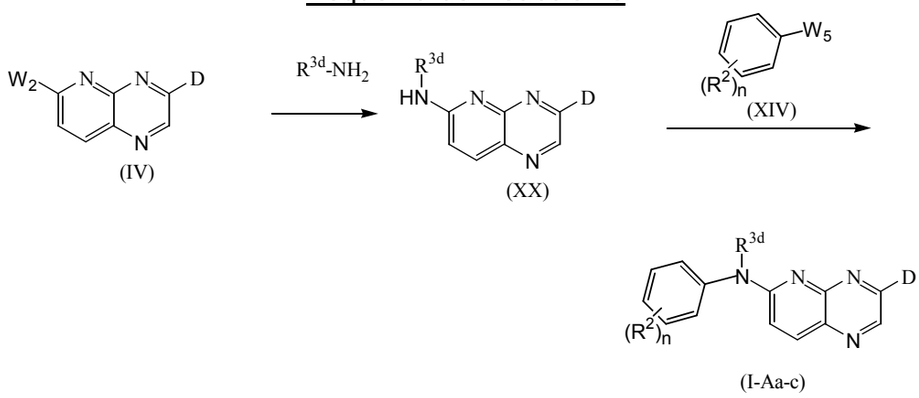
En el Esquema de Reacción 4, el resto de D'N representa un resto – D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los intermediarios de la fórmula (VIII'), en donde D representa D'NH, estando representados tales intermediarios por la fórmula (VIII'–a), se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (VIII'–b) por reacción con W_{12}–alquilo de $C_{1–6}$–halo en donde W_{12} representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo,

NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida. Tales intermediarios de la fórmula (VIII'–b) se pueden convertir en un intermediario de la fórmula (VIII'–c) por reacción con R^6 en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetonitrilo. Si en un intermediario de la fórmula (VIII'–c) el R^6 lleva un grupo hidroxilo como en un intermediario de la fórmula (VIII'–c–1), entonces tal grupo hidroxilo puede estar protegido por un grupo protector apropiado P tales como, por ejemplo, –O–C(=O)–alquilo de C_{1-6}, por reacción con alquilo de C_{1-6}–C(=O)–W_{12}, en presencia de una base apropiada 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 pueden 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. Tal intermediario de la fórmula (XXXIX) se puede convertir en un intermediario de la fórmula (XXXX), en donde R^u representa $–SO_2CH_3$, por reacción con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano. En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermediarios de la fórmula (XXXX), en donde alquilo de C_{1-6} representa alquilo de C_{3-6}. Para algunas variantes de intermediarios de la fórmula (XXXX), por ejemplo, en donde alquilo de C_{1-6} representa alquilo de C_{1-2}, se puede preferir realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermediarios de la fórmula (XXXX) 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. Tal intermediario de la fórmula (XXXXI) se puede desproteger luego en un compuesto de la fórmula (I–Aa–b–4) en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, y similares. Se considera dentro del conocimiento del experto en el arte el reconocimiento de que otros restos del anillo D se aplican a las reacciones descritas.

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 tal como se presenta en el Esquema de Reacción 1. Se considera dentro del conocimiento del experto reconocer en qué condición y para cuyas definiciones de R^1 en el resto del anillo D puede ser apropiado un grupo protector para llevar a cabo las reacciones. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R^1 se puede proteger con un resto de ter.–butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^1 se puede proteger con un grupo –C(=O)–O–$C(CH_3)_3$. También se considera dentro del alcance del conocimiento del experto reconocer reacciones apropiadas de desprotección.

Los compuestos de la fórmula (I–Aa–c) también se pueden preparar, de modo alternativo, de acuerdo con el Esquema de Reacción de reacción de abajo 5.

Esquema de Reacción 5

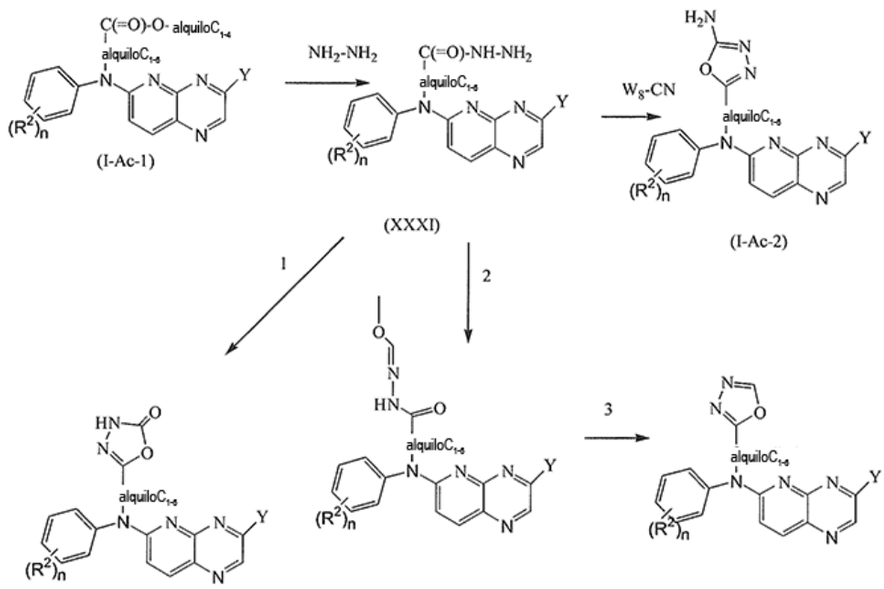


En el Esquema de Reacción 5, un intermediario de la fórmula (IV) se hace reaccionar con R^{3d}–NH_2 en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada como, por ejemplo, ter–butóxido de sodio y un ligando apropiado tales como, por ejemplo, 1,1'–[1,1'–binaftalen]–2,2'–diilbis[1,1–difenilfosfina], dando como resultado un intermediario de la fórmula (XX) que se hace reaccionar en una siguiente 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 como, por ejemplo, ter–butóxido de sodio

y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con 5–amino–1,3,4–oxadiazolilo o con 1,3,4–oxadiazolilo o con 2(3H)–1,3,4–oxadiazolonilo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción de reacción 6.

Esquema de Reacción 6

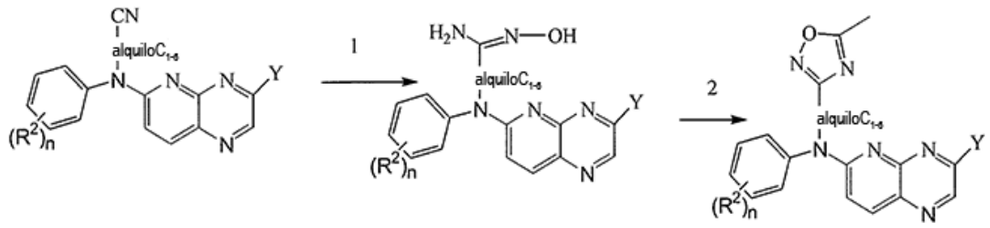


En el Esquema de Reacción 6, un compuesto de la fórmula (I–Ac–1) se hace reaccionar con $NH_2–NH_2$ en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXI) que luego se hace reaccionar en una siguiente etapa 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 como, por ejemplo, $NaHCO_3$ y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, agua o dioxano. Los intermediarios de la fórmula (XXXI) luego se puede hacer reaccionar tal como se describe en la etapa 1 en el esquema de reacción anterior en presencia de 1,1'–carbonildiimidazol y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, dioxano. O intermediarios de la fórmula (XXXI) se pueden hacer reaccionar tal como se describe en la etapa 2 en el esquema de reacción anterior en presencia de ortoformiato de trimetilo. El intermediario resultante luego se puede hacer reaccionar tal como se describe en la etapa 3 en el esquema de

reacción anterior en presencia de xileno.

El Esquema de Reacción de reacción 6A describe la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con 5–metil–1,2,4–oxadiazolilo.

Esquema de Reacción 6A



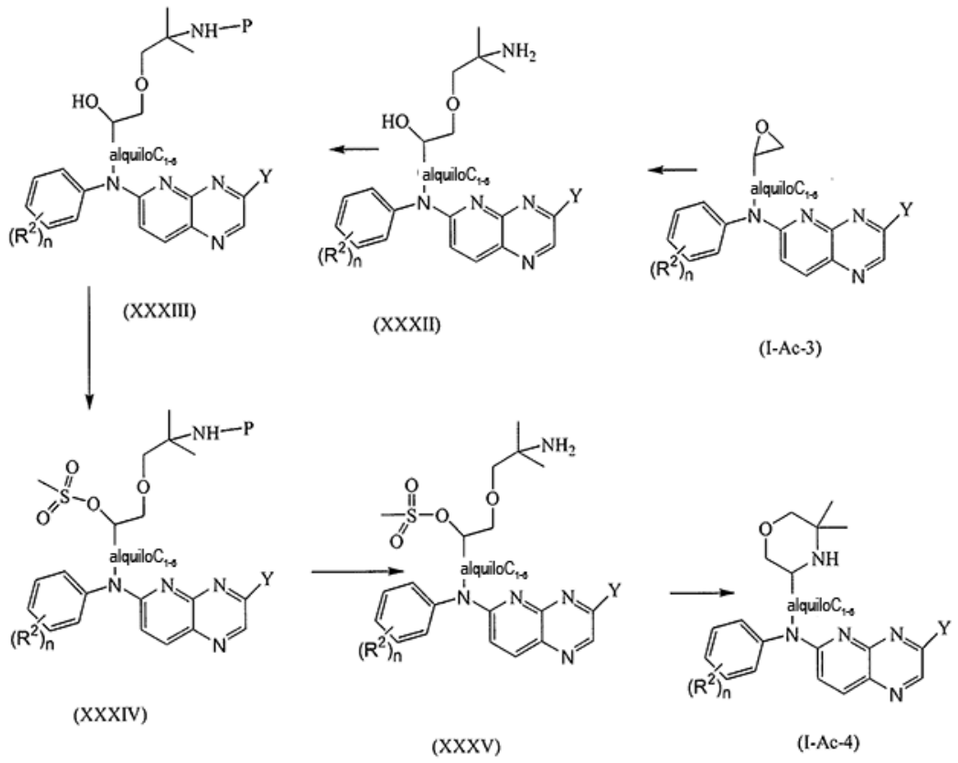
En el Esquema de Reacción 6A, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de hidroxilamina HCl, una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

2; en presencia de etóxido de sodio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con 3,3–dimetil–morfolina se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción de reacción de abajo 7.

Esquema de Reacción 7

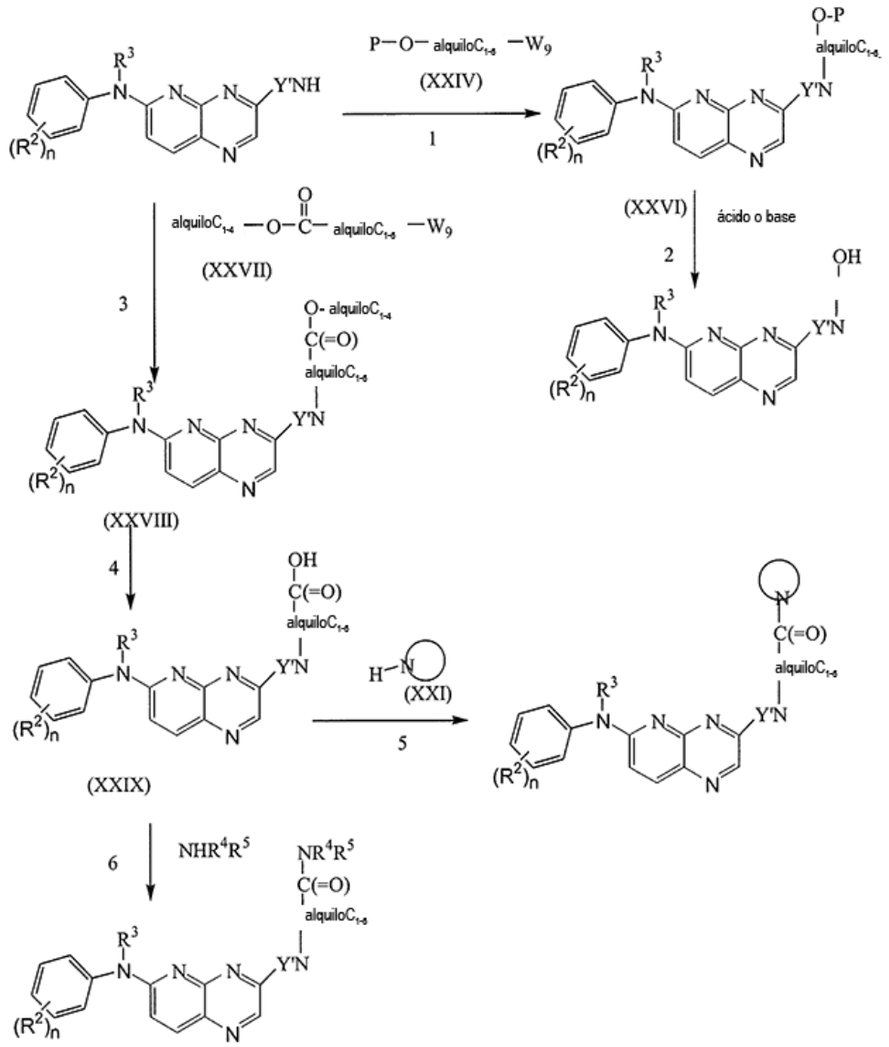


En el Esquema de Reacción 7, un compuesto de la fórmula (I–Ac–3) se hace reaccionar con 2–amino–2–metil–1–propanol en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, NaH y en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXII) cuyo resto de NH_2 se protege por medio de un grupo protector apropiado P tales como, por ejemplo, –C(=O)–O–$C(CH_3)_3$, por reacción con por ejemplo, dicarbonato de di–ter–butilo en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, dioxano y una base apropiada como, por ejemplo, $NaHCO_3$, dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXIII). En una siguiente etapa, tal intermediario se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano y una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina dando como resultado un intermediario de la fórmula (XXXIV). En particular, este tipo de reacción se usa para preparar intermediarios de la fórmula (XXXIV), en donde alquilo de $C_{1–6}$ representa alquilo de $C_{3–6}$. Para algunas variantes de intermediarios de la fórmula (XXXIV), por ejemplo, en donde alquilo de $C_{1–6}$ representa alquilo de $C_{1–2}$ se puede preferir realizar la reacción en condiciones no básicas. Los intermediarios de la fórmula (XXXIV) se convierten 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–Ac–4) por reacción con una base apropiada como, por ejemplo, *N,N*–diisopropiletilamina y trietilamina en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

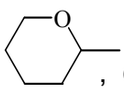
Como ya se mostró con anterioridad, los compuestos de la fórmula (I) o algunos de los intermediarios antes descritos se pueden preparar desprotegiendo los correspondientes compuestos protegidos. Otras reacciones de protección–desprotección se muestran en el siguiente esquema de reacción 8.

Esquema de Reacción 8



En el Esquema de Reacción 8, el resto Y'N representa un resto –E–D, en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno. Los compuestos

de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidroxialquilo de C_{1-6} 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 apropiado de desililación tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano (etapa 2). Los intermediarios de la fórmula (XXVI) se pueden preparar por reacción un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno con un intermediario de la fórmula (XXIV), en donde W_9 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,

$-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o  , en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio o K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o acetonitrilo (etapa 1).

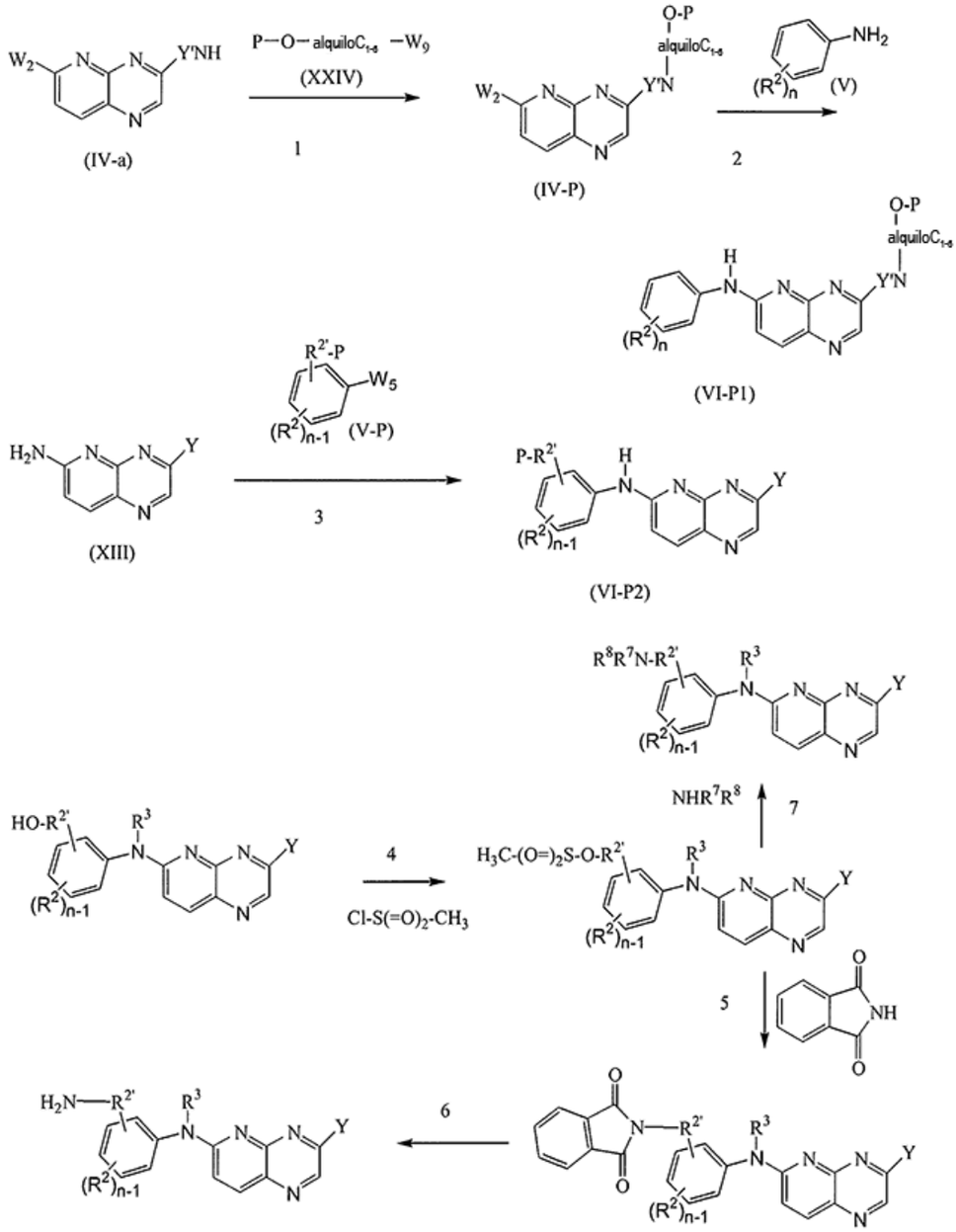
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$ en donde R^6 es un anillo que contiene nitrógeno apropiado ligado al resto de C(=O) a través del átomo de nitrógeno se pueden preparar por reacción de un intermediario de la fórmula (XXIX) con un intermediario de la fórmula (XXI) en presencia de reactivos apropiados de acoplamiento de péptidos tales como 1–hidroxi–benzotriazol y 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida HCl (etapa 5). Los intermediarios de la fórmula (XXIX) se pueden preparar por reacción de un intermediario de la fórmula (XXVIII) con LiOH en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o agua (etapa 4). Los intermediarios de la fórmula (XXVIII) se pueden preparar como se representa en la etapa 3 con un intermediario de la fórmula (XXVII), en donde W_9 es como se definió con anterioridad, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida.

La Etapa 6 representa la preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de un intermediario de la fórmula (XXIX) por reacción con

NHR^4R^5 en presencia de reactivos apropiados de acoplamiento de péptidos tales como 1–hidroxi–benzotriazol y HCl 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida y una base apropiada 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:

1: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida.

2: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada como, por ejemplo, ter–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.

3: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada como, por ejemplo, ter–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.

4: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano.

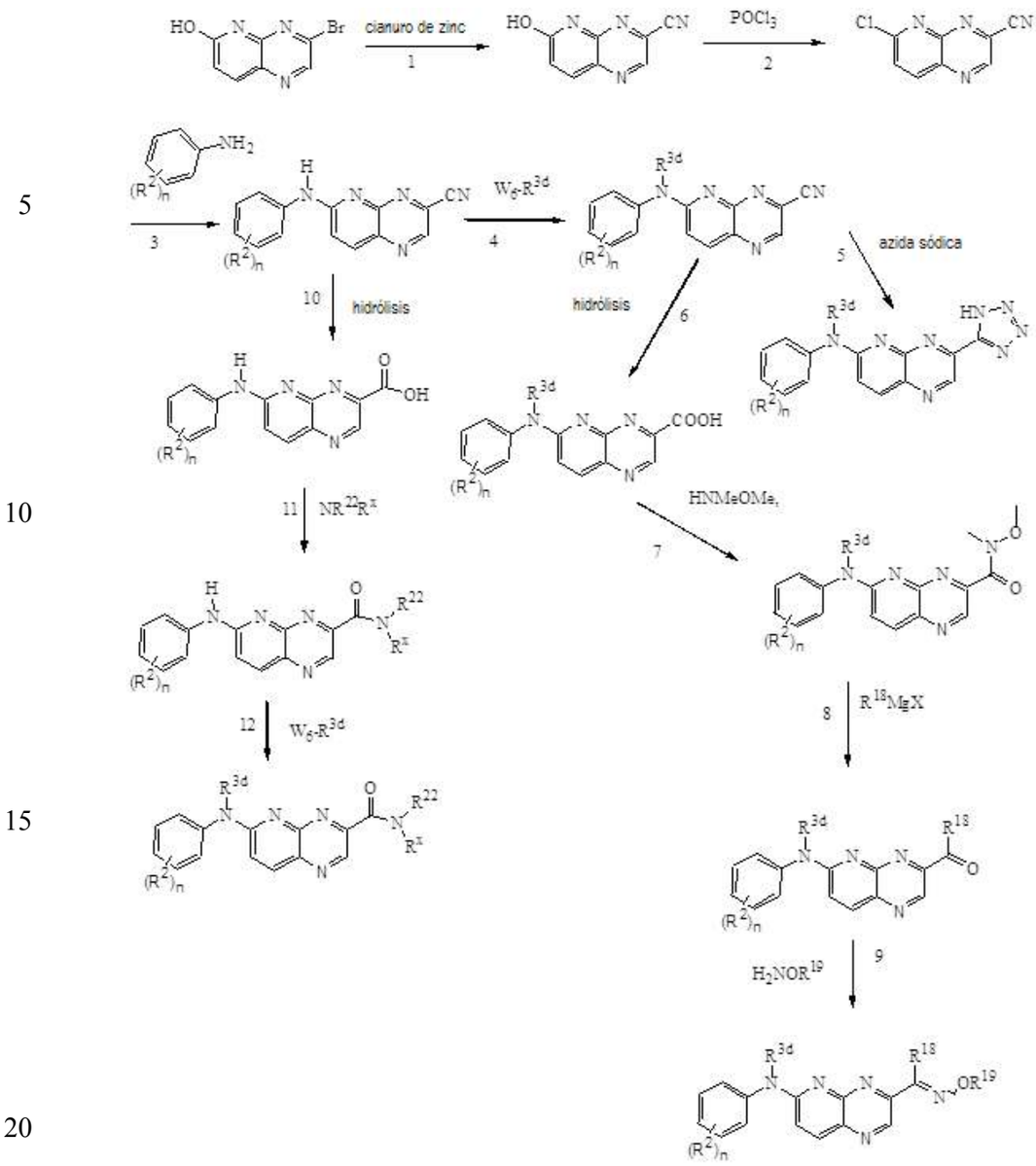
5: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, 1–metil–2–pirrolidinona.

6: en presencia de monohidrato de hidrazina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

7: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I–A) también se pueden preparar tal como se destaca en el siguiente esquema de reacción 10.

Esquema de Reacción 10



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

1: en presencia de cianuro de zinc, un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, un ligando apropiado tales como, por ejemplo, trifenilfosfina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetonitrilo

2: en presencia de un agente de cloración tales como, por ejemplo, $POCl_3$

3: en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un

alcohol, por ejemplo, n–propanol

4: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, 2–metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo

5: en presencia de cloruro de amonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida

6–7: primera hidrólisis de CN en el ácido de acuerdo con métodos conocidos en el arte, seguido de reacción del ácido resultante con $NH(CH_3)(OCH_3)$ en presencia de un agente de acoplamiento apropiado tales como, por ejemplo, clorhidrato de N–3–(etilcarbonimidoil)–N1,N1–dimetil–1,3–propandiamina (1:1), un agente de acoplamiento peptídico apropiado como, por ejemplo, hidroxibenzotriazol y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano

8: reacción con un reactivo de Grignard apropiado en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano

9: en presencia de piridina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol

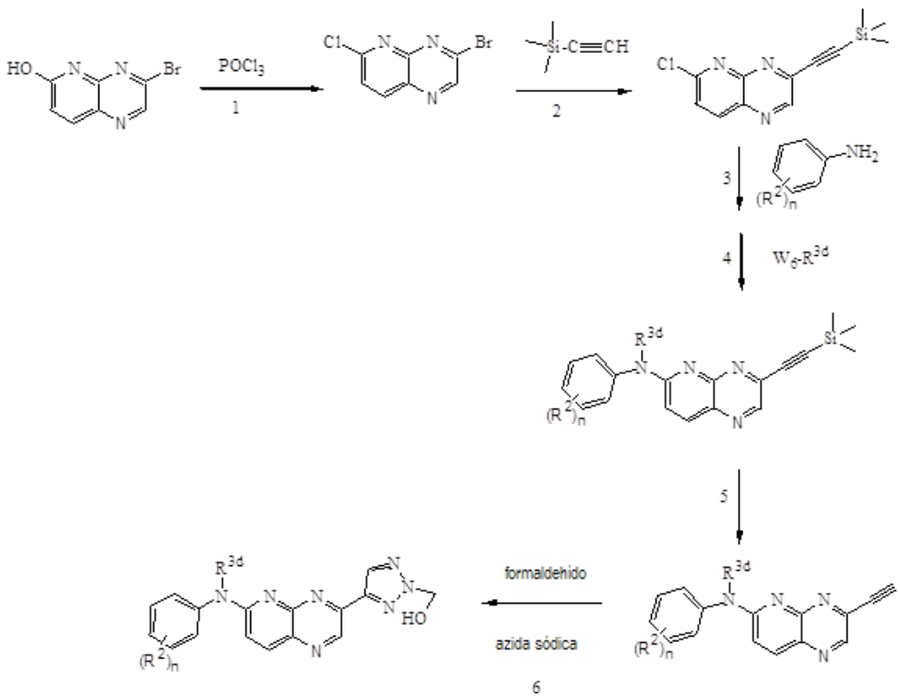
10: hidrólisis de CN en el ácido de acuerdo con métodos conocidos en el arte

11 : en presencia de un agente de acoplamiento apropiado tales como, por ejemplo, N–3–(etilcarbonimidoil)–N1,N1–dimetil–1,3–propandiamina, clorhidrato (1:1), un agente de acoplamiento peptídico apropiado tales como, por ejemplo, hidroxibenzotriazol y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano. R^x representa $–(CR^{22}R^{23})_s–D$.

12: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, 2–metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo

Los compuestos de la fórmula (I–A) también se pueden preparar tal como se destaca en el siguiente esquema de reacción 11.

Esquema de Reacción 11



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

1: en presencia de un agente de cloración tales como, por ejemplo, $POCl_3$

2: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) y yoduro de cobre, opcionalmente un ligando apropiado tales como, por ejemplo, trifenilfosfina, una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida

3: en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, n–propanol

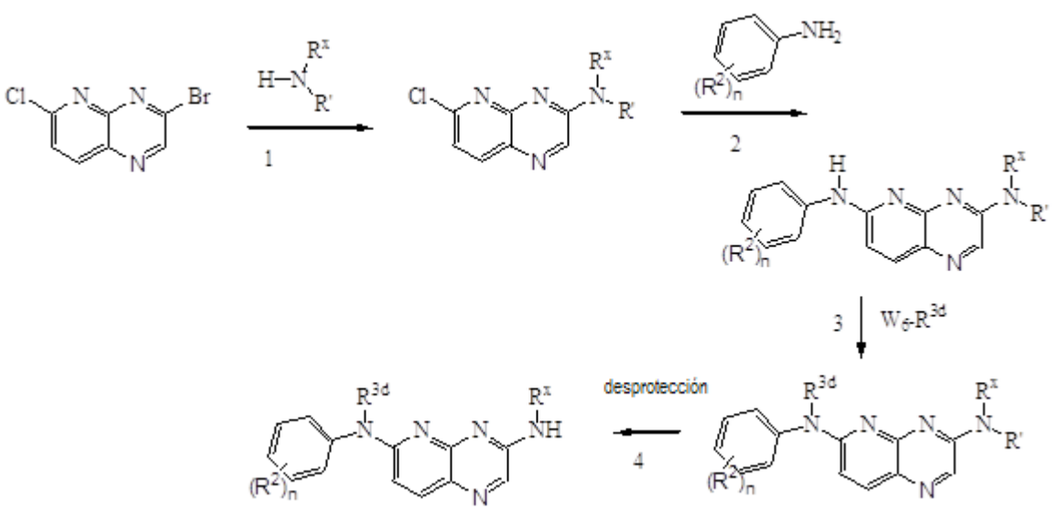
4: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, 2–metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo

5: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidróxido de sodio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

6: en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, cobre sulfate y L–ascorbato de sodio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, dioxano y ácido acético

Los compuestos de la fórmula (I–A) también se pueden preparar tal como se destaca en el siguiente esquema de reacción 12.

Esquema de Reacción 12



En el Esquema de Reacción 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción: R^x representa $–(CR^{22}R^{23})_s–D$ y R' representa R^{22} o un grupo protección apropiado tales como, por ejemplo, bencilo

1: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, carbonato de cesio, y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida

2: en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, n–propanol. De modo alternativo, esta reacción también se podría llevar a cabo en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, acetato de paladio (II), una base apropiada como ter–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 o N–metil–pirrolidona

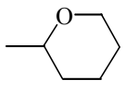
3: en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente

apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, 2–metiltetrahidrofurano, agua o acetonitrilo

4: desprotección de acuerdo con métodos conocidos en el arte en caso de que R' sea un grupo protector apropiado.

Se ha de considerar dentro del conocimiento del experto en el arte reconocer cuáles de las reacciones descritas con anterioridad para los compuestos de (I–A) también son aplicables para los compuestos de la fórmula (I–B).

Se considera dentro del conocimiento del experto en el arte el reconocimiento en qué condición y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, el grupo protector en el sustituyente R^1 o en el resto D o grupo protector en el sustituyente R^3 o en el sustituyente R^2 o sus combinaciones. El experto también se considera capaz de reconocer el grupo protector más viable tales como, por ejemplo, –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–4}$ o

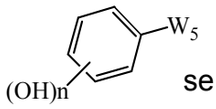


o $–Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o $–CH_2–O–CH_2CH_2–O–CH_3$ o $–CH_2–CH_2–O–Si(CH_3)_2–C(CH_3)_3$. El experto en el arte también se considera capaz de reconocer las condiciones de reacción de desprotección más viable tales como, por ejemplo, ácidos apropiados, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o sales apropiados tales como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio. También se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental posterior.

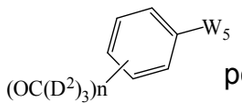
El experto en el arte también se considera capaz de reconocer que, cuando R^1 representa C(=O)–morfolinilo, tal R^1 se puede preparar a partir de $–C(=O)–NH–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_2–O–SO_2–$4–metilfenilo, en presencia de hidruro de sodio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida. O bien, cuando R^1 representa –NH–C(=O)–morfolinilo, tal R^1 se puede preparar a partir de $–NH–C(=O)–O–C(CH_3)_3$ en presencia de morfolina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, 1–metil–2–pirrolidinona. O bien, cuando R^1 representa hidroxilalquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, $–CH_2–CH_2–OH$, tal R^1 se puede preparar a partir del correspondiente intermediario de alcoxicarbonilo, por ejemplo,

$–CH_2–C(=O)–O–CH_2–CH_3$, en presencia de Dibal–H 1M en hexano y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

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 puede convertir en un intermediario de la fórmula (IV–b)



por reacción con yodometano–D3 en presencia de una base apropiada 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 otras 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 de $C_{1–6}$ sustituido con un resto del anillo tal como se define en la presente con anterioridad por el intermediario de la fórmula (XXI) y ligar con el resto alquilo de $C_{1–6}$ por el átomo de nitrógeno, por reacción con un intermediario de la fórmula (XXI) opcionalmente en presencia de una base apropiada 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. Para el resto R^3, este tipo de reacción se usa en particular para preparar compuestos en donde alquilo

de $C_{1–6}$ representa alquilo de $C_{3–6}$. Para algunas variantes de los compuestos, por ejemplo, en donde el alquilo de $C_{1–6}$ representa alquilo de $_{C1–2}$, se puede preferir realizar la reacción en condiciones no básicas.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$–OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo de $C_{1–6}$–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 de $C_{1–6}$ sustituido con R^6 o R^9 en donde tales R^6 o R^9 están sustituidos con OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^6 o R^9 en donde tales R^6 o R^9 están sustituidos 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 de $C_{1–6}$ sustituido con R^6 o R^9 en donde tales R^6 o R^9 están sustituidos con –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^6 o R^9 en donde tales R^6 o R^9 están sustituidos 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 de $C_{1–6}$ 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 de $C_{1–6}$ 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 de $C_{1–6}$ sustituido con amino, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NH–$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, por reacción con Cl–$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$ en presencia

de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano.

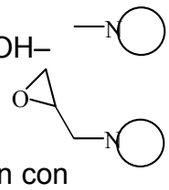
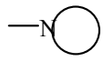
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 o R^3 representan alquilo de C_{1-6} sustituido con NR^4R^5 o $NR^{10}R^{11}$, por reacción con NHR^4R^5 o $NHR^{10}R^{11}$, usando tal amino en gran exceso o en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetonitrilo, N,N–dimetilacetamida o 1–metil–pirrolidinona. Para el resto R^3, este tipo de reacción se usa en particular para preparar compuestos en donde alquilo de C_{1-6} representa alquilo de C_{3-6}. Para algunas variantes de los compuestos, por ejemplo, en donde alquilo de C_{1-6} representa alquilo de C_{1-2}, se puede preferir realizar la reacción en condiciones no básicas.

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 de C_{1-6} o polihidroxialquilo de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} o $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$ o $–S(=O)_2–$alquilo de C_{1-6}, por reacción con polihaloalquilo de $C_{1-6}–W$ o polihidroxialquilo de $C_{1-6}–W$ o alquilo de $C_{1-6}–W$ o $W–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$ o $W–S(=O)_2–$alquilo de 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 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 alquilo de $C_{1-6}–OH$, por reacción con W–alquilo de $C_{1-6}–O–Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ en presencia de una base apropiada 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 de $C_{1–6}$, por reacción con alquilo de $C_{1–6}$–vinilsulfona, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol o por reacción con alquilo de $C_{1–6}$–2–bromoetilsulfona en presencia de un agente de desprotonación apropiado tales como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, dimetilformamida.

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 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 apropiado dentro de la definición de R^6.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^6 en donde tal R^6 está sustituido con $–C(=O)–O–$alquilo de $C_{1–6}$ o $–S(=O)_2–NR^{14}R^{15}$ o en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9 en donde tal R^9 está sustituido con $–C(=O)–O–$alquilo de $C_{1–6}$ 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 de $C_{1–6}$ sustituido con R^6 en donde tal R^6 es un resto del anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con $–CH_2–OH$ o en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9 en donde tal R^9 es un resto del 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 de C_{1-6} sustituido con R^6 o R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, en donde tal R^6 o tal R^9 no está sustituido, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde tal R^6 o tal R^9 está sustituido con alquilo de C_{1-6}, por reacción con W–alquilo de C_{1-6} en donde W es como se definió con anterioridad, en presencia de una base apropiada 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 de C_{1-6}, se pueden convertir en el correspondiente compuesto de carbonilo, por reacción con periodinano 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 de C_{1-6} sustituido con R^6 o R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, en donde tal R^6 o tal R^9 está sustituido con alquilo de C_{1-6}–halo, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde tal R^6 o tal R^9 está sustituido con alquilo de 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 de C_{1-6} sustituido con R^6 en donde tal R^6 no está sustituido o en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9 en donde tal 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 a R^6 sustituyente sustituido con OH o en donde R^3 contiene a R^9 sustituyente sustituido con OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el sustituyente R^6 o R^9 está sustituido con alquiloxi de C_{1-6}, por reacción con W–alquilo de C_{1-6}, en presencia de una base apropiada 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 R^6 sustituido con alquiloxi de C_{1-6} o en donde R^3 contiene un sustituyente R^9 sustituido con alquiloxi de C_{1-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el sustituyente 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 R^6 sustituido con halo o en donde R^3 contiene un sustituyente R^9 sustituido con halo se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde el sustituyente 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 de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–O–alquilo de C_{1-6}, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con COOH, por reacción con LiOH en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Tales compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con COOH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de 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 apropiados de acoplamiento de péptidos tales como, por ejemplo, HCl de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida y 1–hidroxibenzotriazol, una base apropiada 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 de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–O–alquilo de C_{1-6}, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con 4,5–dihidro–imidazol–2–ilo, por reacción bajo N_2 con etilenodiamina y trimetilaluminio en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tolueno y heptano. Los compuestos de la fórmula (I), en donde

R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con COOH, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ 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 de $C_{1–6}$ sustituido con , se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ 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 de $C_{1–6}$ sustituido con , también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ 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 como, por ejemplo, hidruro de sodio o Na_2CO_3 o trietilamina, un aditivo apropiado como, por ejemplo, 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 de $C_{1–3}$ sustituido con –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–3}$ sustituido con –$C(CH_3)_2$–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 de C1–5 sustituido con –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ 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 de $C_{1–5}$ sustituido con –OH, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–5}$ sustituido con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ por reacción con Cl–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

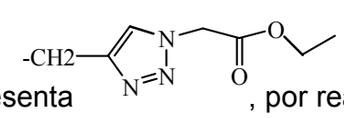
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa $–CH_2–CH=CH_2$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa $–CH_2–CHOH–CH_2–OH$, por reacción con permanganato de potasio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetona o agua.

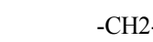
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–alquilo de $C_{1–4}$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(alquilo de $C_{1–4}$)=N–OH, por reacción con hidroxilamina, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, piridina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

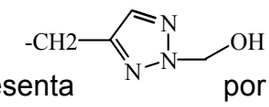
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con NH_2, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $–NH–C(=O)–R^6$ o con –NH–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$ o con –NH–C(=O)–polihidroxialquilo de $C_{1–6}$ o con –NH–C(=O)–polihaloalquilo de $C_{1–6}$ o con –NH–C(=O)–polihidroxipolihaloalquilo de $C_{1–6}$, 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 apropiados de acoplamiento de péptidos tales como 1–hidroxi–benzotriazol y 1–(3–dimetilamino)propil)carbodiimida opcionalmente en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina. Tales compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con NH_2, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con $NH–C(=O)–CF_3$, por reacción con anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, trietilamina y un solvente

apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Tales compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con NH_2, también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con –NH–polihaloalquilo de C_{1-6}, por ejemplo, –NH–CH_2–CH_2–F, por reacción con polihaloalquilo de C_{1-6}–W, con W tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, yodo–2–fluoroetano, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o dioxano. Tales compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con NH_2 también se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con –NH–R^6 o –N(R^6)$_2$ en donde R^6 representa por ejemplo, oxetano, por reacción con el R^6 apropiado en presencia de un agente de reducción apropiado tales como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, un ácido apropiado tales como, por ejemplo, ácido acético y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, 1,2–dicloroetano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con tetrazolilo por reacción con azida sódica 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 , se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa  , por reacción con azidoacetato de etilo en presencia de CuI y una base apropiada como, por ejemplo, diisopropilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa  , se pueden convertir en un compuesto de

la fórmula (I), en donde R^3 representa  por reacción con azida sódica y formaldehído, en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, $CuSO_4$ y L–ascorbato de sodio, 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 de $C_{2–6}$, se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquinilo de $C_{2–6}$ 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 co-catalizador apropiado tales como CuI, una base apropiada 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 de $C_{2–6}$, se pueden hidrogenar en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 comprende alquilo de $C_{2–6}$ 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 de $C_{2–6}$, se pueden hidrogenar en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 comprende alquenilo de $C_{2–6}$ 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 de $C_{1–6}$ sustituido con –P(=O)(O-alquilo de $C_{1–6}$)$_2$ se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$ 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 R^9 está sustituido con =O, se pueden convertir en el correspondiente sustituyente 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 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–R^9 se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 por reacción con un agente de reducción apropiado tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

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 de C_{1-6}, por reacción con el correspondiente W–(C=O)– alquilo de 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 como, por ejemplo, trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con NR^{10}(bencilo), se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 representa alquilo de 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 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 de C_{1-6}, por reacción con opcionalmente sustituido alquilo de 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 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.

Tal sustituyente R^2 que es ciano se puede convertir en $–CH_2–NH_2$ por hidrogenación en presencia de NH_3 y níquel.

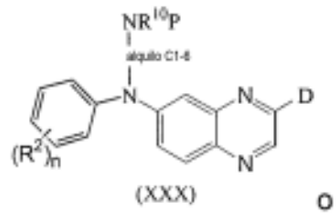
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa $–OCH_3$ se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa –OH por reacción con tribromuro de boro en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa –OH se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 representa $–OCH_3$ por reacción con metilyodo en presencia de una base apropiada 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 metil hemicetal.

Para las reacciones de conversión, también se hace referencia a los ejemplos descritos en la Parte experimental en la presente más abajo. 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:

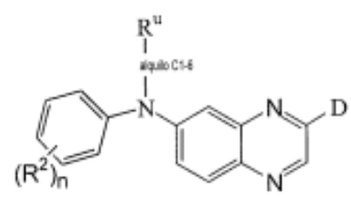
(i) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXX), en donde P representa un grupo protector apropiado tales como, por ejemplo, un grupo butiloxicarbonilo ($–CO_2C(CH_3)_3$) en presencia de un ácido apropiado tales como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético;



(XXX)

o

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

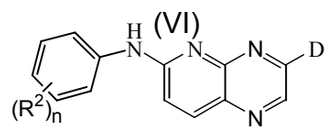


(IX) : R^u es -O-$(S=O)_2$-CH_3

(IX') : R^u es Cl

O una de sus formas protegidas, con una amina apropiadamente sustituida o uno de sus derivados reactivos 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 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):

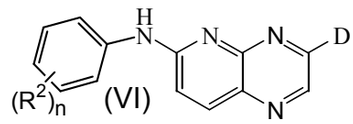


(VI)

o una de sus formas protegidas, con un compuesto de la fórmula W_6–alquilo de $C_{1–6}$–$NR^{10}P$ 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 como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o N,N–dimetilacetamida, seguido de eliminación

de P y opcionalmente eliminación de cualquier grupo protector presente; o

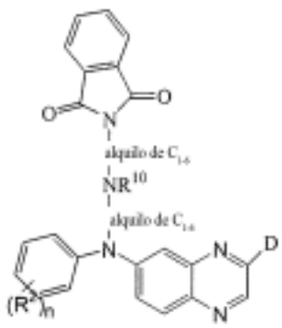
(iv) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

o una de sus formas protegidas, con un compuesto de la fórmula W_6–alquilo de 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 como, por ejemplo, hidruro de sodio y un solvente apropiado, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o N,N–dimetilacetamida;

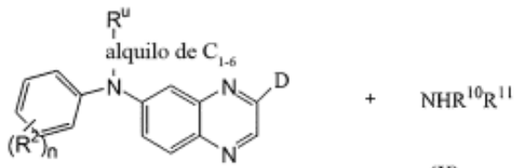
(v) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

con hidrazina en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol;

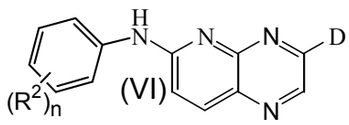
(vi) la reacción de un compuesto de la fórmula (IX–1), en donde R^u representa –O–S(=O)$_2$–CH_3,



(IX-1)

con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetonitrilo;

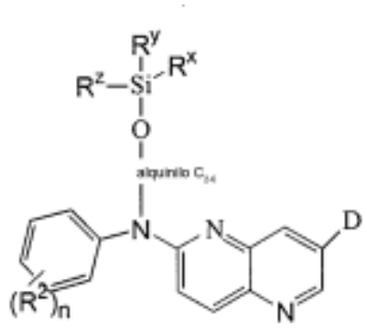
(vii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con un intermediario de la fórmula W_{11}–R^{3b} en donde R^{3b} representa alquinilo de $C_{2–6}$ 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 como, por ejemplo, NaH y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida;

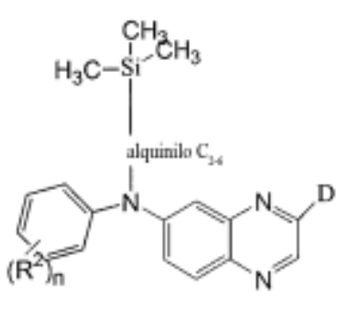
(viii) la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII'), en donde R^x y R^z representan alquilo de $C_{1–4}$ y R^z representan alquilo de $C_{1–4}$ o fenilo,



(VIII')

con un ácido apropiado tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

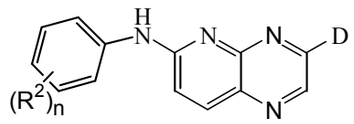
(viii) desprotección un compuesto de la fórmula (XXXXII)



(XXXXII)

en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, y similares;

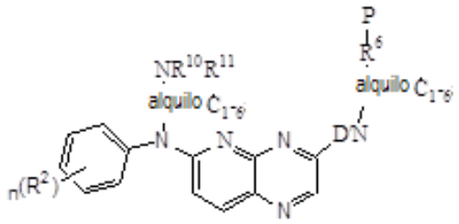
(ix) la reacción de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con di(alquilo de $C_{1–6}$)vinilfosfonato en presencia de un catalizador apropiado tales como, por ejemplo, tri–N–butilfosfina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, acetonitrilo;

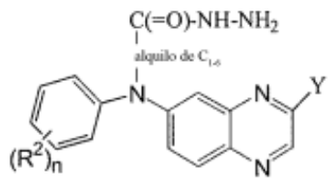
(x) desprotección de un compuesto de la fórmula (XXXXI), en donde el resto D'N representa un resto D en donde el resto D contiene un átomo de nitrógeno



(XXXXI)

en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, y similares;

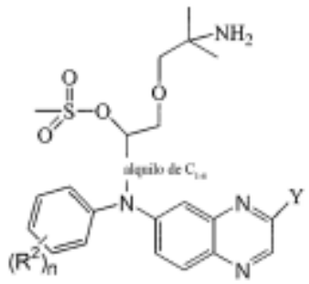
(xi) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXI)



(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 como, por ejemplo, $NaHCO_3$ y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, agua o dioxano;

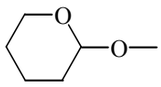
(xii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXXV)



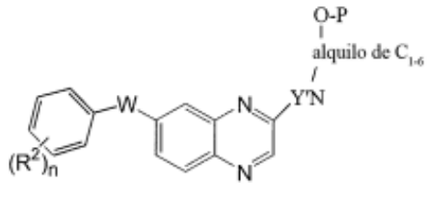
(XXXV)

con una base apropiada como, por ejemplo, *N,N*–diisopropiletilamina y trietilamina, en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol;

(xiii) 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



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

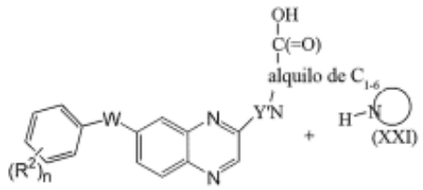


(XXVI)

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;

(xiv) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIX), en donde Y'N representa un resto –E–D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de

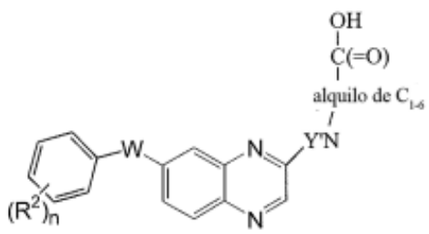
nitrógeno, con un compuesto de la fórmula (XXI)



(XXIX)

en presencia de reactivos apropiados de acoplamiento de péptidos tales como 1–hidroxi–benzotriazol y HCl de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida;

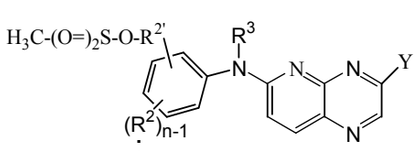
(xv) la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIX), en donde Y'N representa un resto –E–D en donde el resto del anillo D contiene un átomo de nitrógeno



(XXIX)

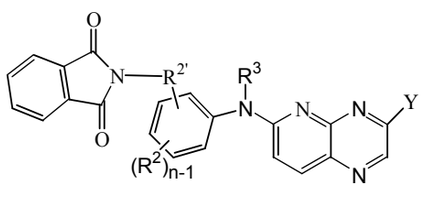
con NHR^4R^5 en presencia de reactivos apropiados de acoplamiento de péptidos tales como 1–hidroxi–benzotriazol y 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida HCl y una base apropiada como trietilamina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, diclorometano;

(xvi) reacción del siguiente compuesto



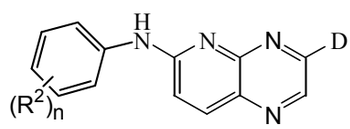
con NHR^7R^8 en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, K_2CO_3 y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

(xvii) desprotección del siguiente compuesto



en presencia de monohidrato de hidrazina y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol;

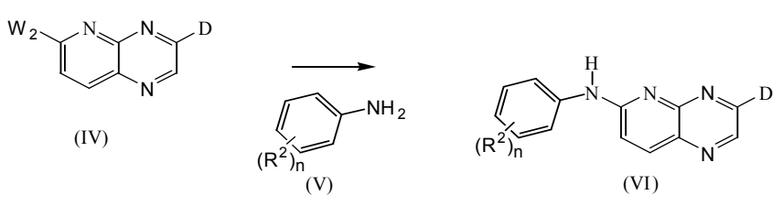
(xvii) reacción de un intermediario de la fórmula (VI)



con W_6–R^{3d} en donde W_6 representa un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, cloro, y similares u –O–$S(=O)_2$–CH_3 o p–toluensulfonato y R^{3d} representa alquilo de $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido tales como, por ejemplo, –CH_2–C_3H_5, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, hidruro de sodio, Cs_2CO_3, ter–butóxido de potasio o hidróxido de potasio, opcionalmente un agente de transferencia de fase apropiado tales como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio y un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida, N,N–dimetilacetamida, 2–metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, agua o acetonitrilo,

en donde las variables son tal como se definen en la presente; y opcionalmente conversión posterior 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:



(IV) (V) (VI)

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 como ter–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

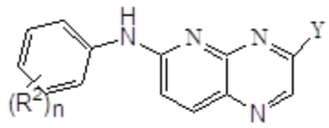
solventes tales como, por ejemplo, dioxano o etilenglicoldimetiléter y agua.

De modo alternativo un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (V) en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, isopropanol y opcionalmente en presencia de un ácido apropiado tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico.

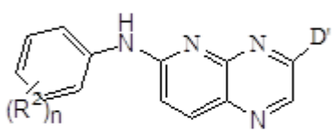
De modo alternativo, un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermediario de la fórmula (V) en presencia de un agente de desprotección apropiado tales como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, en presencia de un solvente apropiado tales como, por ejemplo, N,N–dimetilformamida o tetrahidrofurano.

En otra modalidad, la invención proporciona un nuevo intermediario. En una modalidad, la invención proporciona un nuevo intermediario tal como se describe en la presente. En otra modalidad la invención proporciona a novel intermediario de la fórmula (VI) o formula (IX).

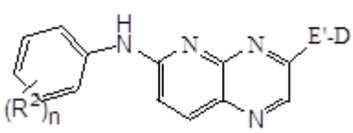
En una modalidad, la presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o



o



Incluyendo cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas;

en donde Y representa $–CR^{18}=N–OR^{19}$ o –D' o –E'–D;

D' representa un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

en donde E' representa $–(CR^{22}R^{23})_n–$, alquendiilo de $C_{2–4}$ opcionalmente sustituido con R^{22}, alquindiílo $C_{2–4}$opcionalmente sustituido con R^{22}, $–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$,$–(CR^{22}R^{23})_s–CO–$, $–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–$, $–O–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–O–$, $–S(O)_m–(CR^{22}R^{23})_s–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–S(O)_m–$, $–(CR^{22}R^{23})_s–CO–NR^{22}–(CR^{22}R^{23})_s–$ o $–(CR^{22}R^{23})_s–NR^{22}–CO–(CR^{22}R^{23})_s–$; y

en donde D, R^2 y n son como se definen para un compuesto de la fórmula (I) anterior;

uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

Sus Sales, Solvatos o Derivados Farmacéuticamente Aceptables

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 ellos 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 ellos, 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 ellos; y con mayor preferencia, las formas iónicas o sales o tautómeros o solvatos o formas protegidas de ellos, aún con mayor preferencia las sales o tautómeros o solvatos de ellos. 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 ellos.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee un compuesto tal como se define en la presente o una de sus sales, tautómeros, N–óxidos o solvatos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un compuesto tal como se define en la presente o una de sus sales o solvatos. Las referencias a los compuestos de la fórmula (I) y sus subgrupos 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) "Pharmaceutically 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 un resto básico o ácido 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 los 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 di-sales

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, (+) alcanfórico, alcanfor–sulfónico, (+)–(1*S*)–alcanfor–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, etilenodiamina, 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 per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, 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 que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*–cloroperoxibenzoico

(MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como diclorometano.

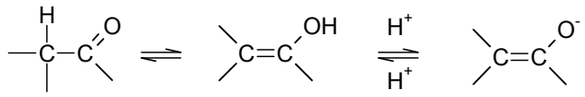
Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Tal como se usa en la presente, el término “solvato” significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o varias moléculas de solventes. Esta 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 utilizadas desde hace mucho si un hidrato u otro solvato se formaron 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 NMR en estado sólido (SS–NMR, también conocido como Magic Angle Spinning NMR o MAS–NMR). Estas técnicas son parte de las herramientas analíticas estándar del químico versado como NMR, 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 sus formas isoméricas ópticas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diaestereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o 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 diaestereoisoméricas con ácidos quirales tales como, ácido (+)–tartárico, ácido (–)–piroglutámico, ácido (–)–di–toluoil–L–tartárico, ácido (+)–mandélico, ácido (–)–málico y ácido (–)–alcanforsulfónico, separando los diaestereoisómeros por cristalización preferencial y luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la 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 diaestereoisómeros. Conforme a ello, 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 diaestereoisómero). 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 diaestereoisómero). Cuando se identifica una forma isomérica específica (por ejemplo, configuración S o isómero E), esto implica que dicha forma isomérica está sustancialmente libre de otros isómeros, es decir, dicha forma isomérica está presente en al menos 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todos) de la cantidad total del compuesto de la invención.

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 los 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 los 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 de C_{1-6}, un grupo heterociclilo o un grupo arilo de C_{5-20}, con preferencia un grupo alquilo de 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 de C_{1-7}, un grupo heterociclilo de C_{3-20} o un grupo arilo de C_{5-20}, con preferencia un grupo alquilo de C_{1-7}. Los 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 separa 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 de C_{1-6} (por ejemplo, –Me, –Et, –nPr, –iPr, –nBu, –sBu, –iBu, –tBu); aminoalquilo de C_{1-6} [por ejemplo, aminoetilo; 2–(N,N–dietilamino)etilo; 2–(4–morfolino)etilo); y aciloxi–alquilo de 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)carboniloxietilo]. 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 la terapia de profármaco enzimática dirigida a antígeno (ADEPT, por sus siglas en inglés), terapia de profármaco enzimática dirigida a gen (GDEPT, por sus siglas en inglés) y terapia con profármaco enzimático dirigida a ligando (LIDEPT, por sus siglas en inglés), 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 Cinasas (PTK, por sus siglas en inglés)

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 afecciones de enfermedad mediadas por tales tirosina cinasas, en particular el FGFR.

FGFR

La familia FGF (factor del crecimiento de los fibroblastos, factor del crecimiento de los fibroblastos) de los receptores PTK (proteína tirosina cinasa) regula un variado conjunto de funciones fisiológicas que incluyen la mitogénesis, curación de heridas, diferenciación, angiogénesis y desarrollo 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 oncogenes 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 y otros., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105–117); Korc M. y otros. Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639–651)).

Los dos miembros 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 miembros distintos de la familia FGF han sido identificados. La respuesta celular a los FGF 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 disrupción 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 la expresión de FGFR1 y el carácter tumorigénico en los carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los CLC representan el 10–15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y de her2, y al mismo tiempo conservan la expresión 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 la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNsi 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, por sus siglas en inglés) 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 la expresión anormal de los genes AKT1, NOG, y BPF4. FGFR1 también se ligó a cáncer de pulmón escamoso, cáncer colorectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino.

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 ((craniosinostosis), 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 craniosinostosis 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, Pfeiffer Syndrome) 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 traslocaciones 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 serían 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, carcinoma urotelial). 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 colorectal y de hígado, donde la expresión de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada. FGFR4 también está ligado a astrocitomas, rabdomiosarcoma.

Las afecciones 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, tumor necrosis factor), los factores del crecimiento de los fibroblastos (FGF, factores del crecimiento de los fibroblastos), el factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, factor de crecimiento derivado de plaqueta) y el factor beta del crecimiento de transformación (TGFβ, factor beta de crecimiento de

transformación), 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, fibrosis pulmonar idiopática) ha sido sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (que también lleva la designación de alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva en la que interviene 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 (falta de aire), tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida 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 proveer 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 ello se prevé 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 RTK específicos expuestos en la presente, también pueden encontrar que un tratamiento con

inhibidores RTK es en particular beneficioso.

Factor del Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR, por sus siglas en inglés)

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 ello, 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 tales diversas etapas.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que funcionan por intermedio de diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis, enfermedades oculares, artritis y hemangioma.

El VEGF (Factor del crecimiento vascular endotelial), 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 por VEGF es un paso crítico 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 tales estímulos es la hipoxia, en la que la expresión 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 ligazón 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 proveen sitios de ligazón 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 ligación 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 crítico, 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 que 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 oncogenes 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 (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 miembros 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, provee 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 PDGF (factor del crecimiento derivado de las plaquetas) 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 provee 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 una administración clínica.

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 afecciones 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 afección 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 último 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 la expresión de genes (que incluyen por ejemplo la transcripción, translación y/o modificación postraducción), al nivel de la expresión 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) proteína 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, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene por objeto operar de manera tal que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e 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 afección (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 afección: en cambio, se considera que las enfermedades, estados o afecciones 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 afección 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 FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen una actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular contra FGFR seleccionados entre GFR^1, 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 proveer 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, apoptosis 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 RTK 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 expertas en la materia 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 colorectal tal como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñones, útero urotelial, epidermis, hígado, pulmones (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de las células pequeñas de los pulmones y carcinomas de las células no pequeñas de los pulmones, cáncer de pulmón escamoso), de esófago, de cabeza y cuello, vesícula, ovarios, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), de estómago, 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); cáncer de pituitaria, 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 mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular tiroideo; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, el sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rabdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tales como glioblastoma multiforme) o schwanoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosa; queratoctantoma; cáncer folicular tiroideo; o sarcoma de Kaposi. En

particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rabdomiosarcoma, cáncer de la glándula pituitaria.

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 (PFD, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades de la medula ósea en la que se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar en forma de, síndrome mielodisplásico, Las enfermedades mieloproliferativas incluyen la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Otro trastorno hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células Aniquiladoras 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. La expresión “cáncer gastrointestinal” se refiere a condiciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, estómago, 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 afección que comprende el desarrollo de células anormales, en los que la enfermedad o afección que comprende el desarrollo 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 (CLC, por sus siglas en inglés).

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 colorectal, 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 colorectal 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 traslocación(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, ovárico, gástrico, hepatocelular, uterino, de cuello y colorectal. 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 colorectal, cáncer de próstata.

En una modalidad, los compuestos pueden ser de utilidad para el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tales como NSCLC, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer hepático (HCC (cáncer hepatocelular)).

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 Avastina).

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 FGFR seleccionados entre FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFR 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 capítulo 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. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor anticancerígeno que induce apoptosis con otro agente que actúa por intermedio 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 mellitus 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 cortico basal 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 cardiovasculares y curación de heridas.

También es sabido que el FGFR, y VEGFR desempeñan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y que por ello los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades que no son cáncer, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis autoinmune mediada , artritis reumatoide, enfermedad de los intestinos inflamatorios, psoriasis, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de eczema por hipersensibilidad, asma, COPD, rinitis, y la enfermedad del tracto respiratorio superior; las enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, aterosclerosis; los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con SIDA, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, 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 músculoesqueletal, 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 (craniosinostosis), síndrome de Apert (AP), 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 la acondroplastia o el 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 disrupción 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 1 μM, más preferentemente inferior a 0.1 μM.

La invención provee compuestos que tienen una actividad de inhibición o modulación sobre el FGFR, y que pueden ser útiles para prevenir o tratar enfermedades, estados o afecciones mediadas por cinasas FGFR.

En una modalidad se provee un compuesto definido en la presente para su uso en la terapia, para su empleo como un medicamento. En otra modalidad se provee un compuesto definido en la presente para su uso en la prevención o tratamiento, en particular en el tratamiento de una enfermedad, estado o afección 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 ello, en otra modalidad se provee 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 ello, la invención provee *inter alia*:

– un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad, estado o afección mediados por una FGFR cinasa, el cual 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 afección descritos en la presente, el cual 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, el cual 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 afección mediados por una FGFR cinasa, el cual 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, el cual 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 afección 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 afección 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 afección, 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 quinasa3;

– un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección 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 afección, 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, el cual método comprende (i) someter un paciente a una prueba de diagnóstico a efectos de determinar si el paciente tiene una aberración genética de gen de FGFR3, e: (ii) si el paciente tiene dicha 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 afección, caracterizado por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); el cual método comprende (i) someter un paciente a una prueba de diagnóstico 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 el test 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 (craniosinostosis), el síndrome de Apert (AP), el síndrome de Crouzon, el síndrome de cutis gyrate de

Beare–Stevenson, el síndrome de Pfeiffer, la acondroplastia y el enanismo tanatofórico (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. Tales 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 unión de tal 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 empalme 940–2A–G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de cepas germinales que causan los síndromes de craniosinostosis, 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 FGFR ha sido correlacionada con una pobre prognosis en este grupo de pacientes.

Además hay traslocaciones 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 ello 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 expertas en la materia 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 ligazón 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 salvaje.

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 afección 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 pérdida 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 traslocaciones 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 ARNsi 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, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcripto del gen, o la desactivación del producto transcripto (por ejemplo por mutación de punto) o el secuestro por otro producto gen.

La expresión “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 ARNm para las proteínas mencionadas arriba.

Los ensayos 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 expertas en la materia. Los métodos de detección sistemática podrían incluir a título no limitativo, métodos estándar tales reacción inversa de cadena polimerasa transcriptasa (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 expertas en la materia 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 expertas en la materia 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 ARNm en el tumor mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguido por amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de los cebadores, y las condiciones para la amplificación, son conocidos de la persona expertas en la materia. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y de PCR se llevan a cabo mediante métodos estándar descritos por ejemplo en Ausubel, F.M. *y otros*., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. *y otros*., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones en las que intervienen ácidos nucleicos también han sido descritas en Sambrook *y otros*., (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 la expresión de ARNm sería la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) (Véase Angerer (1987) Meth. Enzymol., **152**: 649).

En términos generales, la hibridación in situ comprende los siguientes tres pasos 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 unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos en la estructura biológica o tejido;(4)

lavados post-hibridación 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. *y otros*., 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, 2a ed.; ISBN: 1–59259–760–2; Marzo 2004, pps. 077–088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Se describen métodos para el perfilado de la expresión de genes en: (DePrimo *y otros*. (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 ADNc monocatenario, seguido por la síntesis del ADNc catenario con cebadores hexámero aleatorios. Se utiliza el ADNc bicatenario como un templado para la transcripción *in vitro* de ARNc para lo cual se utilizan ribonucleótidos biotinilados. El ARNc 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 ARNm 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 específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos para sitio. La persona expertas en la materia 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 y 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 ello 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 ello 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 afección 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 afección 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 eco de gradiente de 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 (CPC), CEC, SDF1, y FGF2) también pueden utilizarse para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para su tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones Farmacéuticas y sus Combinaciones

En vista de sus propiedades farmacéuticas útiles, los compuestos en cuestión pueden ser formulados 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 vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, reguladores de pH, estabilizantes, agentes de conservación, lubricantes, farmacéuticamente aceptables, u otros materiales bien conocidos de la persona expertas en la materia 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 íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de la 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, aglutinantes, 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, en cuyo caso en el que obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo 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 vehículo 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 vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para su administración percutánea, el vehículo 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. Tales 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, como exacto, como 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 le 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 vehículo 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, cucharaditas, 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, la expresión “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 vehículo 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 té, cucharaditas 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 expertas en la materia 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. Tales 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 100 a 99% en peso, mas preferiblemente de 0.1 a 70% en peso, aún más preferentemente de 0.1 a 50% en peso del compuesto de la presente invención, y, de 1 a 99.5% en peso, más preferiblemente de 40 a 99.9% en peo, aún más preferentemente de 50 a 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes en base al 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 anticancerígeno, 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 anticancerígeno o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos 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^{TM}) 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, clorambucilo, 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, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, HCl de epirubicina, valrubicina;

– moléculas que se dirigen al receptor de IGF–1, por ejemplo, picropodofilina;

– derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;

– glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;

– 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 metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;

– antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;

– antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;

– 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 vía 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.

- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denilecuina 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 leuprolida
- talidomida, lenalidomida
- 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 sus análogos (por ejemplo, darbepoyetina alfa); interleucina 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 ello 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 bio-reductores 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 por 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 sus derivados.

En la terapia fotodinámica (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 fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a ellos: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbide–a, bacteriocloro fil–a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos terapéuticamente efectivos y sus derivados.

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 apuntadas; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células apuntadas; agentes quimioterapéuticos que actúan con o sin radiación adicional; u 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 apuntadas; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células apuntadas; 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 el 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 ello la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el uno o más agentes médicos y el compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo 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 desarrollo 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 anticancerígeno, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial, en el tratamiento de pacientes que sufran de cáncer.

El 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, el 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 regímenes 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 administraciones óptimas y las cantidades y régimen de dosificación pueden ser determinados fácilmente por la persona expertas en la materia 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 el uno o más agentes anticancerígeno agente(s), si se da en forma de una combinación, puede ser determinada por una persona expertas en la materia. Dicha 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 anticancerígeno 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 expertas en la materia. 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 anticancerígeno 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 2.500 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 1,200 mg/m^2 y para capecitabina de aproximadamente 1,000 a 2,500 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 clorambucilo 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 doxorubicina con una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2, para

daunorubicina con una dosificación de aproximadamente 25 a 45mg/m^2, y para idarubicina 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.

Rutas Sintéticas Generales

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' o 'ACN' significa acetonitrilo, 'DCM' o 'CH_2Cl_2' significa diclorometano, 'K_2CO_3' significa carbonato de potasio, 'Na_2CO_3' significa carbonato de sodio, 'Cs_2CO_3' significa carbonato de cesio, '$MgSO_4$' significa sulfato de magnesio, 'MeOH' o 'CH_3OH' significa metanol, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'EtOH' significa etanol, 'Et_3N' significa trietilamina, 'THF' significa tetrahidrofurano, '$POCl_3$' significa tricloruro fosfórico, 'NH_4Cl' significa cloruro de amonio, 'NaCl' significa cloruro de sodio, 'NaOH' significa hidróxido de sodio, 'KOH' significa hidróxido de potasio, 'DMF' significa

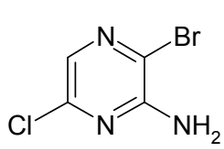
N,N–dimetilformamida, ‘NaH’ significa hidruro de sodio al 60% en aceite mineral, ‘$NaHCO_3$’ significa hidrógeno–carbonato de sodio, ‘TFA’ significa ácido trifluoroacético, ‘DMAP’ significa 4–dimetilaminopiridina, ‘$NaBH_4$’ significa borohidruro de sodio, ‘LiCl’ significa cloruro de litio, ‘$Pd(PPh_3)_4$’ o ‘tetraquis’ significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio, ‘$PdCl_2$(dppf).DCM’ significa complejo de dicloruro de 1,1’–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II)–diclorometano, ‘NH_4OH’ significa hidróxido de amonio, ‘iPrOH’ significa 2–propanol, ‘DiPE’ significa éter diisopropiletílico, ‘CO_2’ significa dióxido de carbono, ‘Et_2O’ significa éter dietílico, ‘HCl’ significa ácido clorhídrico, ‘BBr_3’ significa tribromuro de boro, ‘SiO_2’ o ‘SiOH’ significa sílice, ‘N_2’ significa nitrógeno, ‘$LiAlH_4$’ significa hidruro de litio y aluminio, ‘P. F.’ significa punto de fusión, ‘ta’ significa temperatura ambiente, ‘Boc_2O’ significa dicarbonato de di–ter–butilo, ‘H_2O’ significa agua, ‘NH_4HCO_3’ significa bicarbonato de amonio, ‘DME’ significa etilenglicoldimetiléter, ‘pH’ significa hidrógeno potencial, ‘nBuLi’ significa n–butil–litio, ‘NPF’ significa 1–metil–2–pirrolidinona, ‘$CHCl_3$’ significa cloroformo, ‘SFC’ significa cromatografía líquida supercrítica, ‘$Pd(PtBu_3)_2$’ significa bis(tri–ter–butil–fosfina)paladio (0), ‘DIPEA’ significa N,N–diisopropiletilamina, ‘DCE’ significa 1,2–dicloroetano, ‘HOBT’ significa 1–hidroxibenzotriazol, ‘EDCI significa clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida, ‘XFos’ significa 2–Diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–triisopropilbifenilo, ‘$Pd_2(dba)_3$’ significa Tris(dibencilidenacetona)dipaladio y ‘DSC’ significa calorimetría diferencial de barrido.

Algunos compuestos de la presente invención se obtuvieron en formas salinas o hidratos o contienen algunas cantidades de solvente. De ahora en más en la presente, estos compuestos se informan como determinados en base al análisis elemental.

A. Preparación de los intermediarios

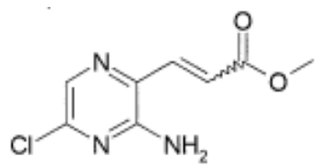
Ejemplo A1

a) Preparación del intermediario 1



Bajo una corriente de N_2, se añadió *N*–bromosuccinimida (121 g; 679

mmol) gota a gota a una mezcla de 6–cloro–2–pirazinamina (88 g; 679 mmol) en $CHCl_3$ (1000 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y se añadió DCM. La capa orgánica se lavó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 91% de éter de petróleo, 9% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y el solvente se evaporó para obtener 40 g (28%) del intermediario 1.



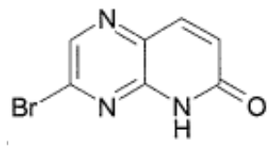
b) Preparación del intermediario 2

Bajo una corriente de N_2, se añadió $Pd(PtBu_3)_2$ (3 g; 5.9 mmol) a una mezcla del intermediario 1 (41.6 g; 200 mmol), éster metílico del ácido acrílico (20.6 g; 240 mmol) en trietilamina (50 ml) y *N,N*–dimetilformamida (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, luego se vertió en agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 80% de petróleo, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y el solvente se evaporó para obtener 25 g (59%) del intermediario 2.

El intermediario 2 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

2–Amino–3–bromo–6–cloropirazina (212779–21–0) (39,78 g; 191 mmol) se diluyó en dioxano seco (400 ml) y DiPEA (53,3 ml; 305 mmol). La solución se desgasificó con N_2. A continuación, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3,50 g; 3,82 mmol), tetrafluoroborato de tri–ter–butil–fosfonio (2,77 g; 9,54 mmol) y acrilato de metilo (34,23 ml; 382 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 5 h 30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. A continuación, la mezcla se decantó. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se extrajo con éter diisopropílico. El precipitado se filtró para dar 35,67 g (87%, sólido marrón) del

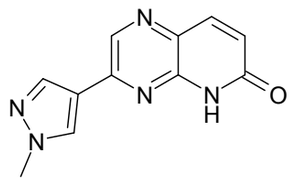
intermediario 2.



c) Preparación del intermediario 3

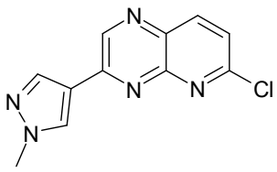
Una mezcla del intermediario 2 (1.56 g; 7.32 mmol) en una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (20 ml) se calentó a 45°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar 1,66 g del intermediario 3 que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

De modo alternativo, en un recipiente de base redonda, el intermediario 2 (100 g; 468,1 mmol) se diluyó en una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (7 L). La mezcla se agitó a 40–50°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se lavó con éter metiléter–butílico para dar 110 g (92%) del intermediario 3.



d) Preparación del intermediario 4

Bajo una corriente de N_2, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.9 g, 0.75 mmol) a una mezcla del intermediario 3 (1.7 g, 7.4 mmol), éster pinacólico del ácido 1–metilpirazol–4–borónico (1.7 g, 8.1 mmol), carbonato de sodio (1.6 g, 14.7 mmol) en DME (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El solvente se evaporó, luego el residuo se trituró con éter metiléter-butílico, se filtró y se secó para dar 1.45 g (87%) del intermediario 4. Se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.



e) Preparación del intermediario 5

Una mezcla del intermediario 4 (1.56 g, 6.38 mmol) en $POCl_3$ (15 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 1 hora. El solvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil 50% de DCM, 50% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0,72 g (45%) del intermediario 5.

El intermediario 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

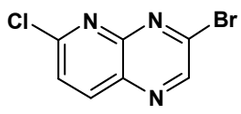
Se añadió $POCl_3$ (6,4 ml; 68,65 mmol) gota a gota durante un período de 10 minutos a una suspensión del intermediario 4 (3,9 g; 17,16 mmol) y DMF (2,66 ml; 34,33 mmol) en 1,2–dicloroetano (75 ml) a 80°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM/MeOH. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó hasta sequedad para dar 3.1 g (73%) del intermediario 5.

El intermediario 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una mezcla de 6–cloropiridin–2,3–diamina (CAS 40851–95–4) (10 g; 69,65 mmol), 2–bromo–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)etan–1–ona (CAS 706819–66–1) (14,1 g; 69,65 mmol) y DIPEA (24 ml; 139,3 mmol) en ACN (280 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. El calentamiento se detuvo y se añadió MnO_2 (18,2 g; 208,95 mmol) en porciones (cuidadosamente) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. MnO_2 se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celite® y el filtrado se concentró. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 10.4 g (61%) del intermediario 5.

El intermediario 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

a) preparación del intermediario 5a



Se añadió $POCl_3$ (18,3 ml; 195,47 mmol) gota a gota a una suspensión del intermediario 3 (15 g; 48.87 mmol) y DMF (7.57 ml; 97.74 mmol) en 1,2–dicloroetano (561 ml) previamente calentado a 80°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. DCM se añadió y las dos capas se separaron. La capa

acuosa se extrajo con DCM/MeOH (8/2). La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 9.05 g (76%) del intermediario 5a que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

b) Una solución del intermediario 5a (20 g; 81.81 mmol), éster pinacólico del ácido 1–metilpirazol–4–borónico (13.6 g; 65.45 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (205 ml) en 1,2–dimetoxietano (798 ml) se desgasificaron bajo N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (4.73 g; 4.09 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite® que se lavó con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se extrajo con ACN, se filtró y se secó para dar 15.32 g (76%) del intermediario 5.

El intermediario 5 también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

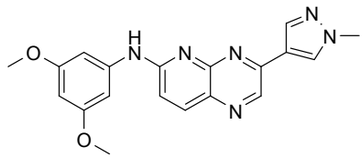
Una solución de 3,6–dicloropirido[2,3,b]pirazina (CAS:1350925–22–2) (12 g; 60 mmol), éster pinacólico del ácido 1–metilpirazol–4–borónico (12,40 g; 60 mmol), en carbonato de sodio acuoso 2 M (90 ml) y 1,2–dimetoxietano (400 ml) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. A continuación, el $Pd(PPh_3)_4$ (3,5 g; 3 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se añadió EtOAc. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se extrajo dos veces con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

El residuo se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 5 g (34%) del intermediario 5.

El filtrado se evaporó hasta sequedad, luego se extrajo con una mezcla de ACN/Et_2O. El precipitado se filtró para dar 2,3 g adicionales (16%) del intermediario 5.

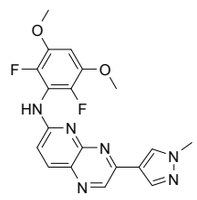
Ejemplo A2

Preparación del intermediario 6

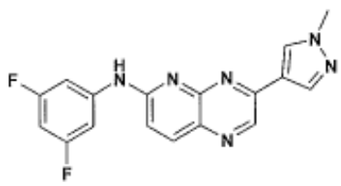


A una solución del intermediario 5 (2 g, 8.14 mmol) en n–propanol (70 ml) se añadió 3,5–dimetoxianilina (2.5 g, 16.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo (3.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 80 g, gradiente de fase móvil 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH al 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para obtener 2.76 g del intermediario 6 (P. F.: 174°C (Kofler)).

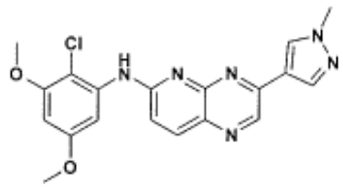
Preparación análoga del intermediario 12



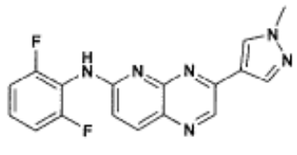
Preparación análoga del intermediario 14



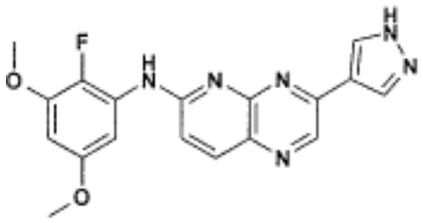
Preparación análoga del intermediario 16



Preparación análoga del intermediario 17

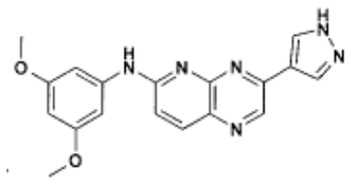


Preparación análoga del intermediario 26



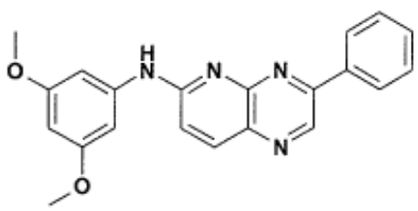
partiendo del intermediario 27

Preparación análoga del intermediario 47



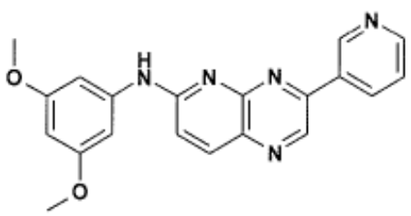
partiendo del intermediario 27

Preparación análoga del intermediario 54



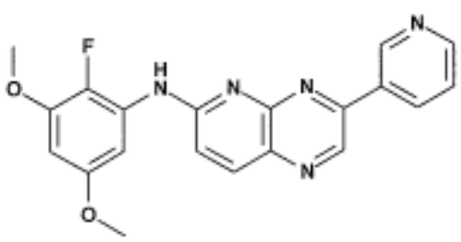
partiendo del intermediario 55

Preparación análoga del intermediario 61



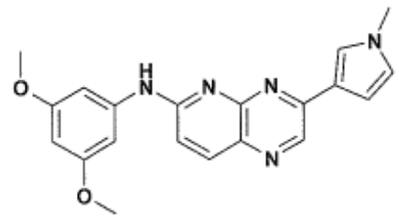
partiendo del intermediario 62

Preparación análoga del intermediario 68



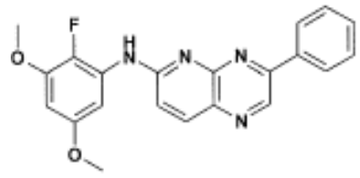
partiendo del intermediario 62

Preparación análoga del intermediario 71



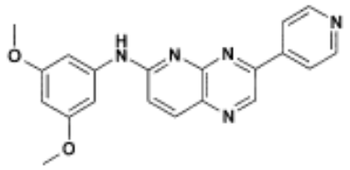
partiendo del intermediario 72

Preparación análoga del intermediario 73



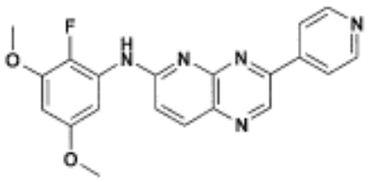
partiendo del intermediario 55

Preparación análoga del intermediario 74



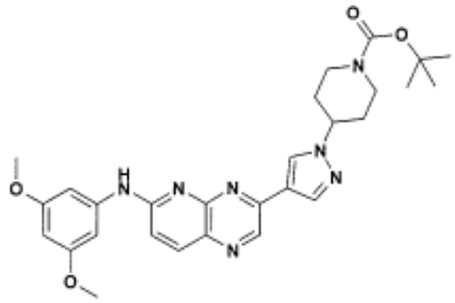
partiendo del intermediario 75

Preparación análoga del intermediario 86



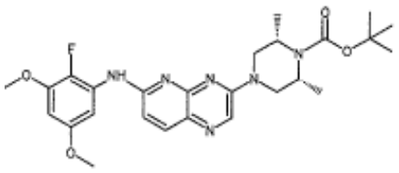
partiendo del intermediario 75

Preparación análoga del intermediario 95



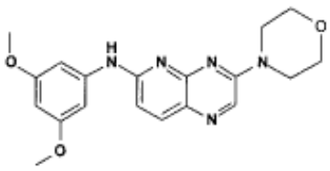
partiendo del intermediario 96

Preparación análoga del intermediario 117



partiendo del intermediario 119

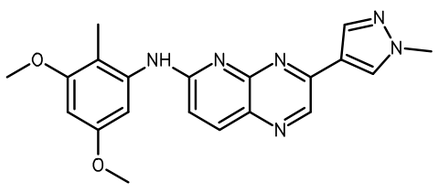
Preparación análoga del intermediario 134



partiendo del intermediario 90

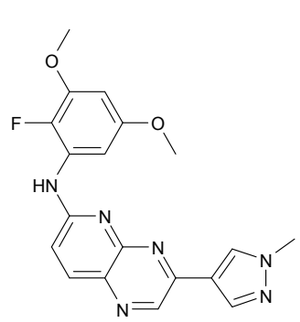
Ejemplo A2A

Preparación del intermediario 129



Una solución de HCl 4 N en 1,4–dioxano (0.2 ml; 0.8 mmol) se añadió a una solución del intermediario 5 (1.96 g; 7.97 mmol) y 3,5–dimetoxi–2–metil–anilina (2 g; 11.96 mmol) en n–propanol (49 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (4 veces). La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 2.29 g (76%) del intermediario 129. P. F.: 146°C (kofler).

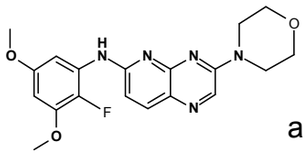
Preparación del intermediario 7



La reacción se llevó a cabo dos veces en las mismas cantidades del intermediario 5 (7,5 g; 30,53 mmol):

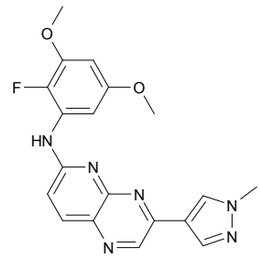
A una solución del intermediario 5 (15 g; 61.06 mmol) en n–propanol (375 ml) se añadió 2–fluoro–3,5–dimetoxianilina (10.45 g; 61.06 mmol), luego HCl 4 M en 1,4–dioxano (1.53 ml; 6.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. El precipitado se extrajo en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua tres veces, se secó, se disolvió con DCM/MeOH (8/2) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 19.58 g (84%) del intermediario 7.

Preparación análoga del intermediario 133



a partir del intermediario 90

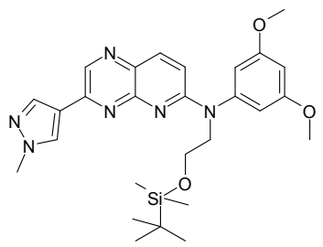
Ejemplo A3



Preparación del intermediario 7

A una solución del intermediario 5 (1.3 g; 5.29 mmol) en n–propanol (60 ml) se añadió 2–fluoro–3,5–dimetoxibencenamina (1.8 g; 10.6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 300 g, fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto deseado se recolectaron y se concentraron para obtener 800 mg (43%) del intermediario 7 (P. F.: 212°C (DSC)).

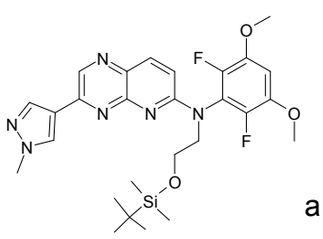
Ejemplo A4



Preparación del intermediario 8

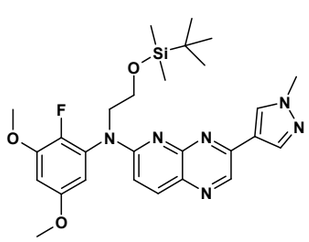
Bajo una corriente de N_2, NaH (0.037 g, 0.94 mmol, 60% en aceite mineral) se añadió en porciones a una solución del intermediario 6 (0.17 g, 0.47 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (5 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. A continuación, una solución de (2–bromoetoxi)–ter–butildimetilsilano (0.2 ml, 0.94 mmol) se añadió gota a gota a 5°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción luego 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 0.22 g (91%) del intermediario 8.

Preparación análoga del intermediario 11



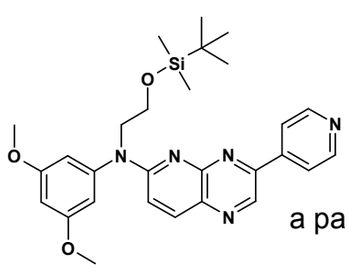
a partir del intermediario 12

Preparación análoga del intermediario 15



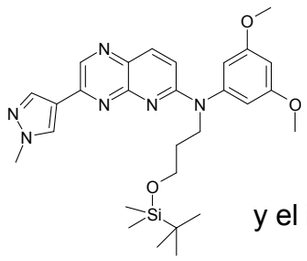
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del intermediario 88

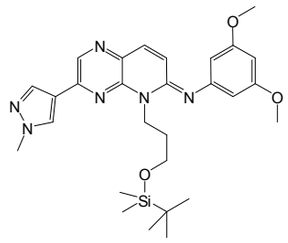


a partir del intermediario 74

Preparación del intermediario 9a

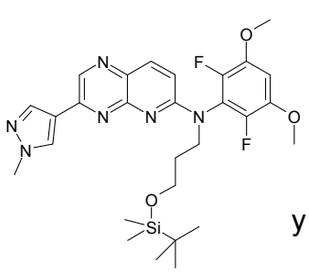


y el intermediario 9b

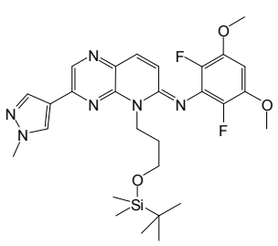


Bajo una corriente de N_2, NaH (0.127 g, 3.2 mmol, 60% en aceite mineral) se añadió en porciones a una solución del intermediario 6 (0.5 g, 1.4 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (15 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. A continuación, una solución de (3–bromopropoxi)–ter–butildimetilsilano (0.66 ml, 2.8 mmol) se añadió gota a gota a 5°C. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción luego 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 887 mg de una mezcla del intermediario 9a y 9b. La mezcla se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

Preparación análoga del intermediario 10a



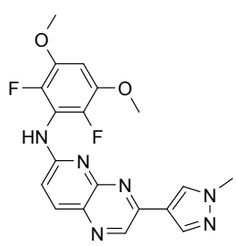
y el intermediario 10b



a partir del intermediario 12

Ejemplo A5

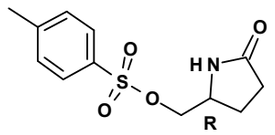
Preparación alternativa del intermediario 12



Una solución del intermediario 5 (200 mg; 0.81 mmol), 2,6–difluoro–3,5–dimetoxibencenamina (308 mg; 1.63 mmol) y Cs_2CO_3 (1.33 g; 4.07 mmol) en

NPF (1.2 ml) y dioxano (12 ml) se desgasificó a temperatura ambiente bajo una corriente N_2. Después de 10 minutos, [+–]–2,2'–bis[difenilfosfino]–1,1'–binaftaleno (105 mg; 0.16 mmol) y acetato de paladio (II) (18 mg; 0.081 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos usando potencia de microondas. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada y EtOAc. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 24 g, gradiente de fase móvil del 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH al 97% de DCM, 2% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto deseado se recolectaron y el solvente se evaporó para obtener 35 mg (11%) del intermediario 12.

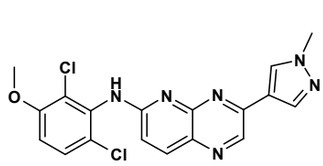
Ejemplo A6



Preparación del intermediario 18

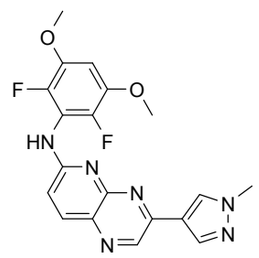
Se añadieron Et_3N (6 ml; 41.69 mmol), cloruro de p–toluensulfonilo (7.95 g; 41.69 mmol) y DMAP (424 mg; 3.47 mmol) sucesivamente a una solución de (R)–(–)5–(hidroximetil)–2–pirrolidinona (CAS 66673–40–3) (4 g; 34.743 mmol) en DCM (60 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa de HCl 1 N se añadió. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 80 g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH_4OH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 6.8 g (72%) del intermediario 18.

Ejemplo A7



Preparación del intermediario 19

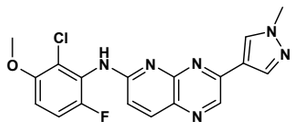
Una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio 0.5 M en tolueno (12.2 ml; 6.11 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2,6–cloro–3–metoxifenilamina (0.78 g; 4.07 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación, intermediario 5 (1 g; 4.07 mmol) se añadió en porciones a 0°C, después de 30 minutos se añadió DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua, salmuera, luego se añadió EtOAc y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera luego se secó $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 0.85 g (52%) del intermediario 19.



Preparación del intermediario 12

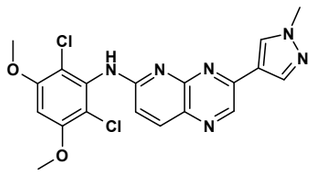
Se añadió Bis(trimetilsilil)amida de potasio 1 M en THF (71 ml; 70 mmol) gota a gota a 0°C a una solución de 2,6–difluoro–3,5–dimetoxifenilamina (8.9 g; 46.9 mmol) en DMF (220 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación, el intermediario 5 (12 g; 39 mmol) se añadió en porciones a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y salmuera. EtOAc se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con Et_2O, el precipitado se filtró y se secó para dar 14 g (90%) del intermediario 12.

Preparación análoga del intermediario 20



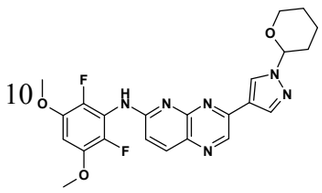
a partir del intermediario 5

Preparación análoga del intermediario 22



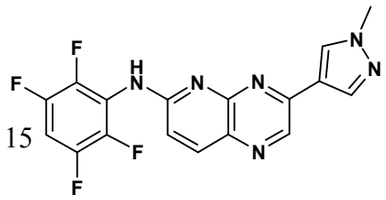
a partir del intermediario 5

Preparación análoga del intermediario 30



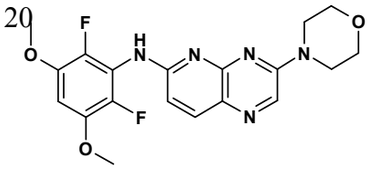
a partir del intermediario 27

Preparación análoga del intermediario 60



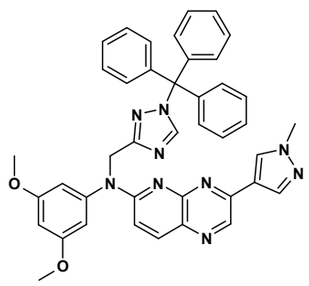
a partir del intermediario 5

Preparación análoga del intermediario 89



a partir del intermediario 90

Ejemplo A8

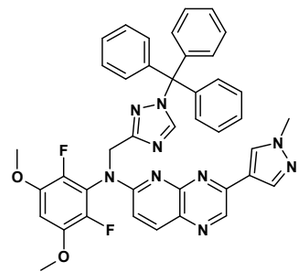


Preparación del intermediario 21

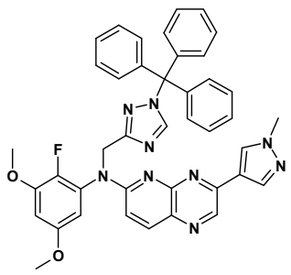
Bajo N_2 a 10°C, el NaH (33 mg; 0.83 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (300 mg; 0.83 mmol) en DMF (10 ml). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 1*H*–1,2,4–Triazol–3–

metanol, 1–(trifenilmetil)–, 3–metansulfonato (CAS: 163009–16–3) (540 mg; 1.29 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió y la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: 0.3% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.45 g (79%) del intermediario 21.

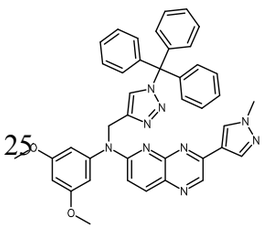
Preparación análoga del intermediario 23



Preparación análoga del intermediario 24

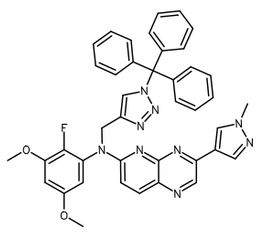


Preparación análoga del intermediario 112



a partir del intermediario 6 y el intermediario 113

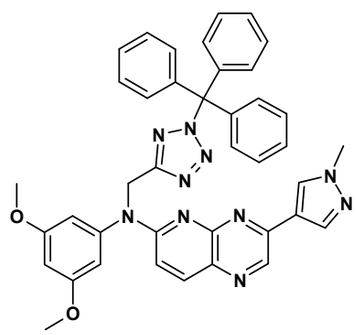
Preparación análoga del intermediario 116



a partir del intermediario 7 y el intermediario 113.

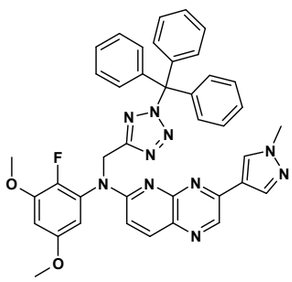
Ejemplo A8a

Preparación del intermediario 70

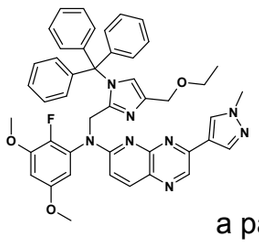


NaH (88 mg; 2.21 mmol) se añadió bajo N_2 a 10°C a una solución del intermediario 6 ((400 mg; 1.1 mmol) en DMF (5 ml). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. 5–clorometil–2–tritil–2H–tetrazol (CAS 160998–59–4) (619 mg; 1.72 mmol) se añadió en porciones y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 0.76 g (100%) del intermediario 70.

Preparación análoga del intermediario 43

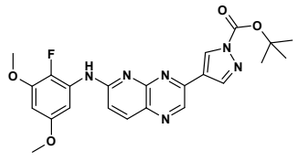


Preparación análoga del intermediario 78



a partir del intermediario 7 y el intermediario 82.

Ejemplo A9

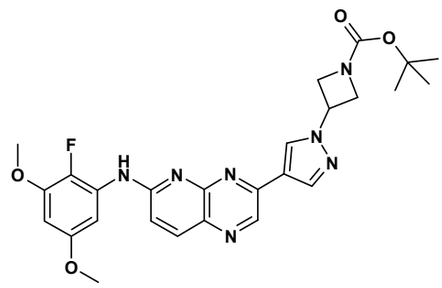


Preparación del intermediario 25

En un recipiente de base redonda, intermediario 26 (1.06 g; 2.89 mmol) se diluyó en DCM (30 ml). A continuación, a temperatura ambiente, se añadieron Et_3N (2.07 ml; 14.48 mmol) seguido de Boc_2O (760 mg; 3.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para obtener un crudo que se extrajo con Et_2O para dar después de filtrar 990 mg (82%) del intermediario 25 (polvo anaranjado). P. F.: 160°C (goma, Kofler).

Ejemplo A9A

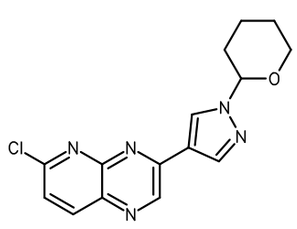
Preparación del intermediario 140



Se añadió 1–(Ter–butoxicarbonil)–3–(metansulfoniloxi)azetidina (CAS: 141699–58–3) (850 mg; 3.38 mmol) una solución del intermediario 26 (826 mg, 1.86 mmol) y Cs_2CO_3 (1.47 g; 4.51 mmol) en ACN (16 ml). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 12 g; fase móvil: gradiente del 99% de DCM, 1% de MeOH al 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 147 mg (15%) del intermediario 140.

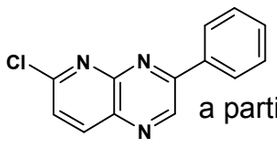
Ejemplo A10

Preparación del intermediario 27



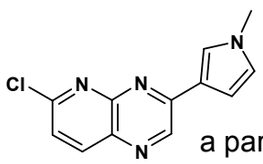
Una mezcla del intermediario 5a (7.5 g; 30.68 mmol) y 1–(tetrahidro–2H–piran–2–il)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol (CAS 1003846–21–6) (9.39 g; 33.75 mmol) en una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (76 ml; 153.39 mmol) y DME (310 ml) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos, luego se añadió $Pd(Ph_3)_4$ (1.77 g; 1.53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 3.06 g (32%) del intermediario 27. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 120 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4.21 g (43%) del intermediario 27 (rendimiento general: 75%).

Preparación análoga del intermediario 55



a partir del intermediario 5a

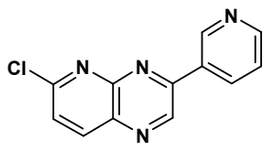
Preparación análoga del intermediario 72



a partir del intermediario 5a

Ejemplo A10 b–1

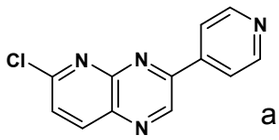
Preparación del intermediario 62



Una solución del intermediario 5a (1.25 g; 5.10 mmol) y 3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxoborolan–2–il)–piridina (1.1 g; 5.10 mmol) en Na_2CO_3 2 M (12.7 ml) y DME (51 ml) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos.

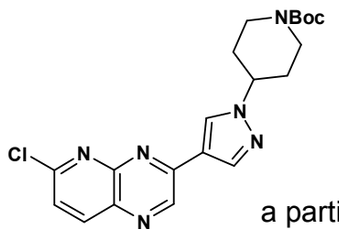
$PdCl_2$(dppf).DCM (373 mg; 0.51 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 30 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 330 mg (27%) del intermediario 62.

Preparación análoga del intermediario 75



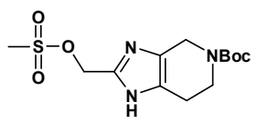
a partir del intermediario 5a

Preparación análoga del intermediario 96



a partir del intermediario 5a

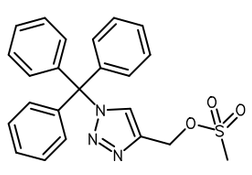
Ejemplo A11



Preparación del intermediario 29

Cloruro de metansulfonilo (0.229 ml; 2.96 mmol) se añadió gota a gota a una solución de éster ter–butílico del ácido 2–hidroximetil–1,4,6,7–tetrahidro–imidazo[4,5–c]piridin–5–carboxílico (CAS 1251000–69–7) (0.250 g; 0.99 mmol) y Et_3N (0.69 ml; 4.94 mmol) en DCM (10 ml) a 5°C bajo una corriente 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 sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó para dar 0.237 g (72%) del intermediario 29. El producto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

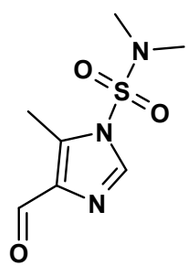
Ejemplo A11A



Preparación del intermediario 113

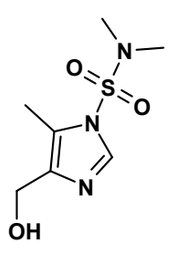
Cloruro de metansulfonilo (0.75 ml; 9.666 mmol) se añadió gota a gota a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución de 1–(trifenilmetil)–1H–1,2,3–triazol–4–metanol (CAS 88529–86–6) (2.2 g; 6.444 mmol) y Et_3N (1.34 ml; 9.666 mmol) en DCM/THF 50/50 (45 ml). La mezcla de reacción se agitó a menos de 0°C durante 1 hora, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 2.4 g (89%) del intermediario 113.

Ejemplo A12



a) Preparación del intermediario 33

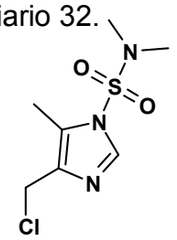
Cloruro de dimetilsulfamoílo (2,16 ml; 19.98 mmol) se añadió a una solución de 4–metil–5–imidazolcarboxaldehído (CAS 68282–53–1) (2 g; 18.16 mmol) y Et_3N (4.16 ml; 29.06 mmol) en ACN (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 80 g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2.35 g (60%) del intermediario 33.



b) Preparación del intermediario 32

$NaBH_4$ (491 mg; 12.98 mmol) se añadió a una solución del intermediario 33 (2.35 g; 10.81 mmol) en MeOH (20 ml) a 5°C bajo una corriente

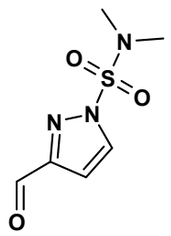
de N_2. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se extrajo en Et_2O, luego se filtró y se secó para dar 1.09 g (46%) del intermediario 32.



c) Preparación del intermediario 31

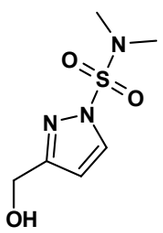
Et_3N (8.24 ml; 57.58 mmol), cloruro de metansulfonilo (2.67 ml; 34.55 mmol) y cloruro de litio (3.66 g; 86.37 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 32 (5.91 g; 28.79 mmol) en THF (145 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 6,76 g del intermediario 31. La mezcla cruda se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ejemplo A13



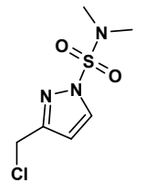
a) Preparación del intermediario 34

Cloruro de dimetilsulfamoílo (3.09 ml; 28.62 mmol) se añadió a una solución de 3–carboxaldehído pirazol (2.5 g; 26.02 mmol) y Et_3N (5.96 ml; 41.63 mmol) en ACN (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 80 g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4.42 g (84%) del intermediario 34.

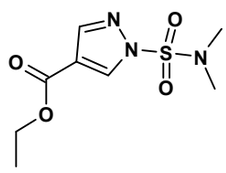


b) Preparación del intermediario 35

$NaBH_4$ (987.41 mg; 26.1 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 34 (4.42 g; 21.75 mmol) en MeOH (50 ml) a 5°C. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se extrajo con Et_2O; el precipitado se filtró y se secó para dar 3.04 g (68%) del intermediario 35.

c) Preparación del intermediario 36 

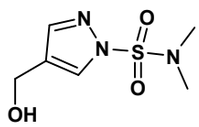
Et_3N (4.24 ml; 29.63 mmol), cloruro de metansulfonilo (1.38 ml; 17.78 mmol) y cloruro de litio (1.88 g; 44.45 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 35 (3.04 g; 14.82 mmol) en THF (75 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 3.82 g del intermediario 36 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ejemplo A14 

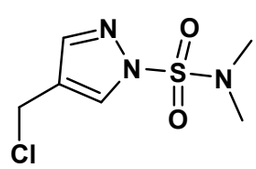
a) Preparación del intermediario 37

NaH (214 mg; 5.35 mmol) se añadió en porciones a una solución de 4–pirazolcarboxilato de etilo (CAS 37622–90–5) (0.5 g; 3.93 mmol) en DMF (5 ml) bajo una corriente de N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego cloruro de dimetilsulfamoílo (424 µl; 3.93 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 25 g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 720 mg (82%) del intermediario 37.

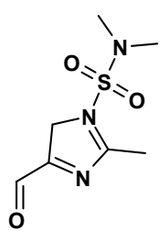
b) Preparación del intermediario 38 

El intermediario 37 (720 mg; 2.91 mmol) en THF (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de $LiAlH_4$ (221 mg; 5.82 mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se neutralizó sucesivamente con agua (220 µl), NaOH (220 µl) y agua (660 µl), luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 229 mg (38%) del intermediario 38.

c) Preparación del intermediario 39 

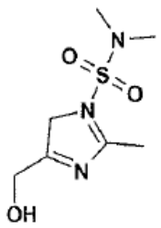
Et_3N (0,32 ml; 2.23 mmol), cloruro de metansulfonilo (0.104 ml; 1.34 mmol) y cloruro de litio (142 mg; 3.35 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 38 (229 mg; 1.12 mmol) en THF (5 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 245 mg (98%) del intermediario 39. El residuo se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ejemplo A15

a) Preparación del intermediario 40 

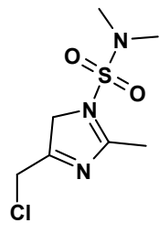
Cloruro de dimetilsulfamoílo (CAS 13360–57–1) (1,81 ml; 16,78 mmol) se añadió a una solución de 2–metil–1H–imidazol–4–carbaldehído (CAS 35034–22–1) (1.68 g; 15.26 mmol) y Et_3N (3.49 ml; 24.41 mmol) en ACN (17 ml) y

la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica luego se secó $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: 100% de DCM). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 1,36 g (41%) del intermediario 40.



b) Preparación del intermediario 41

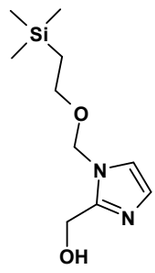
$NaBH_4$ (284 mg; 7.51 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 40 (1.36 g; 6.26 mmol) en MeOH (15 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hielo agua, se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se extrajo con Et_2O; el precipitado se filtró y se secó para dar 795 mg (58%) del intermediario 41.



c) Preparación del intermediario 42

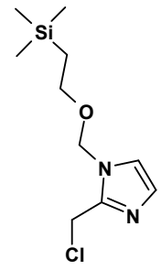
Et_3N (1.04 ml; 7.25 mmol), cloruro de metansulfonilo (0.337 ml; 4.35 mmol) y LiCl (461.13 mg; 10.9 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 41 (795 mg; 3.62 mmol) en THF (18 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 844 mg (98%) del intermediario 42 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación en la preparación del compuesto 138.

Ejemplo A16



a) Preparación del intermediario 44

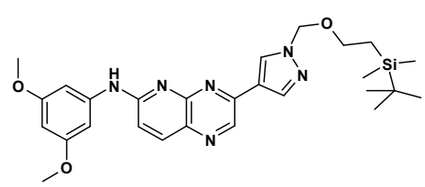
Una solución de 1–[[2–(Trimetilsilil)–etoxi]–metil]–1H–imidazol–2–carboxaldehído (CAS 101226–42–0) (2.25 g; 9.94 mmol) en MeOH (29 ml) se enfrió hasta –20°C y se trató en porciones con $NaBH_4$ (0.45 g; 11.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó por adición de una solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó para dar 2.13 g (94%) del intermediario 44.



b) Preparación del intermediario 45

Cloruro de metansulfonilo (1.07 ml; 13.8 mmol) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 44 (2.1 g; 9.2 mmol) y Et_3N (1.92 ml; 13.8 mmol) en DCM (31 ml) a 0°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a menos de 0°C durante 1 hora, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó al vacío a temperatura ambiente para dar 2.27 g (100%) del intermediario 45 que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

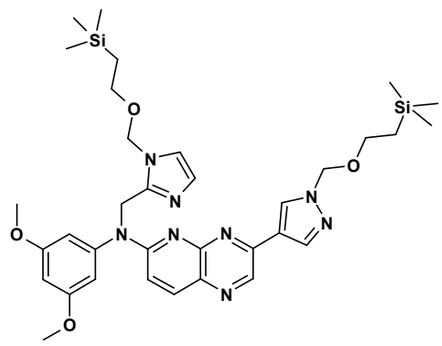
c) Preparación del intermediario 46



NaH (0,13 g; 3.27 mmol) se añadió en porciones al intermediario 47 (1.14 g; 3.27 mmol) en DMF (11 ml) bajo una corriente de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1.5 horas, luego se añadió cloruro de 2–(trimetilsilil)–etoximetilo (0.58 ml; 3.27 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$,

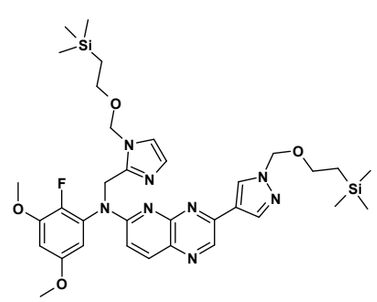
se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.62 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 80 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 96% de DCM, 4% de MeOH. Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.77 g (49%) del intermediario 46.

d) Preparación del intermediario 48

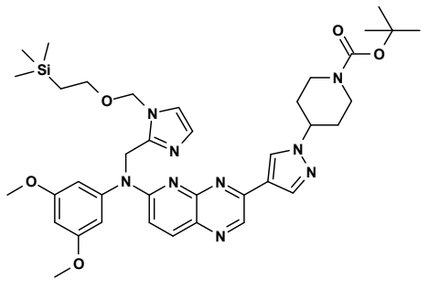


NaH (125 mg; 3.13 mmol) se añadió bajo N_2 a 10°C a una solución del intermediario 46 (750 mg; 1.57 mmol) en DMF (10 ml). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. El intermediario 45 (601 mg; 2.44 mmol) se añadió en porciones y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 80 g; fase móvil: gradiente del 0% de NH4OH, 0% de MeOH, 100% de DCM al 0.1% de NH_4OH, 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.78 g (72%) del intermediario 48.

Preparación análoga del intermediario 66

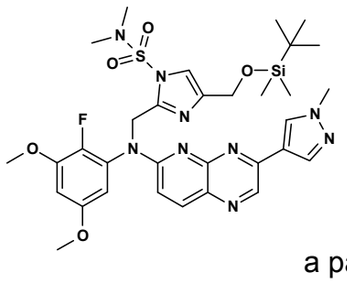


Preparación análoga del intermediario 94



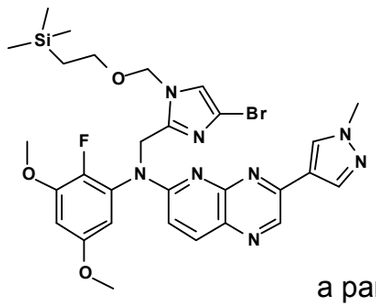
a partir del intermediario 95 y el intermediario 45

Preparación análoga del intermediario 97



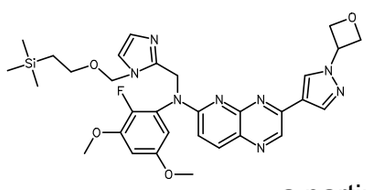
a partir del intermediario 7 y el intermediario 102

Preparación análoga del intermediario 107



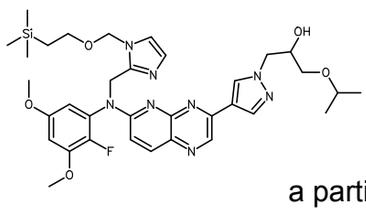
a partir del intermediario 7 y a partir del intermediario 108

Preparación análoga del intermediario 115



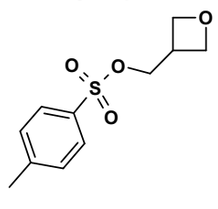
a partir del intermediario 83 y a partir del intermediario 45

Preparación análoga del intermediario 145



a partir del intermediario 146 y a partir del intermediario 45

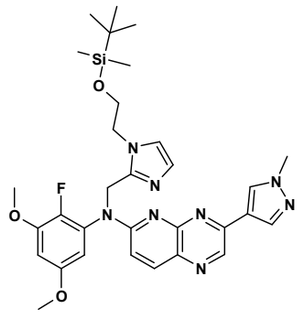
Ejemplo A17



Preparación del intermediario 49

Una solución acuosa al 30% de NaOH (1.99 ml; 19.9 mmol) se añadió gradualmente a una solución de cloruro de p–toluensulfonilo (2.6 g; 13.6 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (CAS 56–37–1) (0.194 g; 0.85 mmol) en tolueno (5 ml) a 5°C. 3–Oxetanmetanol (CAS 6246–06–6) (0.915 ml; 11.35 mmol) se añadió gota a gota a menos de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a menos de 10°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó para dar 2.49 g (91%) del intermediario 49.

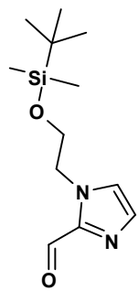
Ejemplo A18



Preparación del intermediario 50

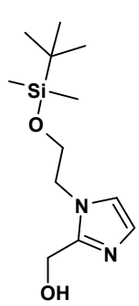
NaH (107 mg; 2,68 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (510 mg; 1.34 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y una solución del intermediario 53 (554 mg; 2.02 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del DCM 99%, MeOH 1% a DCM 98%, MeOH 2%). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 200 mg (24%) del intermediario 50.

Ejemplo A19



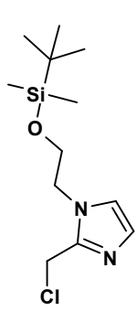
a) Preparación del intermediario 51

NaH (724 mg; 18.11 mmol) se añadió en porciones a una solución de 2–imidazolcarboxaldehído (1.16 g; 12.07 mmol) en DMF (58 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y (2–bromoetoxi)–ter–butildimetilsilano (3.11 ml; 14.49 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 40 g; fase móvil: DCM 99%, MeOH 1%). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 940 mg (31%) del intermediario 51.



b) Preparación del intermediario 52

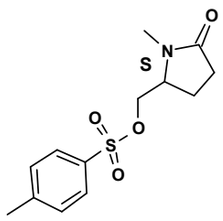
$NaBH_4$ (168 mg; 4.43 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 51 (940 mg; 3.70 mmol) en MeOH (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 597 mg (63%) del intermediario 52.



c) Preparación del intermediario 53

Et_3N (666 µl; 4.66 mmol), cloruro de metansulfonilo (216 µl; 2,79 mmol) y LiCl (296 mg; 6.99 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 52 (597 mg; 2.33 mmol) en THF (12 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 554 mg (87%) del intermediario 53 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

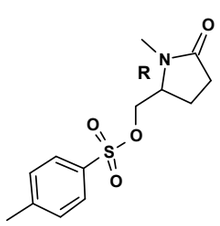
Ejemplo A20



Preparación del intermediario 56

NaH (149 mg; 3.71 mmol) se añadió en porciones a 5°C bajo N_2 a una solución de p–toluensulfonato de (S)–5–(Hidroxi–metil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (1 g; 3.71 mmol) y yodometano (277 µl; 4.46 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 µm, 30 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 390 mg (37%) del intermediario 56.

Ejemplo A21

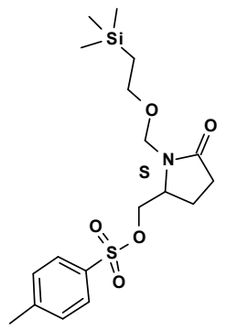


Preparación del intermediario 57

NaH (149 mg; 3.71 mmol) se añadió en porciones a 5°C bajo N_2 a una solución del intermediario 18 (1 g; 3.71 mmol) y yodometano (277 µl; 4.46 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura

ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 µm, 30 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 377 mg (36%) del intermediario 57.

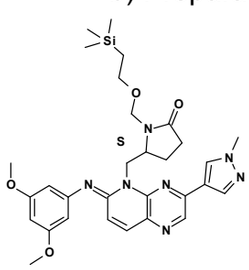
Ejemplo A22



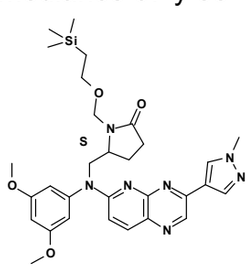
a) Preparación del intermediario 59

NaH (30 mg; 0.74 mmol) se añadió a 0°C a una solución de cloruro de 2–(trimetilsilil)–etoximetilo (0.13 ml; 0.74 mmol) y p–toluensulfonato de (S)–5–(Hidroxi–metil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (0,2 g; 0.74 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó 3 horas a 0°C, luego se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se evaporaron hasta sequedad para dar 0.142 g (48%, aceite incoloro) del intermediario 59.

b) Preparación de intermediarios 67 y 58



e



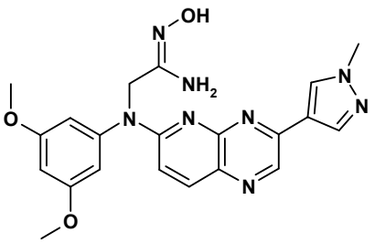
Intermediario 67 Intermediario 58

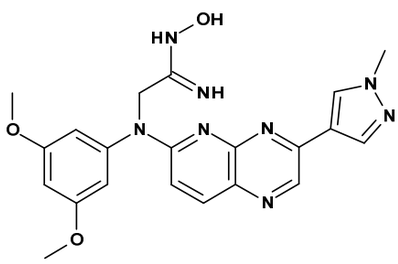
NaH (14.9 mg; 0.37 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (0.09 g; 0.25 mmol) en DMF (2.25 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y una solución del intermediario 59

(0.149 g; 0.37 mmol) en DMF (1 ml) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH al 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.076 g (52%, aceite anaranjado) del intermediario 67 y 0.05 g (20%, aceite anaranjado, pureza: 60% en base a 1H NMR) del intermediario 58.

Ejemplo A23

Preparación del intermediario 63 y 64



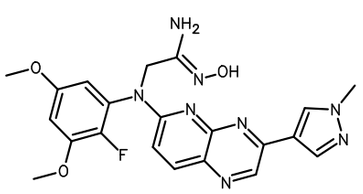


Intermediario 63 e Intermediario 64

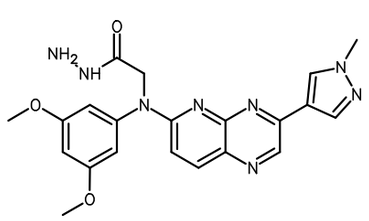
Clorhidrato de hidroxilamina (26 mg; 0.37 mmol) se añadió a una suspensión del compuesto 187 (100 mg; 0.25 mmol) y Et_3N (52 µl; 0.37 mmol) en EtOH (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.08 g (74%) de una mezcla intermediario 63 y el intermediario 64 (70/30 en base a 1H NMR).

Preparación análoga del intermediario 139

a partir del compuesto 298



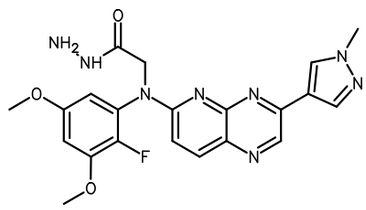
Ejemplo A24



Preparación del intermediario 65

Monohidrato de hidrazina (1.22 ml, 31.2 mol) se añadió a una solución del compuesto 189 (0.7 g, 1.56 mmol) en EtOH (70 ml). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con EtOH y se secó para dar 0.56 g (83%) del intermediario 65, que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

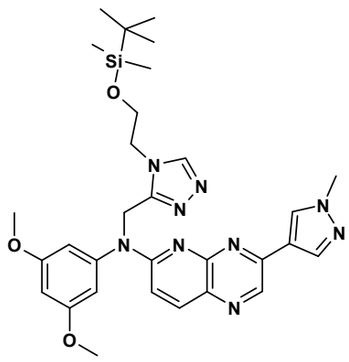
Preparación análoga del intermediario 106

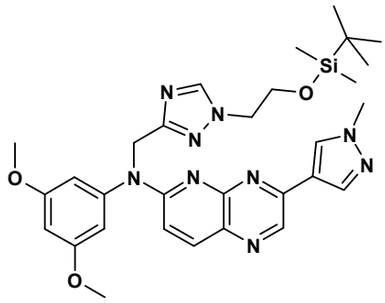


a partir del compuesto 234

Ejemplo A25

Preparación del intermediario 76 y 77



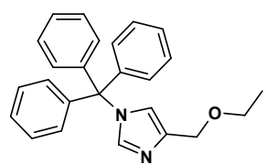


Intermediario 76 e Intermediario 77

Cs_2CO_3 (0.3 g; 0.9 mmol) se añadió a una solución del compuesto 71 (0.2 g; 0.45 mmol) y (2–Bromoetoxi)–ter–butildimetilsilano (0.22 ml; 0.99 mmol) en DMF (15 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (609 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 3% de MeOH, 97%). Las fracciones que contiene el producto se recolectaron y se evaporó. El residuo (388 mg) se purificó nuevamente por

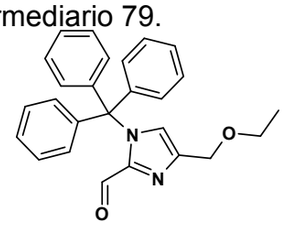
cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 71% de heptano, 1% de MeOH (+10% de NH_4OH), 28% de EtOAc al 0% de heptano, 20% de MeOH (+10% de NH_4OH), 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.080 g (29%) del intermediario 76 y 0.175 g (64%) del intermediario 77.

Ejemplo A26



a) Preparación del intermediario 79

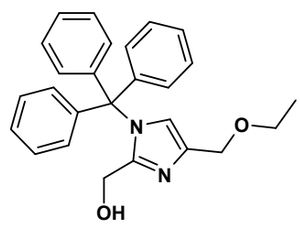
NaH (235 mg; 5.88 mmol) se añadió en porciones a una suspensión de 1–Tritil–1H–imidazol–4–metanol (CAS 33769–07–2) (1 g; 2.94 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y bromoetano (219 µl; 2.94 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego se disolvió en ACN y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo dos veces en EtOH y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 99% de DCM, 1% de MeOH al 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 675 mg (62%) del intermediario 79.



b) Preparación del intermediario 80

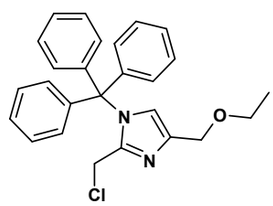
Una solución de nBuLi 1.6 M en hexano (1.17 ml; 1.87 mmol) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 79 (575 mg; 1.56 mmol) en THF (11 ml) a –78°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a –78°C durante 10 minutos, luego DMF (846 µl; 10.92 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a –78°C durante 30 minutos, se dejó calentar hasta 0°C durante un período de 3 horas, se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y

se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 12 g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 556 mg (90%) del intermediario 80.



c) Preparación del intermediario 81

$NaBH_4$ (64 mg; 1.68 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 80 (556 mg; 1.40 mmol) en MeOH (5 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 530 mg (95%) del intermediario 81 que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

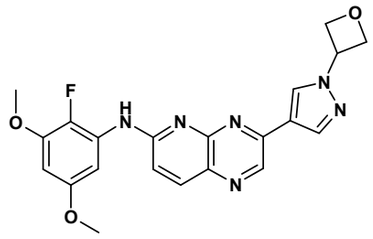


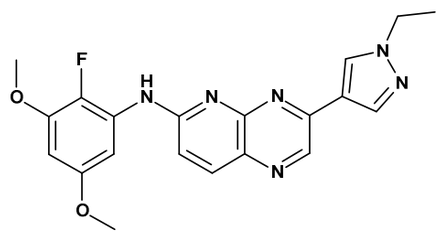
d) Preparación del intermediario 82

Et_3N (0.37 ml; 2.66 mmol), cloruro de metansulfonilo (124 µl; 1.60 mmol) y LiCl (169.15 mg; 3.99 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 81 (530 mg; 1.33 mmol) en THF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 610 mg del intermediario 82 que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo A27

Preparación de intermediarios 83 y 84



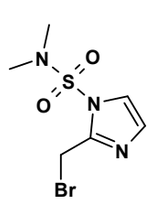


Intermediario 83 e intermediario 84

El intermediario 26 (2.08 g, 4.68 mmol), metansulfonato de oxetan–3–ilo (CAS: 148430–81–3) (1.14 g; 7.49 mmol) y carbonato de cesio (2.29 g; 7.02 mmol) en DMF (35 ml) se agitaron en un tubo sellado a 100°C durante 6 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 g de carga seca de SiOH irregular 70–200 µm, SiOH irregular, 15–45 µm, 25 g; fase móvil: gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH al 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones

- Fracción 1: 80 mg de un compuesto que se disolvió en ACN, se cristalizó en CAN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para dar 27 mg (1%) intermediario 84. P. F.: 187–188°C (Kofler).
- Fracción 2: 550 mg de intermediario impuro 83 se purificó por SFC aquiral (AMINO 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil 0,3% de ISOPROPILAMINA, 75% de CO_2, 25% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 420 mg (21%) del intermediario 83.

Ejemplo A28



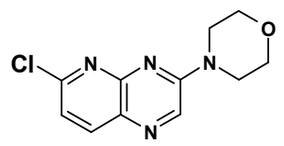
Preparación del intermediario 87

Et_3N (1,4 ml; 9.7 mmol) se añadió a una solución de 2–(hidroximetil)–*N*,*N*–dimetil–1*H*–imidazol–1–sulfonamida (CAS 935862–80–9) (1 g; 4.87 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C bajo N_2 y se añadieron cloruro de metansulfonilo (0.45 ml; 5.85 mmol) seguido de bromuro de litio (1.27 g; 14.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó

con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.43 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 0.92 g (70%) del intermediario 87.

Ejemplo A29

Preparación del intermediario 90

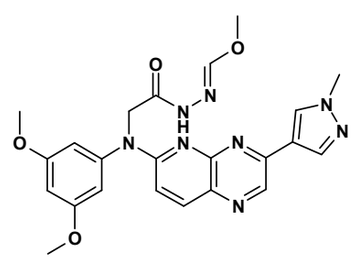


Una solución de 3,6–dicloropirido[2,3,b]pirazina (CAS: 1350925–22–2) (14 g; 69.99 mmol), morfolina (12.32 ml; 139.98 mmol), Et_3N (19.4 ml; 139.98 mmol) en DCM (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (17 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: 40% de heptano, 10% de MeOH (+10% de NH4OH), 50% de AcOEt). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 9.7 g (55%) del intermediario 90
- Fracción 2: 4.9 g de intermediario impuro 90 que se purificó por SFC aquiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5 µm 250*20 mm; fase móvil: 55% de CO_2, 45% de MeOH) para obtener 3,3 g adicionales (19%) del intermediario 90.

Ejemplo A30

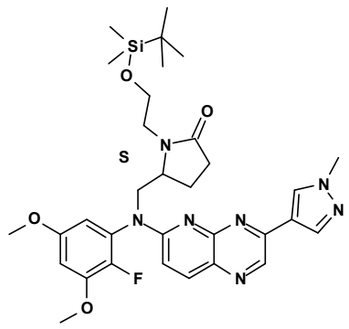
Preparación del intermediario 91

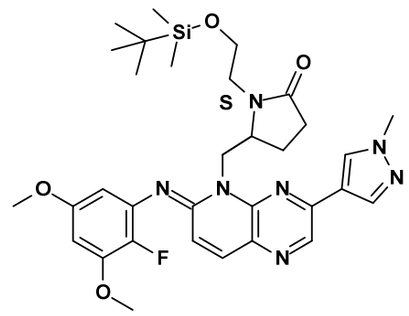


Una solución del intermediario 65 (316 mg; 0.73 mmol) en ortoformiato de trimetilo (CAS 149–73–5) (80 ml; 731.24 mmol) se calentó a reflujo (100°C) durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar 350 mg del intermediario 91 que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo A31

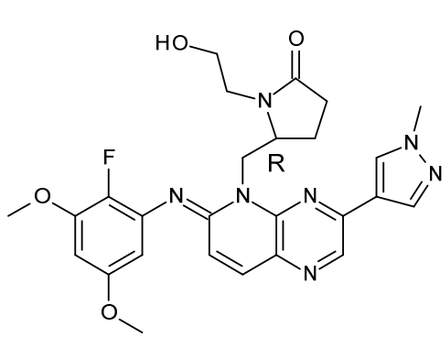
Preparación de intermediarios 92 y 93



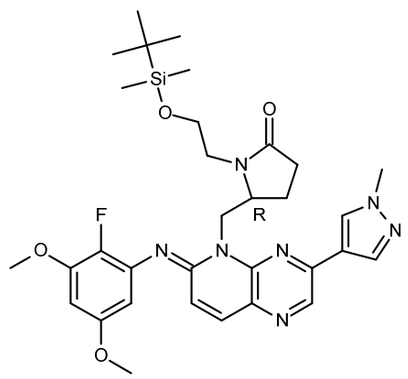


NaH (50.26 mg; 1.26 mmol) se añadió en porciones a una solución de a 93/7 mezcla del compuesto 46 y el compuesto 45 (400 mg; 0.21 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se añadió (2–bromoetoxi)–ter–butildimetilsilano (198 µl; 0.92 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 415 mg (78%) de una mezcla de intermediarios 92 y 93 que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa. En esta mezcla, también había cantidades del compuesto 218 y 219.

Preparación análoga del intermediario 111 (mezcla) a partir del compuesto 53



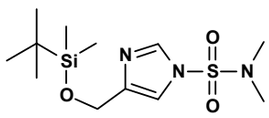
+

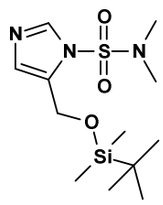


Intermediario 111

Ejemplo A32

a) Preparación de intermediarios 98 y 99

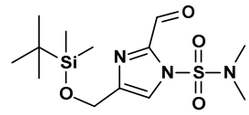




Intermediario 98 e Intermediario 99

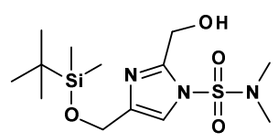
Et_3N (3.75 ml; 26.2 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoílo (CAS 13360–57–1) (2.26 ml; 21 mmol) se añadieron a una solución de 5–[[[(1.1–dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]–1H–imidazol (CAS 127056–45–5) (3.71 g; 17.5 mmol) en ACN (38 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 99% de DCM, 1% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 2,52 g (45%) del intermediario 98 y 1,11 g (20%) del intermediario 99.

b) Preparación del intermediario 100

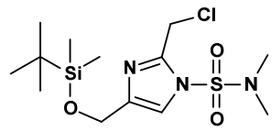


Se añadió gota a gota nBuLi 1.6 M en hexano (5.85 ml; 9.35 mmol) a una solución del intermediario 98 (2.49 g; 7.79 mmol) en THF (52 ml) a –78°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a –78°C y se añadió DMF (3.8 ml; 49.1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a –78°C dejando que la temperatura calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa al 10% de NH_4Cl, luego se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 120 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar: 1.1 g (41%) del intermediario 100.

c) Preparación del intermediario 101



Se añadió borohidruro de sodio (122 mg; 3.22 mmol) a una solución del intermediario 100 (1.12 g; 3.22 mmol) en MeOH (32 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se extrajo por DIPE y heptanos, se filtró y se secó para dar 0.9 g (80%) del intermediario 101.

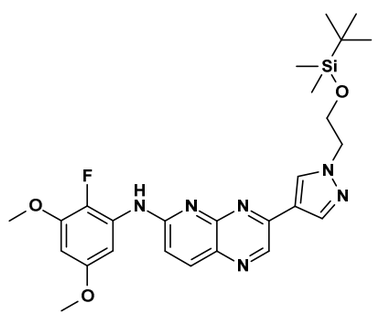


d) Preparación del intermediario 102

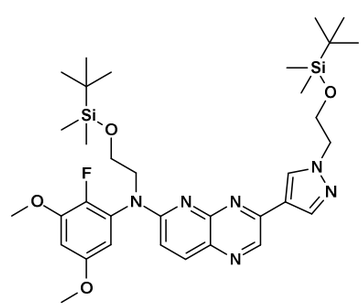
Se añadieron iEt_3N (0.369 ml; 2.58 mmol), cloruro de metansulfonilo (0.12 ml; 1.55 mmol) y LiCl (0.164 g; 3.86 mmol) sucesivamente a una solución del intermediario 101 (0.45 g; 1.29 mmol) en THF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 0.47 g (100%) del intermediario 102 que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

Ejemplo A33

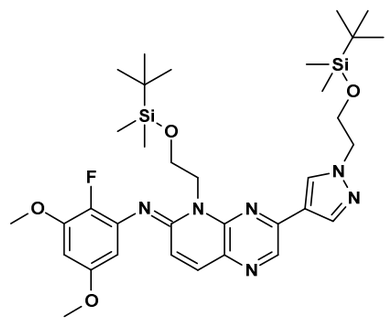
Preparación de intermediarios 103, 104 y 105



intermediario 104



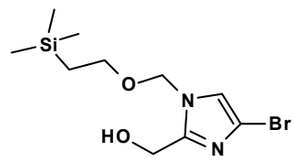
intermediario 103



e intermediario 105

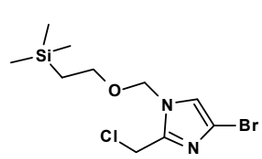
Cs_2CO_3 (533,61 mg; 1.64 mmol), luego (2–bromoetoxi)–ter–butildimetilsilano (211 µl; 0.98 mmol) se añadieron a una solución del intermediario 26 (300 mg; 0.82 mmol) en ACN (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 99% de DCM, 1% de MeOH al 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 10 mg (2%) del intermediario 105, 70 mg (13%) del intermediario 103 y 124 mg (29%) del intermediario 104.

Ejemplo A34



(a) Preparación del intermediario 109

Se añadió Borohidruro de sodio (3,2 g; 85.89 mmol) en porciones a una solución de éster 1H–Imidazol–2–carboxílico–4–bromo–1–[[2–(trimetilsilil)etoxi]metil]etílico (CAS 954125–17–8) (25 g; 71.57 mmol) en etanol (500 ml) a 5°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 18.65 g (85%) del intermediario 109.

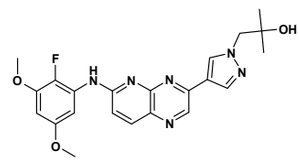


(b) Preparación del intermediario 108

Et_3N (466 µl; 3.255 mmol), cloruro de metansulfonilo (151 µl; 1.953 mmol) y LiCl (207 mg; 4.882 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del intermediario 109 (500 mg; 1.627 mmol) en THF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 539 mg (100%) del intermediario 108 que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Ejemplo A35

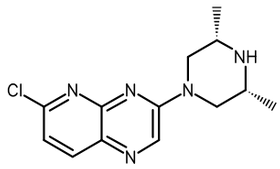
Preparación del intermediario 110



Óxido de isobutileno (155 µl; 1.73 mmol) se añadió a una solución del intermediario 26 (700 mg; 1.58 mmol) y Cs_2CO_3 (1.03 g; 3.15 mmol) en ACN (10.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 99% de DCM, 1% de MeOH al 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 192 mg (28%) del intermediario 110.

Ejemplo A36

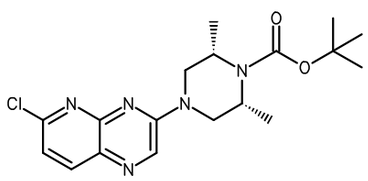
a) Preparación del intermediario 118 (cis)



Una solución de 3,6–dicloropirido[2,3–b]pirazina (1 g; 5 mmol), 2,6–dimetilpiperazina (0.81 ml; 7 mmol), trietilamina (1.39 ml; 10 mmol) en DCM (86 ml) se agitó a 0°C durante 4 horas, luego a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1.38 g del intermediario 118 (85%) que se usó sin ulterior

purificación en la siguiente etapa.

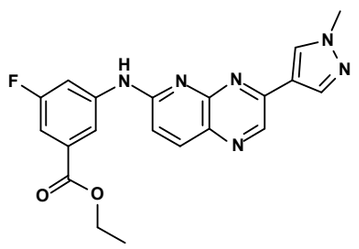
b) Preparación de intermediario 119 (cis)



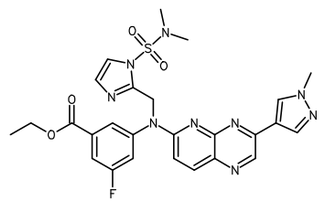
Dicarbonato de di–ter–butilo (1,3 g; 5.96 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 118 (1.38 g; 4.97 mmol) y *N,N*–diisopropiletilamina (2 ml; 11.43 mmol) en dioxano (35 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.41 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15–40 µm, 40g, fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y se concentraron a presión reducida para obtener 700 mg (37%) del intermediario 119.

Ejemplo A37

a) Preparación de intermediario 120



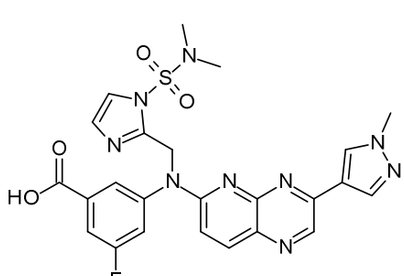
Una mezcla del intermediario 5 (1.54 g; 6.28 mmol) y éster etílico del ácido 5–amino–3–fluorobenzoico (CAS 850807–08–8) (2.3 g; 12.56 mmol) en n–propanol (30 ml) se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en ACN; el precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar 285 mg (12%) del intermediario 120. P. F.: 250–260°C (Kofler).



b) Preparación del intermediario 121

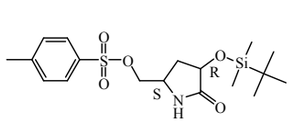
NaH (61 mg; 1.529 mmol) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución del intermediario 120 (300 mg; 0,765 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. 2–(clorometil)–*N*,*N*–dimetil–1*H*–imidazol–1–sulfonamida (CAS 935862–81–0) (0.31 g; 1.376 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, se acidificó con una solución acuosa 6 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (500 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 250 mg (56%) intermediario 121.

c) Preparación del intermediario 122



Una mezcla del intermediario 121 (200 mg; 0.35 mmol), hidróxido de litio monohidrato (25 mg; 1.04 mmol) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 3 N de HCl. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego Et_2O y se secó al vacío para dar 200 mg (cuantitativos) del intermediario 122.

Ejemplo A38

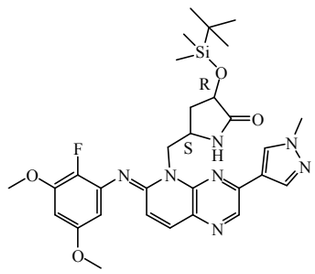


a) Preparación del intermediario 124

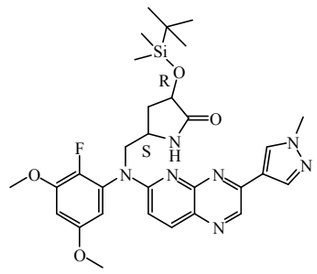
Trietilamina (1.4 ml; 9.78 mmol), cloruro de p–toluensulfonilo (1.86 g; 9.78 mmol) y 4–dimetilaminopiridina (99 mg; 0.815 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución de 3–[[(1.1–dimetiletil)dimetilsilil]oxi]–5–(hidroximetil)–, (3R,5S)–2–pirrolidinona (CAS 1311406–99–1) (2 g; 8.15 mmol) en

DCM (20 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (400 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2,48 g del intermediario 124 (76%).

b) Preparación de intermediarios 125 y 126



intermediario 125

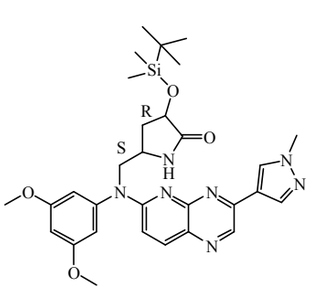


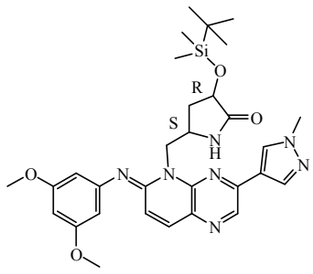
intermediario 126

NaH (105 mg; 2.629 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (500 mg; 1.314 mmol) en DMF (15 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 15 minutos. Una solución del intermediario 124 (1 g; 2.629 mmol) en DMF (5 ml) se añadió durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0,1% de NH_4OH, 5% de iPrOH, 95% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 300 mg (37%) del

intermediario 125 y 540 mg (56%) del intermediario 126.

Preparación análoga de intermediarios 127 y 128

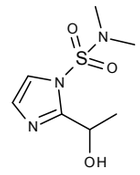




Intermediario 127 e Intermediario 128

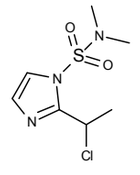
a partir del intermediario 6 y el intermediario 124

Ejemplo A39



a) Preparación del intermediario 130

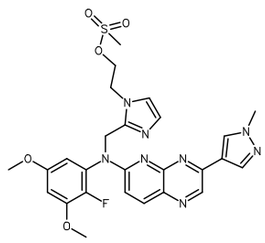
Se añadió bromuro de metilmagnesio (36.91 ml; 36.91 mmol) gota a gota a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución de 2–formil–*N,N*–dimetil–1H–imidazol–1–sulfonamida (CAS 167704–98–5) (5 g; 24.60 mmol) en Et_2O (250 ml). La reacción se dejó elevar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 5.09 g (66%) del intermediario 130 (70% de pureza en base a 1H NMR).



b) Preparación del intermediario 131

Et_3N (6.65 ml; 46.43 mmol), cloruro de metansulfonilo (2.16 ml; 27.86 mmol) y cloruro de litio (2.95 g; 69.64 mmol) se añadieron sucesivamente a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución del intermediario 130 (5.09 g; 23.21 mmol) en THF (127 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de

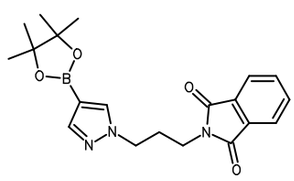
sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 80 g; fase móvil: 100% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 3.26 g (84%) del intermediario 131.



Ejemplo A40

Preparación del intermediario 132

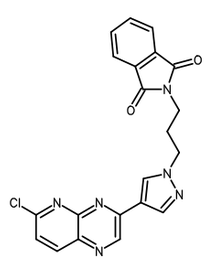
Cloruro de metansulfonilo (0.13 ml; 1.64 mmol) se añadió gota a gota a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución del compuesto 145 (0.275 g; 0.55 mmol) y trietilamina (0.31 ml; 2.18 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente para dar 376 mg del intermediario 132 que se usó sin purificación para la siguiente etapa.



Ejemplo A41

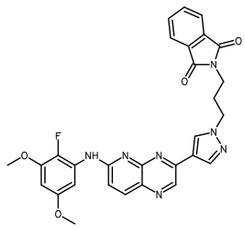
a) Preparación del intermediario 135

NaH (1.55 g; 38.65 mmol) se añadió gota a gota a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución de 4,4,5,5–tetrametil–2–(1H–pirazol–4–il)–1,3,2–dioxaborolano (5 g; 25.77 mmol) en DMF (40 ml). La reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, luego una solución de *N*–(3–bromopropil)–ftalimida (11 g; 41.23 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (11.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: 62% de heptano, 3% de MeOH, 35% de AcOEt). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2.8 g (29%) del intermediario 135.



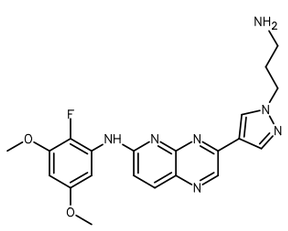
b) Preparación del intermediario 136

Una solución del intermediario 5a (1.6 g; 6.48 mmol), intermediario 135 (2.6 g; 6.48 mmol) en una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (16 ml; 32.4 mmol) y 1.2–dimetoxietano (65 ml) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. A continuación, se añadió $PdCl_2$(dppf).DCM (0.474 g; 0.65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h 30, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se filtró sobre una almohadilla de celite® y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH_4OH, 1% de MeOH, 99% de DCM al 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 1 g (37%) del intermediario 136.



c) Preparación del intermediario 137

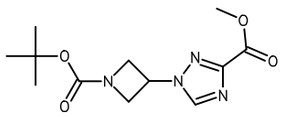
Una solución de HCl 4 M en 1,4–dioxano (0.06 ml; 0.24 mmol) se añadió a una solución del intermediario 136 (1 g; 2.39 mmol) en n–propanol (15 ml). 2–fluoro–3.5–dimetoxianilina (0.82 g; 4.78 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se alcalinizó con una solución acuosa de NH_4OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.84 g) se disolvió en DCM. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.81 g (61%) del intermediario 137. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.479 g adicionales (36%) del intermediario 137.



d) Preparación del intermediario 138

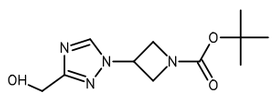
El intermediario 137 (1.2 g, 2.17 mmol) y monohidrato de hidrazina (1 ml, 21.7 mmol) en EtOH (8 ml) se calentaron a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1 g del intermediario 138 que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo A42



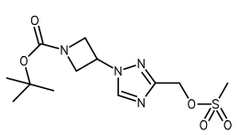
a) Preparación del intermediario 141

NaH (1.88 g; 47.2 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido 1H–[1,2,4]triazol–3–carboxílico (5 g; 39.3 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 20 minutos seguido de 1 hora a 70°C. 1–(Ter–butoxicarbonil)–3–(metansulfoniloxi)azetidina (CAS: 141699–58–3) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 48 horas. La solución se enfrió hasta 0°C y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 1/5) para dar 2 g (18%) del intermediario 141.



b) Preparación del intermediario 142

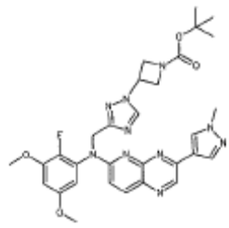
Borohidruro de sodio (1.07 g; 28.3 mmol) se añadió a 0°C a una solución del intermediario 141 (2 g; 7.09 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora, luego se calentó a reflujo durante 40 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y agua (50 ml) se añadió lentamente. La solución se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: DCM/MeOH 30/1) para dar 0.781 g (43%) del intermediario 142



c) Preparación del intermediario 143

Cloruro de metansulfonilo (0.27 ml; 3.461 mmol) se añadió gota a

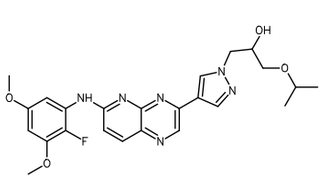
gota a 5°C bajo una corriente de N_2 a una solución del intermediario 142 (440 mg; 1.73 mmol) y trietilamina (0.72 ml; 5.191 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 500 mg (87%) del intermediario 143 que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.



d) Preparación del intermediario 144

NaH (168 mg; 4.2 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (798 mg; 2.1 mmol) en DMF (21 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución del intermediario 143 (1.21 g; 3.66 mmol) en DMF (7 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 560 mg (60%) del intermediario 144.

Ejemplo A43



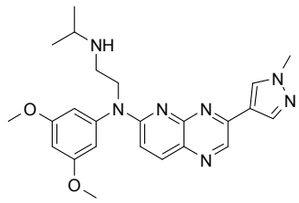
Preparación del intermediario 146

Éter glicidilisopropílico (207 µl; 0.164 mmol) se añadió a una solución del intermediario 26 (500 mg; 1.37 mmol) y carbonato de cesio (889.36 mg; 2.73 mmol) en ACN (7.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de 10% K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía

sobre gel de sílice (SiOH irregular 15–45 µm, 24 g; Grace; fase móvil: gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH_4OH al 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.3% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (200 mg) se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para obtener 44 mg del intermediario 146 (7%). P. F.: 150°C (kofler). El licor madre se evaporó para dar 156 mg adicionales (24%) del intermediario 146.

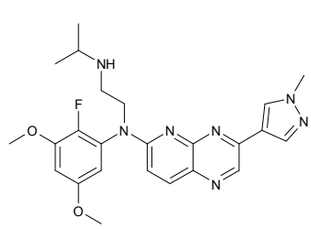
B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1



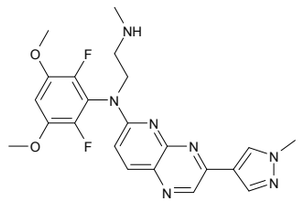
Preparación del compuesto 1

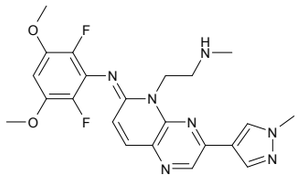
a una solución del intermediario 6 (498 mg; 1.37 mmol) en 2–metiltetrahidrofurano (15 ml) y agua (1 ml) se añadieron a temperatura ambiente, 1–butanaminio, *N,N,N*–tributil–bromuro (1:1) (111 mg; 0.34 mmol) y KOH (1.36 g; 20.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y clorhidrato de N–(2–cloroetil)–2–propanamina (304 mg; 1.9 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm, fase móvil, gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1.1% de NH_4OH, 88% de DCM, 11% de MeOH). La fracción de producto deseado se recolectó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo en Et_2O para obtener 128 mg (21%) del compuesto 1.



Preparación análoga del compuesto 2

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 3  y

compuesto 4 

A una solución del intermediario 12 (716 mg; 1.8 mmol) en tetrahidro–2–metilfurano (15 ml) y agua (1 ml) se añadieron a temperatura ambiente, 1–butanaminio, *N,N,N*–tributil–, bromuro (290 mg; 2.7 mmol) y KOH (1.8 g; 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y clorhidrato de N–(2–cloroetil)–metilamina (252 mg; 2.7 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 300 g; fase móvil, gradiente del 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto deseado se recolectaron, se concentraron y el residuo (1.3 g) se purificó por SFC aquiral (fase móvil 0.3% de isopropilamina, 82% de CO_2, 18% de MeOH). Las dos fracciones de producto deseado se recolectaron, se evaporaron hasta sequedad para proporcionar la Fracción 1 (83 mg, 10%) y la Fracción 2 (226 mg, 26%).

Fracción 1 (se extrajo en Et_2O para obtener 42 mg del compuesto 4 (P. F.:174°C (DSC)).

Fracción 2 se extrajo en Et_2O para obtener 154 mg del compuesto 3 (P. F.: 134°C (DSC)) $C_{22}H_{23}F_2N_7O_2.0.97H_2O$, $0.027Et_2O$.

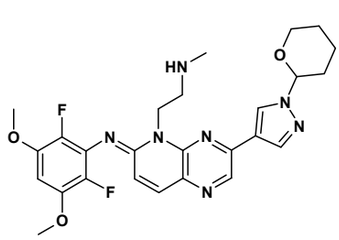
De modo alternativo, el compuesto 3 y 4 también se prepararon de la siguiente manera:

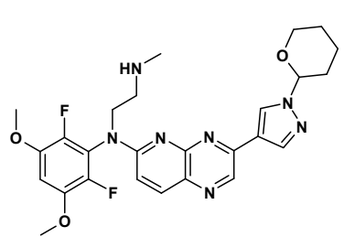
Una solución de KOH (12.4 g; 188 mmol) en 2–metiltetrahidrofurano (200 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Agua (20 ml),

intermediario 12 (5 g; 12.6 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (1.62 g; 5 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se añadió clorhidrato de (2–cloroetil)–metilamina (3.3 g; 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida.

El residuo (5.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 0.6 g (10%) del compuesto 4 y 2 g de un residuo intermediario que se cristalizó en Et_2O para dar 1.64 g (29%) del compuesto 3. P. F.: 159°C (DSC). $C_{22}H_{23}F_2N_7O_2$. 0.09 Et_2O. 0.02 DCM.

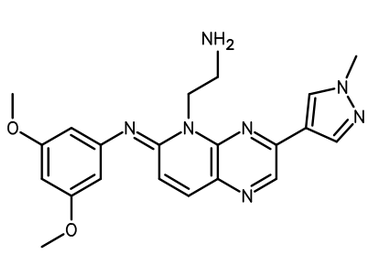
Preparación análoga de los compuestos 107 y 108 a partir del intermediario 30

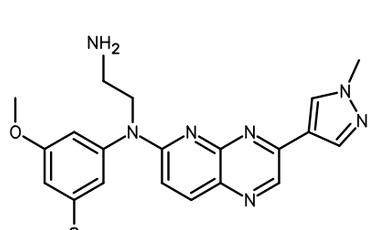




compuesto 107 y compuesto 108

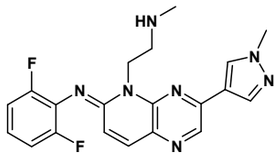
Preparación análoga del compuesto 236 y 237 a partir del intermediario 6





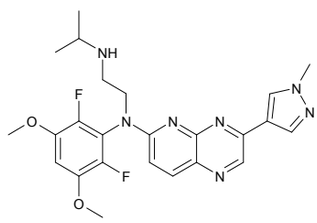
compuesto 236 y compuesto 237

Ejemplo B2a

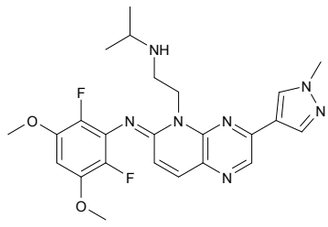
Preparación del compuesto 44 

Agua (0.5 ml), intermediario 17 (0.17 g; 0.51 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (41 mg; 0.13 mmol) se añadieron a temperatura ambiente a una mezcla de hidróxido de potasio (0.50 g; 7.63 mmol) en 2–metiltetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se agitó a 50°C durante 1 hora y se añadió clorhidrato de (2–cloroetil)–metilamina (CAS 4535–90–4) (0.119 g; 0.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Esférica, 10 µm, 60 g; fase móvil: gradiente del 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar 30 mg (15%) que se extrajo Et_2O y se evaporó para dar 29 mg (14%) del compuesto 44 , P. F.: 80°C (goma, Kofler).

Ejemplo B3



Preparación del compuesto 5

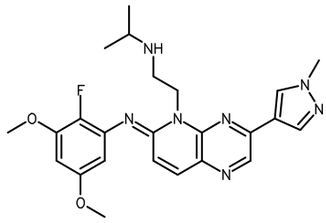


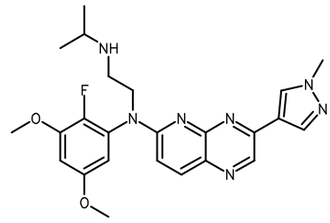
y compuesto 6

A una solución del intermediario 12 (400 mg; 1.0 mmol) en tetrahidro–2–metilfurano (10 ml) y agua (0.66 ml) se añadieron a temperatura ambiente, 1–butanaminio, *N,N,N*–tributil–bromuro (81 mg; 0.25 mmol) y KOH (994 mg; 15.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se añadió clorhidrato de N–(2–cloroetil)–2–propanamina(222 mg; 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 90 g; fase móvil, 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron, se concentraron y el residuo (165 mg) se purificó por SFC aquiral (20 µm 430 g, fase móvil 0.3% de isopropilamina, 75% de CO_2, 25% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron como fracción 1 (120 mg) y fracción 2, para dar 16 mg (3%) del compuesto 6. La fracción 1 se extrajo en Et_2O para obtener 107 mg (22%) del compuesto 5 (P. F.: 183°C (DSC)).

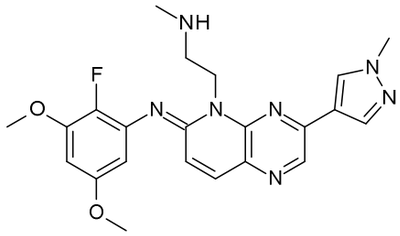
Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los compuestos 37 y 2 a partir del intermediario 7

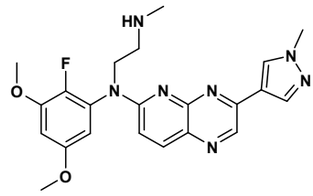




compuesto 37 y compuesto 2

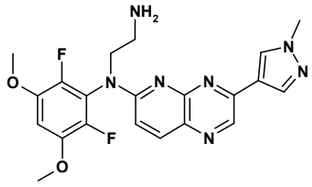
Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los compuestos 38 y 39 a partir del intermediario 7

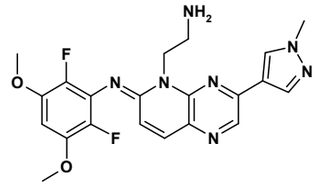




compuesto 38 y compuesto 39

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los compuestos 67 y 68 a partir del intermediario 12

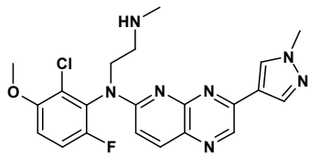
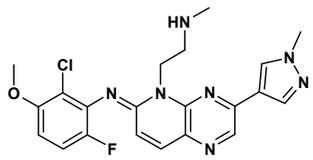




compuesto 67 y compuesto 68

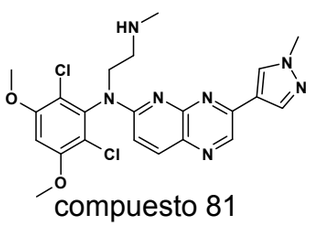
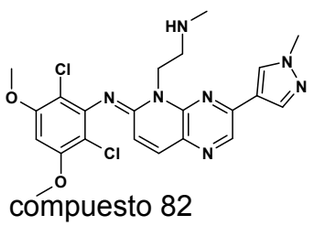
Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los

compuestos 69 y 70 a partir del intermediario 20

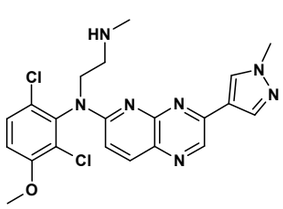
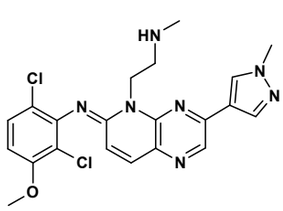
compuesto 69 y compuesto 70

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los compuestos 81 y 82 a partir del intermediario 22

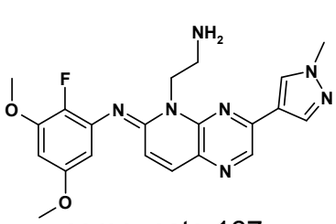
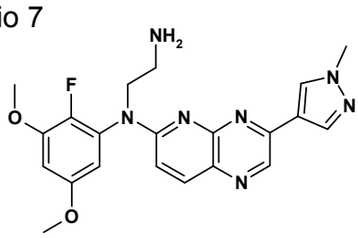
compuesto 81 y compuesto 82

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los compuestos 83 y 84 a partir del intermediario 19

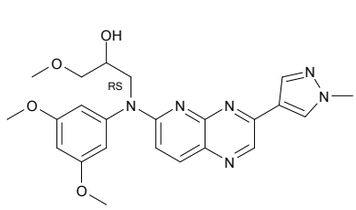
Compuesto 83 y compuesto 84

Preparación análoga de acuerdo con el procedimiento B2 o B3 de los compuestos 167 y 168 a partir del intermediario 7

compuesto 167 y compuesto 168

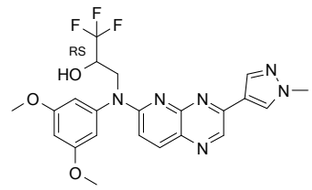
Ejemplo B4



Preparación del compuesto 7

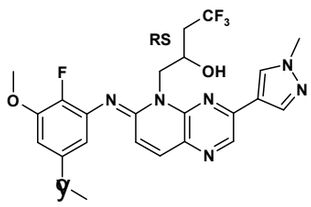
A una solución del intermediario 6 (352 mg; 0.97 mmol) en DMF (10

ml), se añadió bajo N_2 a 5°C, NaH (39 mg; 0.97 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 45 minutos, luego 2–(metoximatil)–oxirano (0.082 ml; 0.92 mmol) se añadió gota a gota a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm; fase móvil, gradiente del 100% de DCM al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron y se purificaron por SFC aquiral (2 etilpiridina 6 µm, fase móvil, 0.3% de isopropilamina, 78% de CO_2, 22% de MeOH). La fracción de producto se recolectó y el solvente se evaporó, para dar 46 mg (10%) del compuesto 7 (P. F.:65°C (Kofler)).

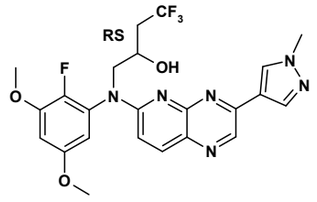


Preparación análoga del compuesto 8

Ejemplo B4a



Preparación del compuesto 29



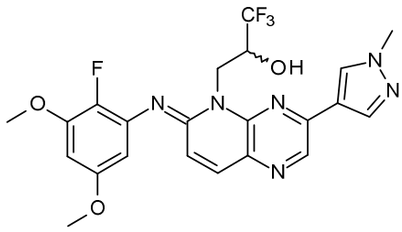
preparación del compuesto 30

NaH (56 mg; 1.39 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7(560 mg; 1.47 mmol) en DMF (25 ml) bajo N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego 1.2–epoxi–3.3,3–trifluoropropano (CAS 359–41–1) (0.12 ml; 1.39 mmol) se añadió gota a gota a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua

helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo (929 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de EtOAc al 0% de heptano, 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 23 mg (3%) del compuesto 29, P. F.: goma a 100°C (kofler) y 66 mg (9%) del compuesto 30. P. F.: 202°C (kofler)

Ejemplo B4b

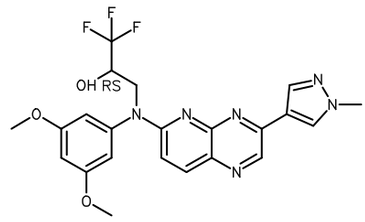
Preparación del compuesto 31

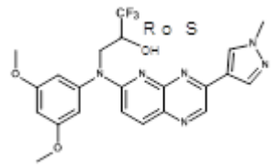


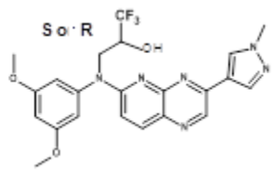
A una solución del intermediario 7 (1 g; 2.51 mmol) en DMF (25 ml) se añadió bajo N_2 a 5°C, NaH 60% en aceite mineral (95.4 mg; 2.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 45 minutos, luego 1,2–epoxi–3,3,3–trifluoropropano (0.21 ml; 2.38 mmol) se añadió gota a gota a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, durante la noche a temperatura ambiente y 3 horas a 50°C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida.

El residuo (1.69 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 20% de heptanos, 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se concentró para obtener 92 mg de una fracción de intermediario que se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil: 80% de CO_2, 20% de MeOH) para dar 40 mg de un compuesto que se cristalizó en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para obtener 35 mg (3%) del compuesto 31. P. F.: 200°C (kofler)

Ejemplo B4c

Preparación del compuesto 8  y

preparación del compuesto 33  y

compuesto 34 

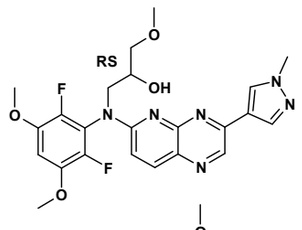
NaH (99 mg; 2.46 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (940 mg; 2.59 mmol) en DMF (25 ml) bajo N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se añadió 1,2–epoxi–3,3,3–trifluoropropano (0.21 ml; 2.46 mmol) gota a gota a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción luego se agitó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.41 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm; fase móvil 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2%MeOH al 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.59 g) se purificó por SFC aquiral (DIETILAMINOPROPILO, 5 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 93% de CO_2, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 219 mg (18%) del compuesto 8.

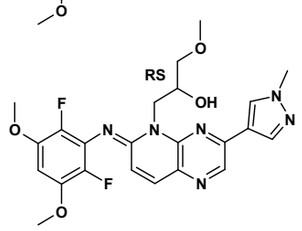
Se purificaron 300 mg del compuesto 32 (obtenido de 7.4 mmol del intermediario 6) por SFC quiral (CHIRALPAK AD–H, 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 60% de CO_2, 40% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción A: 135 mg que se cristalizaron en Et_2O para dar 112 mg (3%) del compuesto 33. P. F.: 208°C (DSC)

- Fracción B: 147 mg que se cristalizaron en Et_2O para dar 127 mg (4%) del compuesto 34. P. F.: 208°C (DSC).

Ejemplo B4d

Preparación del compuesto 50  y

preparación del compuesto 51 

NaH (201 mg; 5.02 mmol) se añadió a una solución del intermediario 12 (2 g; 5.02 mmol) en DMF (35 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de éter glicidilmetílico (0.42 ml; 4.77 mmol) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 250 mg de fracción 1 (impura) y 60 mg de fracción 2 (impura).

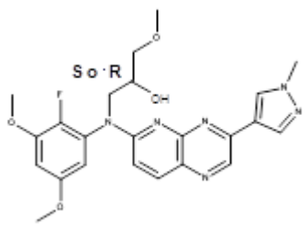
Fracción 1 se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil 80% de CO_2, 20% de MeOH). El residuo se extrajo en ACN y se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 78 mg (3%) del compuesto 50. P. F.: 162–163°C (Kofler).

Fracción 2 se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil 80% de CO_2, 20% de MeOH). El residuo se extrajo en ACN y se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar

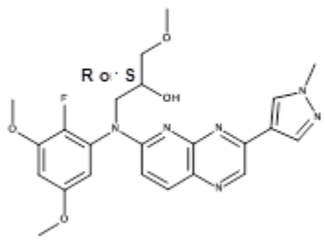
28 mg (1%) del compuesto 51. P. F.: 180°C (Kofler).

Ejemplo B4e

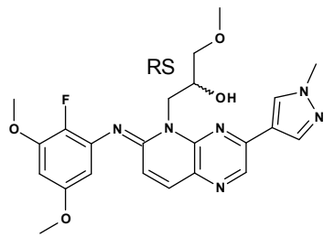
Preparación del compuesto 59, 58 y 60



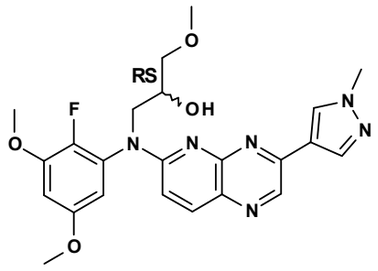
compuesto 59



compuesto 58



compuesto 60 y



compuesto 57

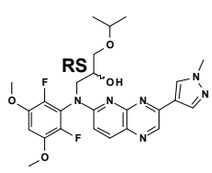
NaH (105 mg; 2.63 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (1 g; 2.63 mmol) en DMF (15 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego una solución de éter glicidilmetílico (0.22 ml; 2.50 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 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, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción A: 243 mg del compuesto 57 que se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD–H, 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 60% de CO_2, 40% de iPrOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 51 mg (4%) del compuesto 58; P. F.: 94–95°C (Kofler); y 51 mg (4%) del compuesto

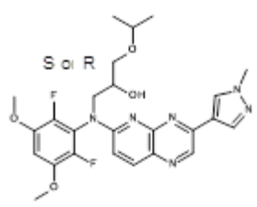
59; P. F.: 94–95°C (Kofler).

- Fracción B: 227 mg de of compuesto 60 que se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil 85% de CO_2, 15% de MeOH. Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se extrajo en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 76 mg (6%) del compuesto 60. P. F.: 114°C (kofler)

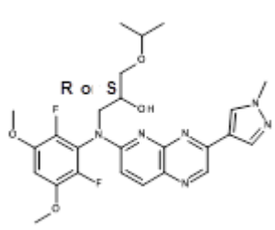
Preparación análoga de los compuestos 61, 62, 63 y 64 a partir del intermediario 12



compuesto 61

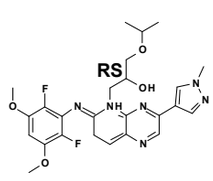


compuesto 62



compuesto 63

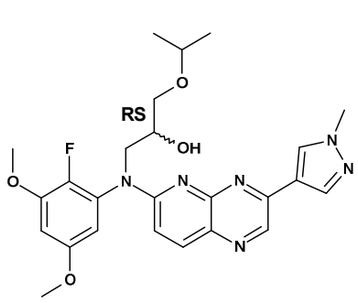
y



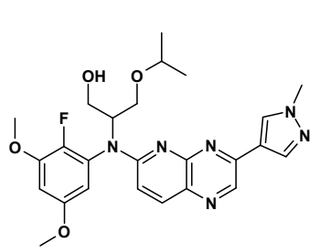
compuesto 64

<u>Ejemplo B4e1</u>

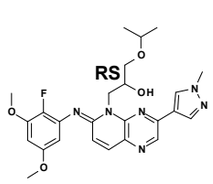
Preparación del compuesto 75 ,76, 77, 78 y 79

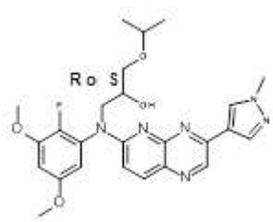


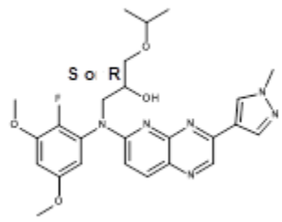
Compuesto 75



compuesto 76







Compuesto 77 compuesto 78 y compuesto 79

NaH (210 mg; 5.26 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (2 g; 5.26 mmol) en DMF (35 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de éter glicidilisopropílico (0.63 ml; 5.00 mmol) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0.3% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

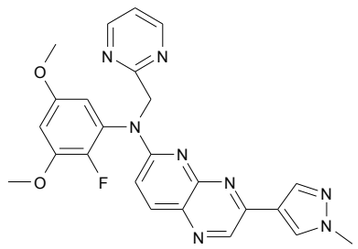
- Fracción 1: 600 mg de un residuo intermediario que se purificó por SFC aquiral (2–ETILPIRIDINA, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 90% de CO_2, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:
  - Fracción A: 271 mg que se cristalizaron en ACN para dar, después de filtrar y secar, 171 mg (7%) del compuesto 77 (P. F.: 96–97°C, Kofler)
  - Fracción B: 82 mg que se extrajeron en Et_2O para obtener después de lavado de Et_2O, filtración y secado 59 mg (2%) del compuesto 76. P. F.: 137–138°C (Kofler).
- Fracción 2: 1.35 g de un residuo impuro que se purificó por SFC aquiral (2–ETILPIRIDINA, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 85% de CO_2, 15% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó hasta sequedad. El compuesto resultante (404 mg) se cristalizó en ACN.

El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 390 mg (15%) del compuesto 75 P. F.: 148–149°C (Kofler).

El compuesto 75 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD–H, 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 60% de CO_2, 40% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 2 fracciones:

- Fracción C: 169 mg de un compuesto que se disolvió en ACN y se cristalizó en ACN. El precipitado se lavó con Et_2O y se secó para dar 92 (4%) mg del compuesto 78 (P. F.: 143–144°C, Kofler)
- Fracción D: 161 mg de un compuesto que se disolvió en ACN y se cristalizó en ACN. El precipitado se lavó con Et_2O y se secó para dar 86 mg (3%) del compuesto 79 (P. F.: 142°C, Kofler).

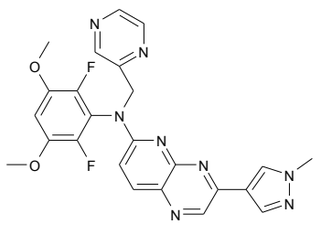
Ejemplo B5



Preparación del compuesto 9

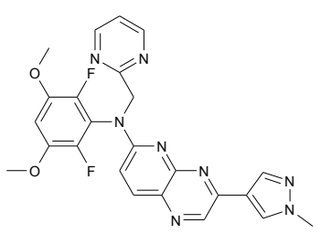
Bajo N_2, NaH (142 mg; 3.55 mmol, 60% en aceite mineral) se añadió a una solución del intermediario 7 (450 mg; 1.2 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 5°C y una solución de 2–(clorometil)pirimidina (390.5 mg; 2.4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 150 g, fase móvil 40% de heptano, 50% de EtOAc, 10% de MeOH (+10% de NH_4OH)). Las fracciones deseadas se recolectaron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 430 mg (77%) del compuesto 9. Este compuesto se extrajo en Et_2O, un sólido se filtró y se secó para obtener 305 mg del compuesto 9 (P. F.: 227°C (DSC)).

Preparación análoga del compuesto 10



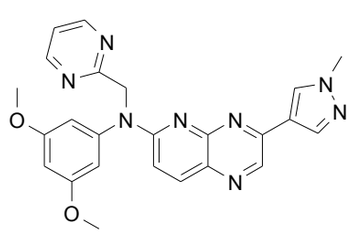
a partir del intermediario 12

Preparación análoga del compuesto 11



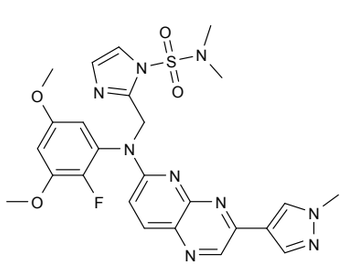
a partir del intermediario 12

Preparación análoga del compuesto 12



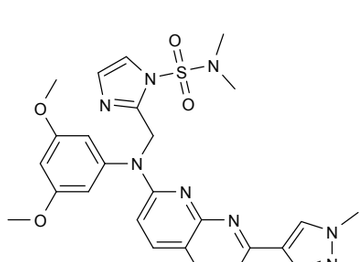
a partir del intermediario 6

Preparación análoga del compuesto 13



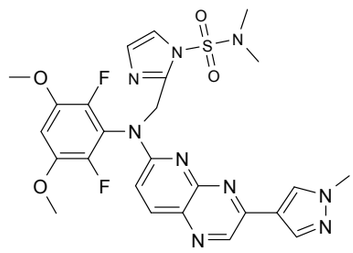
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 14



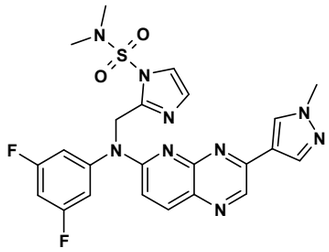
a partir del intermediario 6

Preparación análoga del compuesto 15



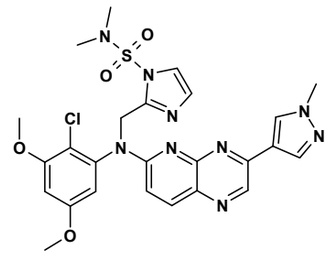
a partir del intermediario 12

Preparación análoga del compuesto 28



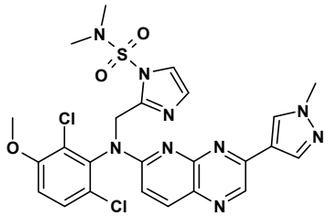
a partir del intermediario 14

Preparación análoga del compuesto 43



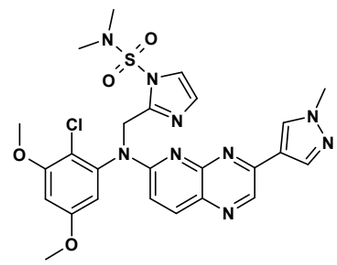
a partir del intermediario 16.

Preparación análoga del compuesto 66



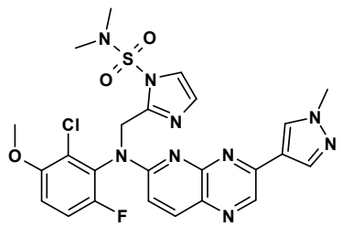
a partir del intermediario 19

Preparación análoga del compuesto 72



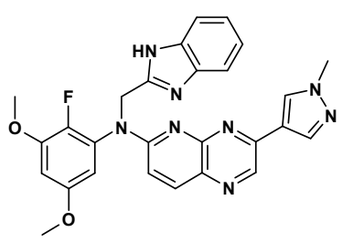
a partir del intermediario 6

Preparación análoga del compuesto 74



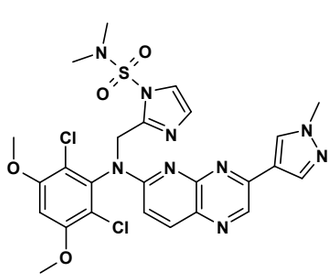
a partir del intermediario 20

Preparación análoga del compuesto 80



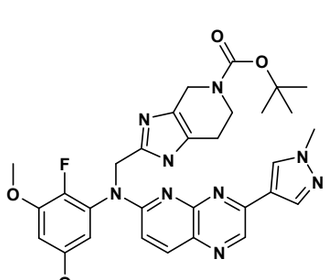
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 99



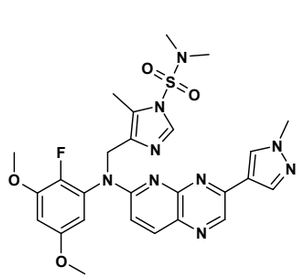
a partir del intermediario 22

Preparación análoga del compuesto 105



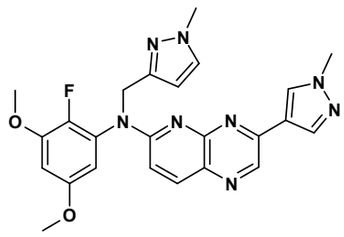
a partir del intermediario 29

Preparación análoga del compuesto 110



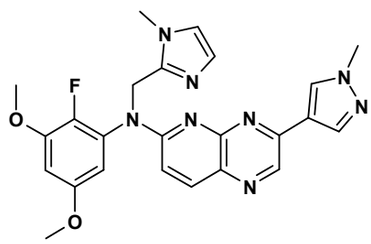
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 128



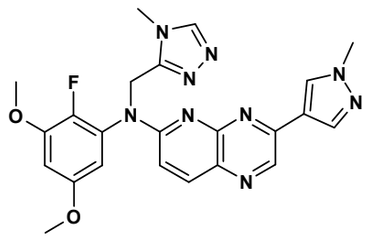
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 131



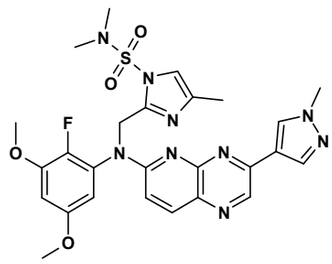
partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 132



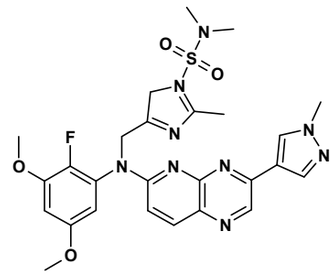
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 136



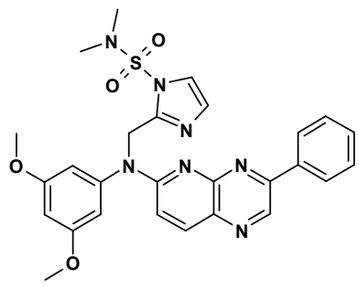
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 138



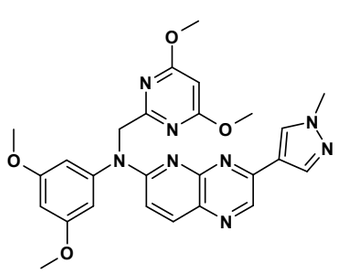
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 153



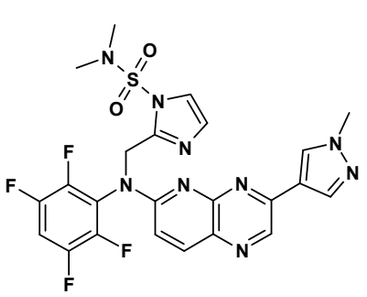
a partir del intermediario 54

Preparación análoga del compuesto 174



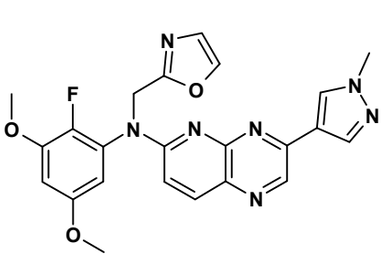
a partir del intermediario 6.

Preparación análoga del compuesto 176



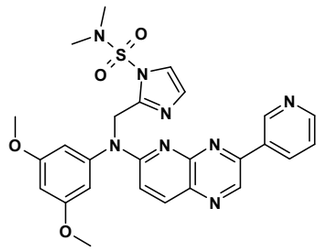
a partir del intermediario 60

Preparación análoga del compuesto 177



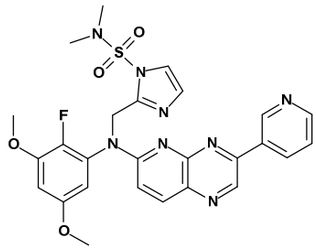
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 183



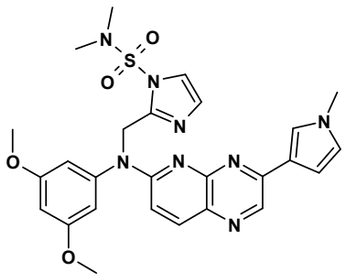
a partir del intermediario 61

Preparación análoga del compuesto 191



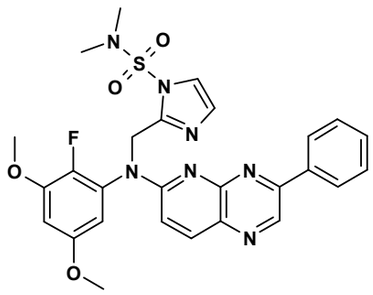
a partir del intermediario 68

Preparación análoga del compuesto 199



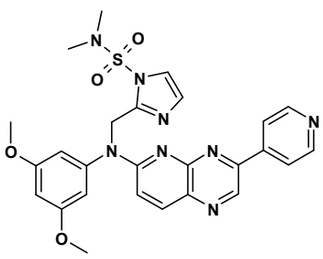
a partir del intermediario 71

Preparación análoga del compuesto 201



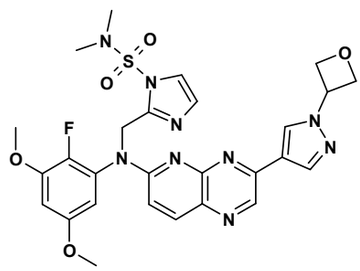
a partir del intermediario 73

Preparación análoga del compuesto 203



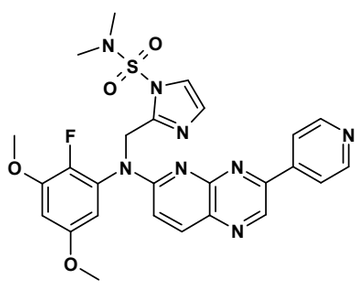
a partir del intermediario 74

Preparación análoga del compuesto 210



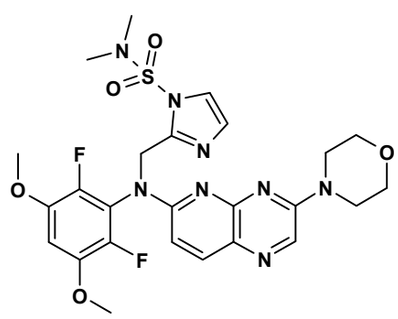
a partir del intermediario 83

Preparación análoga del compuesto 212



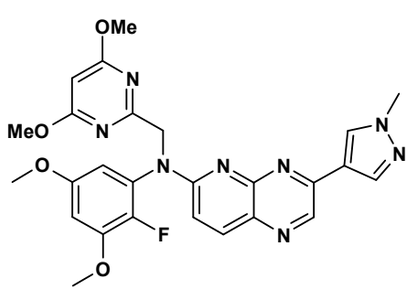
a partir del intermediario 86 y el intermediario 87

Preparación análoga del compuesto 216



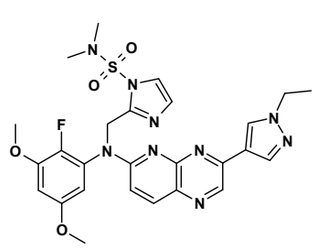
a partir del intermediario 89

Preparación análoga del compuesto 220



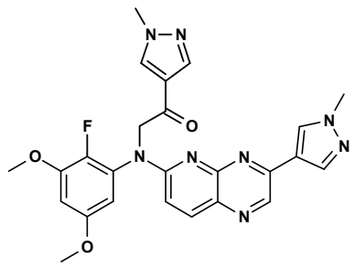
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 224



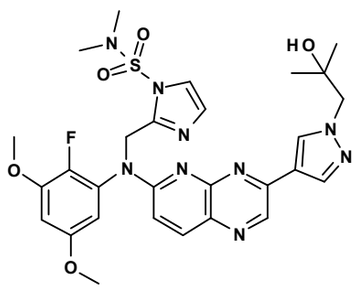
a partir del intermediario 84

Preparación análoga del compuesto 225



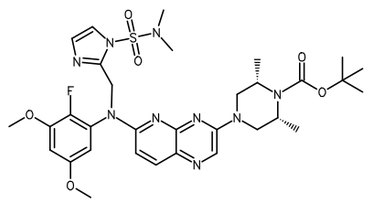
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 241



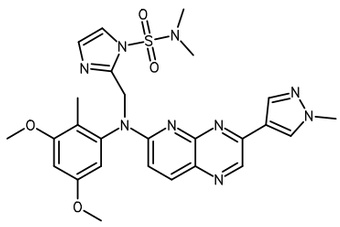
a partir del intermediario 110

Preparación análoga del compuesto 260



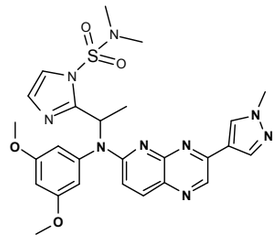
(cis) a partir del intermediario 117

Preparación análoga del compuesto 274



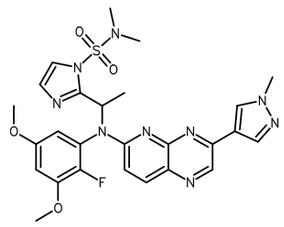
a partir del intermediario 129

Preparación análoga del compuesto 281



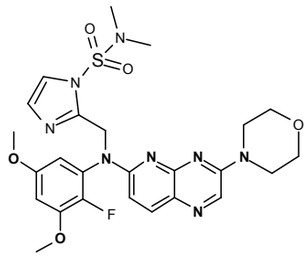
a partir del intermediario 6 y el intermediario 131

Preparación análoga del compuesto 288



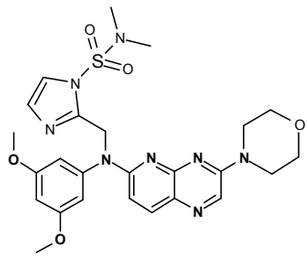
a partir del intermediario 7 y el intermediario 131

Preparación análoga del compuesto 292



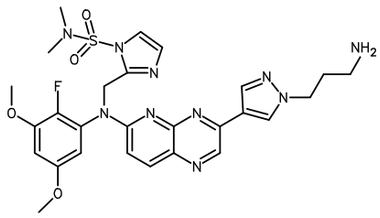
a partir del intermediario 133

Preparación análoga del compuesto 294



a partir del intermediario 134

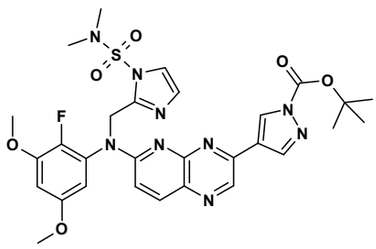
Preparación análoga del compuesto 296

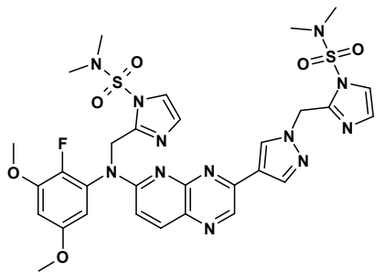


a partir del intermediario 138

Ejemplo B5a

Preparación de los compuestos 102 y 101



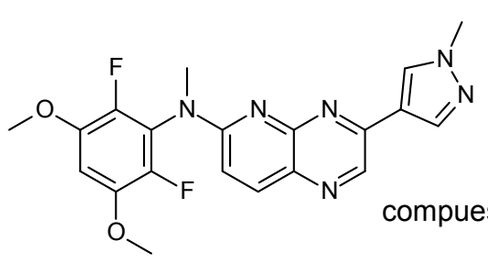


Compuesto 102 y compuesto 101

NaH (49 mg; 1.22 mmol) se añadió a una solución del intermediario 25 (0.38 g; 0.82 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y una solución de 2–(clorometil)–*N*,*N*–dimetil–1*H*–imidazol–1–sulfonamida (CAS 935862–81–0) (0.219 g; 0.98 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: gradiente del 99% de DCM 1% de MeOH 0.1% de NH_4OH al 95% de DCM 5% de MeOH 0.5% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.294 g (55%) del compuesto 102 (aceite anaranjado) y 83 mg (14%) del compuesto 101 (aceite amarillo).

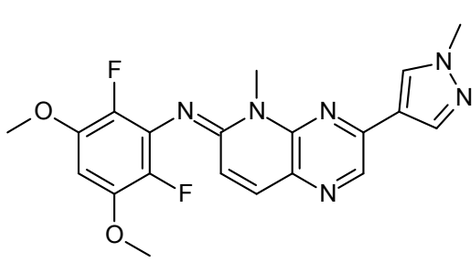
Ejemplo B5b

Preparación de los compuestos 254 y 255



compuesto 254

y

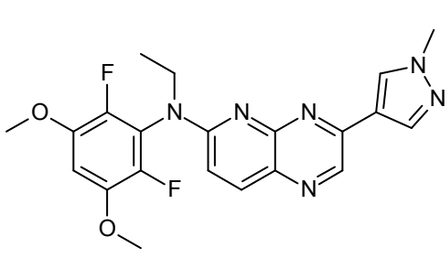


compuesto 255

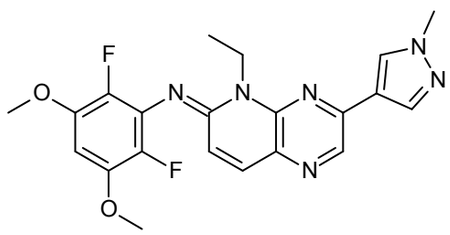
NaH (100 mg; 2.51 mmol) se añadió a una solución del intermediario 12 (500 mg; 1.255 mmol) en DMF (11 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. A continuación, una solución de yodometano (195 µl; 3.138 mmol) en DMF (4 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (530 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 98% de DCM, 2% de MeOH, 0.2% de NH_4OH al 92% de DCM, 8% de MeOH, 0.8% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 90 mg de un compuesto que se cristalizó en ACN/Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 60 mg del compuesto 255 (11%), P. F. = 199°C (Kofler).
- Fracción 2: 300 mg de un compuesto que se cristalizó en ACN/Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 230 mg del compuesto 254 (44%), P. F. = 210°C (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 256 y 257 a partir del intermediario 12

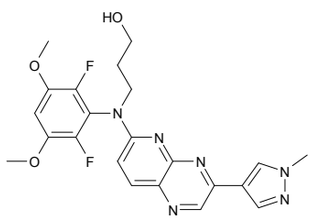


compuesto 256



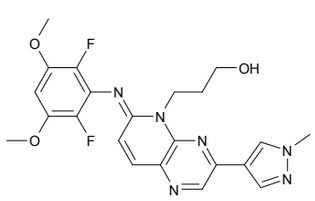
compuesto 257

Ejemplo B6

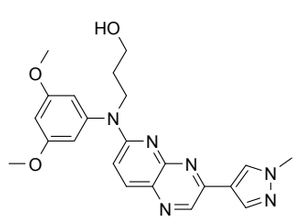


Preparación del compuesto 16

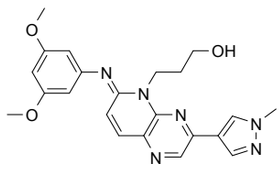
y compuesto 17



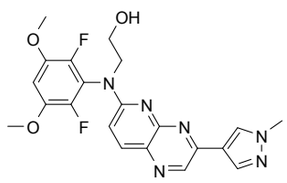
A una solución de una mezcla del intermediario 10a y 10b (429 mg; 0.75 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, 1–butanaminio, *N,N,N*–tributilfluoruro (0.9 ml; 0.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada y EtOAc y la mezcla se alcalinizó con una solución acuosa de K_2CO_3 (10%). La mezcla de reacción se extrajo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm,. fase móvil, gradiente del 100% de DCM, al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Dos fracciones de producto se recolectaron y se concentraron a presión reducida para obtener 91 mg (26%) del compuesto 17 como fracción 1 y 117 mg (34%) del compuesto 16 como fracción 2. Fracción 1 se extrajo en Et_2O, se trituró, se filtró y se secó para obtener 38 mg del compuesto 17 (P. F.: 206°C (DSC)). Fracción 2 se extrajo en Et_2O, se trituró, se filtró y se secó para obtener 53 mg del compuesto 16 (P. F.: 208°C (DSC)).



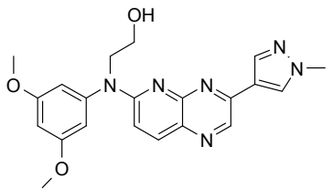
Preparación análoga del compuesto 18

y compuesto 19 

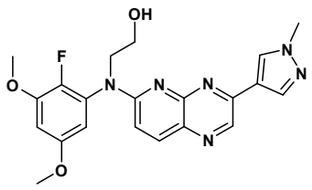
Preparación análoga del compuesto 20



Preparación análoga del compuesto 21

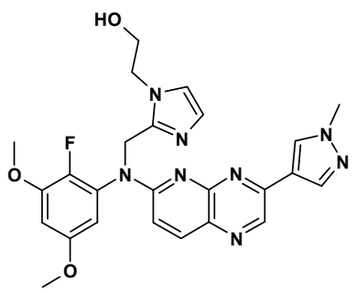


Preparación análoga del compuesto 40



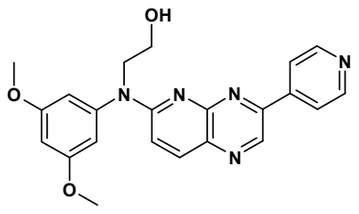
a partir del intermediario 15

Preparación análoga del compuesto 145



a partir del intermediario 50

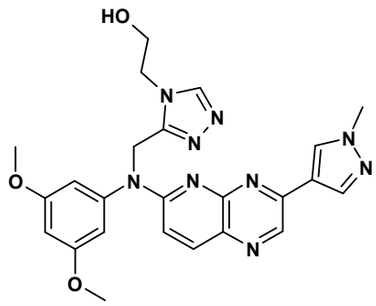
Preparación análoga del compuesto 213



a partir del intermediario 88

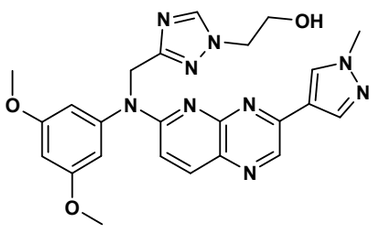
Ejemplo B6a

Preparación del compuesto 204



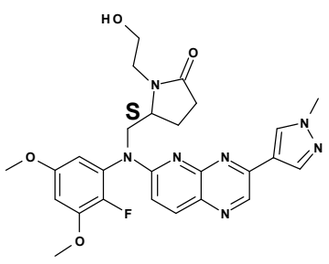
Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0.31 ml; 1 mmol) se añadió a una solución del intermediario 76 (0.08 g; 0.13 mmol) en THF (3 ml) a 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua fría, se alcalinizó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (10 mg) se extrajo con Et_2O y se evaporó para dar 0.006 g (9%) del compuesto 204.

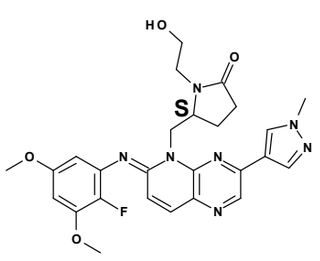
Preparación análoga del compuesto 205 a partir del intermediario 77



Ejemplo B6b

Preparación de los compuestos 218 y 219





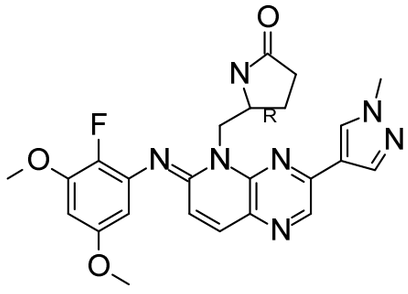
compuesto 218 y compuesto 219

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3.26 ml;

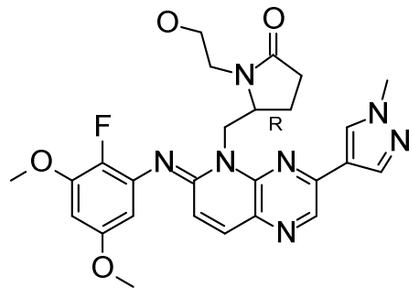
3.26 mmol) se añadió a una solución de intermediarios 92 y 93 (415 mg; 0.65 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 80 mg (23%) del compuesto 218; P. F.: 130°C (goma, Kofler)
- Fracción 2: 136 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 85% de CO_2, 15% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 18 mg (5%) del compuesto 219 P. F.: 112°C (goma, Kofler).

Preparación análoga de los compuestos 247 y 53 a partir del intermediario 111



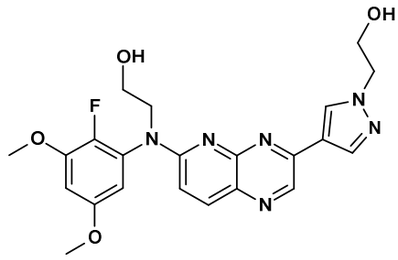
compuesto 247 y



compuesto 53

Ejemplo B6c

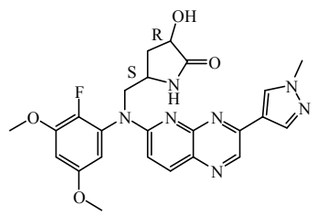
Preparación del compuesto 233



Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.03 ml;

1.03 mmol) se añadió a una solución del intermediario 103 (70 mg; 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM al 1% de NH_4OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 29 mg (62%) del compuesto 233. P. F.: 194°C (Kofler).

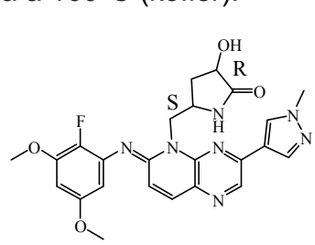
Ejemplo B6d



Preparación del compuesto 269

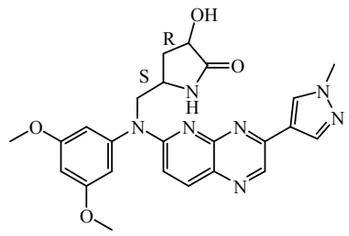
Una mezcla del intermediario 126 (450 mg; 0.74 mmol) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (3.7 ml; 3.702 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se neutralizó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (420 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.5% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (354 mg) se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 324 mg (89%) del compuesto 269. P. F.: goma a 160°C (kofler).

Preparación análoga del compuesto 270



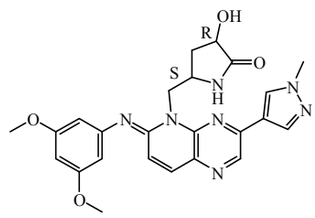
a partir del intermediario 125

Preparación análoga del compuesto 271



a partir del intermediario 127

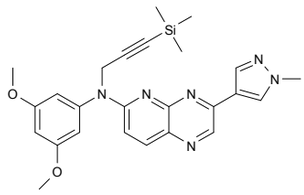
Preparación análoga del compuesto 272



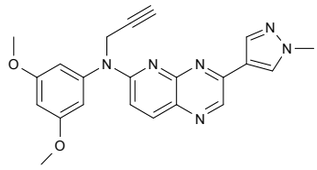
a partir del intermediario 128

Ejemplo B7

Preparación del intermediario 13 y compuesto 22



intermediario 13 y



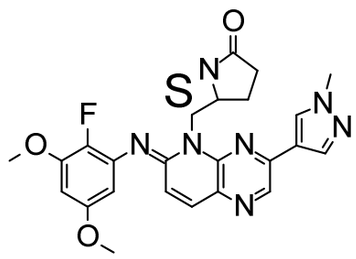
compuesto 22

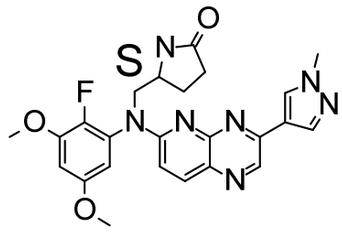
Bajo N_2, a una solución del intermediario 6 (980 mg; 2.7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió a 5°C, NaH (217 mg; 5.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y 3–bromo–1–(trimetilsilil)–1–propino (0.97 ml; 6.2 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora 30 minutos a 5°C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAC. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido (1.22 g) es una mezcla del intermediario 13 y compuesto 22. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm 300 g). Fase móvil, 60% de heptano, 5% de MeOH, 35% de EtOAc). Las

fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron para obtener 644 mg (59%) del compuesto 22.

Ejemplo B8a

Preparación de los compuestos 45 y 46

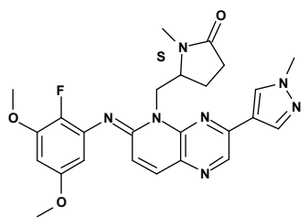


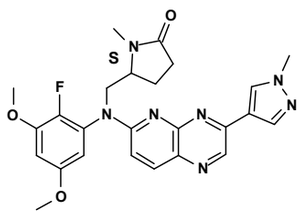


compuesto 45 y compuesto 46

NaH (841 mg; 21.03 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (2 g; 5.26 mmol) en DMF (35 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de p–toluensulfonato de (S)–5–Hidroxi–metil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (2.1 g; 7.89 mmol) en DMF (15 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un períodos de 4 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 50 g; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.2% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 169 mg (7%) del compuesto 45, P. F.: 127°C (goma, Kofler) y 157 mg (6%) del compuesto 46. P. F.: 131°C (goma, Kofler).

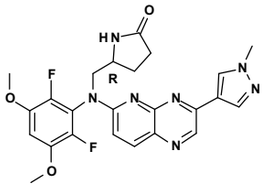
Preparación análoga del compuesto 158 y 159 a partir del intermediario 7 y el intermediario 56

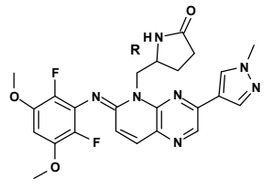




compuesto 158 y compuesto 159

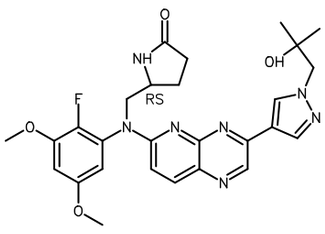
Preparación análoga del compuesto 192 y 193 a partir del intermediario 12 y el intermediario 18

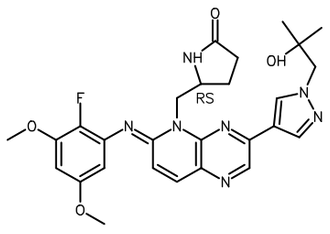




Compuesto 192 y compuesto 193

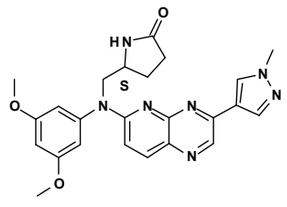
Preparación análoga del compuesto 285 y 286 a partir del intermediario 110





compuesto 285 y compuesto 286

Ejemplo B8a1

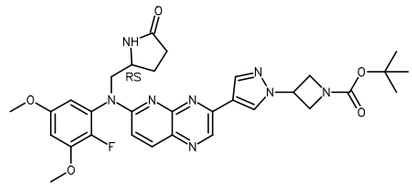


Preparación del compuesto 49

NaH (552 mg; 13.80 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (2 g; 5.52 mmol) en DMF (35 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de p–toluensulfonato de (S)–5–(Hidroxi–metil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (3.7 g; 13.80 mmol) en DMF (15 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla

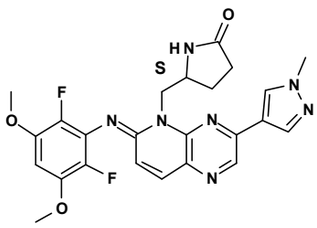
de reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: gradiente del 30% de heptano, 15% de MeOH, 55% de EtOAc al 30% de heptano, 18% de MeOH, 52% de EtOAc). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (375 mg; 15%) se cristalizó en ACN/Et_2O para dar 302 mg (12%) del compuesto 49. P. F.: 182°C (Kofler).

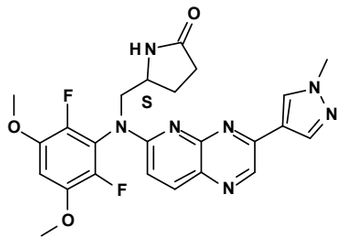
Preparación análoga del compuesto 300

a partir del intermediario 140 

Ejemplo B8b

Preparación del compuesto 47 y compuesto 48



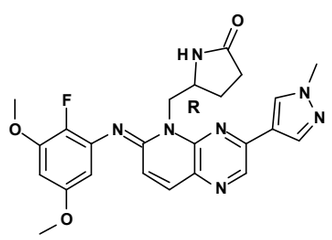
compuesto 47 y compuesto 48 

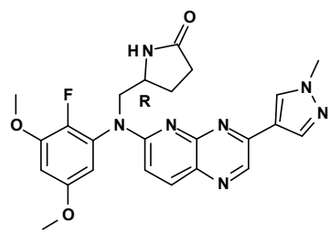
NaH (502 mg; 12.55 mmol) se añadió a una solución del intermediario 12 (2 g; 5.02 mmol) en DMF (35 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de p–toluensulfonato de (S)–5–(Hidroxi–metil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (2 g; 7.53 mmol) en DMF (15 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0.3% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 478 mg (19%) del compuesto 47, P. F.: 169°C (Kofler) y 1 g (40%) del compuesto 48. P. F.: 134°C (goma, Kofler).

Ejemplo B8c

Preparación del compuesto 52 y compuesto 53





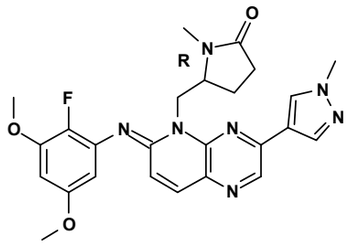
compuesto 52 y compuesto 53

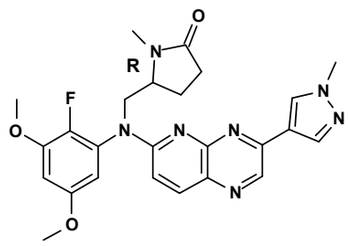
NaH (79 mg; 1.97 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (500 mg; 1.31 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución del intermediario 18 (531 mg; 1.97 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 70% de heptano, 2% de MeOH (+10% de NH_4OH), 28% de EtOAc al 0% de heptano, 20% de MeOH (+10% de NH_4OH), 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 140 mg (22%), que se cristalizó en ACN/DiPE, se filtró y se secó para dar 96 mg (15%) del compuesto 53. P. F.: 176°C (Kofler) y 208 mg (33%) del compuesto 52. P. F.: 190°C (Kofler).

Preparación análoga de los compuestos 160 y 161 a partir del

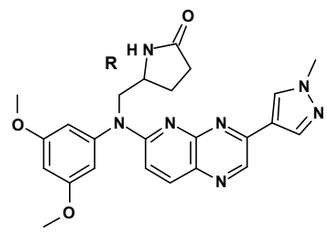
intermediario 7 y el intermediario 57.





compuesto 160 y compuesto 161

Ejemplo B8c1

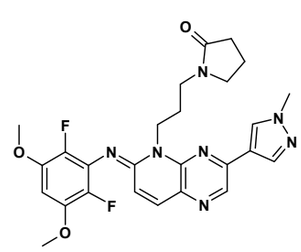


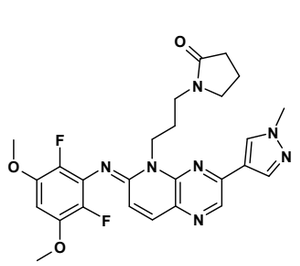
Preparación del compuesto 54

NaH (83 mg; 2.07 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (500 mg; 1.38 mmol) en DMF (12 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución del intermediario 18 (557 mg; 2.07 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; 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 se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 20 mg (3%) del compuesto 54. P. F.: 125°C (goma, Kofler).

Ejemplo B8d

Preparación de los compuestos 55 y 56

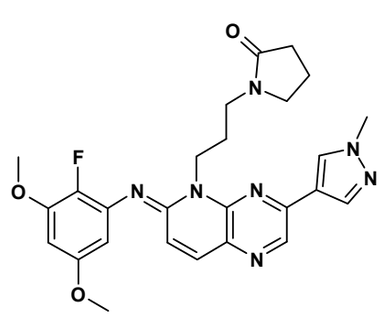


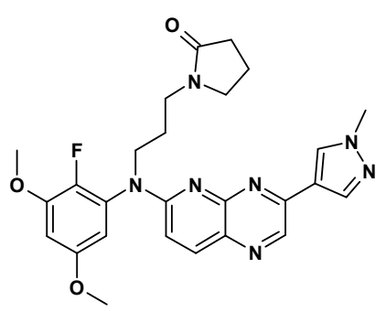


Compuesto 55 y compuesto 56

NaH (113 mg; 2.82 mmol) se añadió a una solución del intermediario 12 (750 mg; 1.88 mmol) en DMF (18 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de 1–[3–[(metilsulfonil)oxi]propil]–2–pirrolidinona (625 mg; 2.824 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 215 mg (22%) que se cristalizó en ACN para dar 169 mg (17%) del compuesto 55; P. F.: 227°C (Kofler) y 207 mg (21%) del compuesto 56. P. F.: 99°C (goma, Kofler).

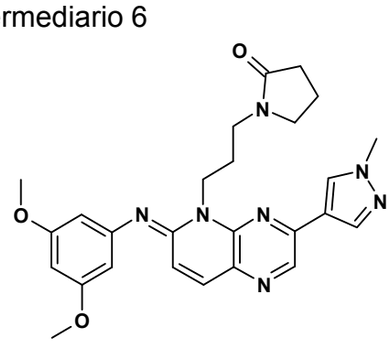
Preparación análoga de los compuestos 119 y 120 a partir del intermediario 7.

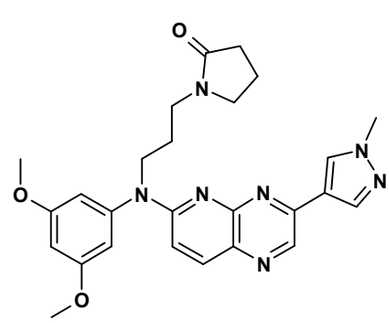




Compuesto 119 y compuesto 120

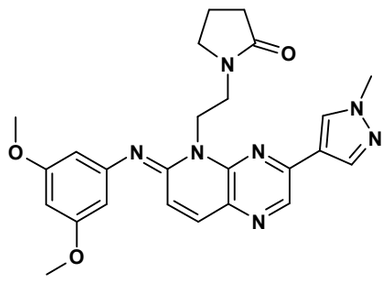
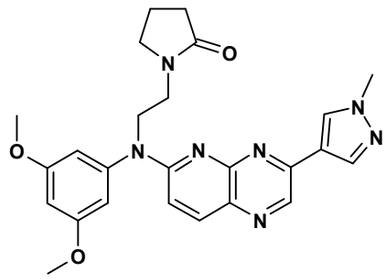
Preparación análoga de los compuestos 133 y 134a partir del intermediario 6





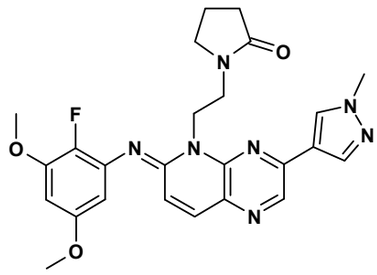
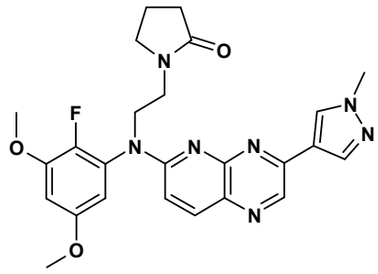
compuesto 133 y compuesto 134

Preparación análoga de los compuestos 150 y 151 a partir del intermediario 6.

compuesto 150 y compuesto 151

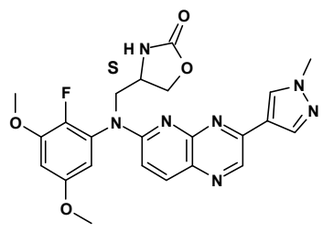
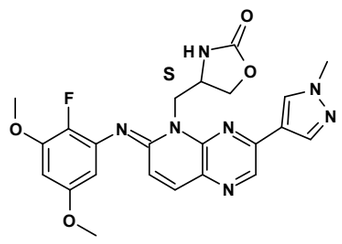
Preparación análoga de los compuestos 156 y 157 a partir del intermediario 7

compuesto 156 y compuesto 157

Ejemplo B8e

Preparación de los compuestos 111 y 112

Compuesto 111 y compuesto 112

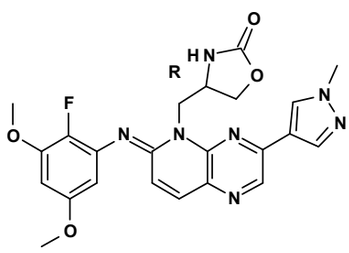
Bajo N_2, NaH (0.289 g; 7.22 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (0.915 g; 2.41 mmol) en DMF (8 ml) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El 4–metilbencensulfonato de (S)–(2–oxooxazolidin–4–il)metilo (CAS 154669–49–5) (0.784 g; 2.89 mmol)

se añadió y la solución se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo (1.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 42% de heptano, 8% de MeOH, 50% de EtOAc). La fracción de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 98 mg de un compuesto que se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.093 g (8%) del compuesto 112. P. F.: 207°C (DSC).

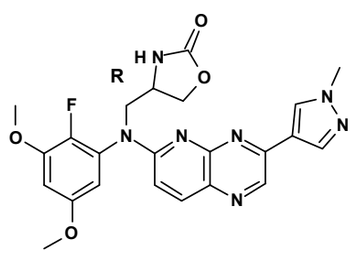
- Fracción 2: 215 mg de un compuesto impuro que se purificó por cromatografía en fase inversa (X–Bridge–C18, 5 µm, 30*150 mm; fase móvil: gradiente del 85% de NH_4HCO_3 0.5%, 15% de ACN al 0% de NH_4HCO_3 0.5%, 100% de ACN). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.13 g) se cristalizó en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.108 g (9%) del compuesto 111. P. F.: 202°C (DSC).

Preparación análoga de los compuestos 123 y 124 a partir del intermediario 7 y 4–metilbencensulfonato de (R)–(2–oxooxazolidin–4–il)metilo



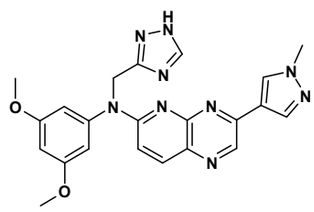
compuesto 123

y



compuesto 124

Ejemplo B9

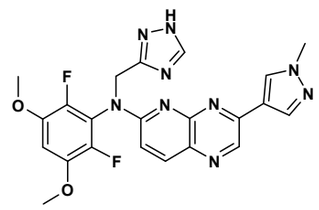


Preparación del compuesto 71

TFA (3.3 ml; 43.31 mmol) se añadió a una solución del intermediario

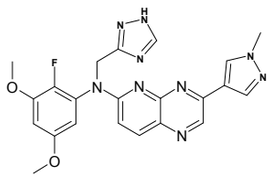
21 (0.45 g; 0.66 mmol) en DCM (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se alcalinizó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (185 mg) se cristalizó en ACN y Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.125 g (43%) del compuesto 71. P. F.: 238°C (DSC)

Preparación análoga del compuesto 85



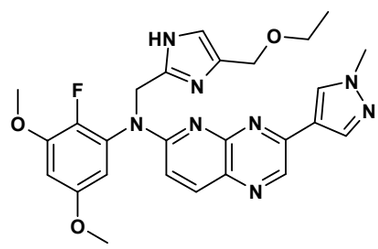
a partir del intermediario 23.

Preparación análoga del compuesto 86



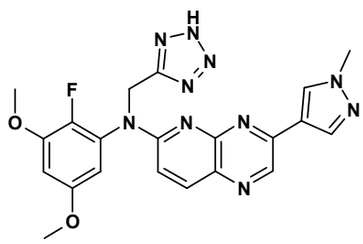
a partir del intermediario 24.

Preparación análoga del compuesto 206



a partir del intermediario 78

Ejemplo B9a

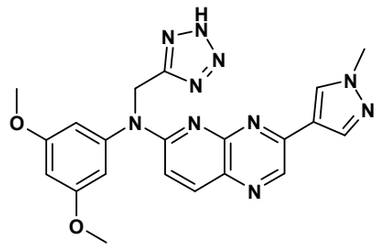


Preparación del compuesto 140

Una solución de HCl 4 M en 1,4–dioxano (2.63 ml; 10.5 mmol) se añadió a una solución del intermediario 43 (740 mg; 1.05 mmol) en ACN (26 ml).

La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.76 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH al 1.8% de NH_4OH, 82% de DCM, 18% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.214 g) se cristalizó en MeOH. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.106 g (22%) del compuesto 140. P. F.: 149°C (goma, Kofler).

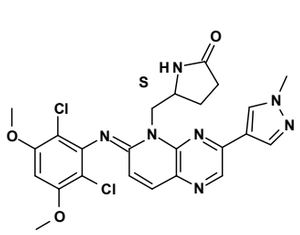
Preparación análoga del compuesto 197



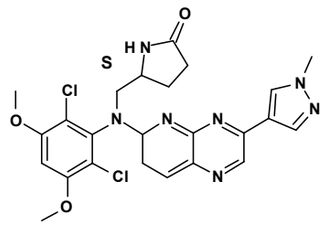
a partir del intermediario 70

Ejemplo B10

Preparación de los compuestos 87 y 88



compuesto 87 y compuesto 88



Una solución de KOH (2.4 g; 36 mmol) en 2–metiltetrahidrofurano seco (40 ml) y agua (4 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El intermediario 22 (1 g; 2.32 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (309 mg; 0.96 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y p–toluensulfonato de (S)–(+)–5–(hidroximetil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (1.3 g; 4.8 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se

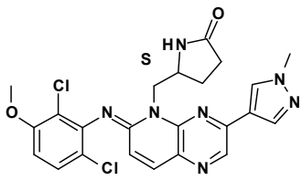
secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.85 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para obtener 2 fracciones:

- Fracción 1: 86 mg de un compuesto intermediario que se cristalizó en Et_2O para dar 50 mg del compuesto 87. P. F.: 160°C (kofler).

- Fracción 2: 95 mg de un compuesto intermediario que se cristalizó en Et_2O para dar 75 mg de compuesto impuro 88. El precipitado y la capa madre se disolvieron en DCM y la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por SFC aquiral (DIETILAMINOPROPILO, 5 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 80% de CO_2, 20% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (31 mg) se cristalizó en Et_2O para dar 22 mg (2%) del compuesto 88**.** P. F.: 175°C–180°C (Kofler).

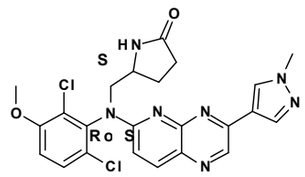
Ejemplo B11

Preparación de los compuestos 89, 90 y 91



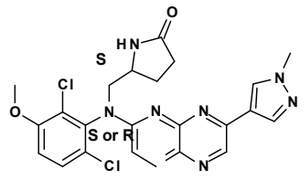
compuesto 89

y



compuesto 90

y



compuesto 91

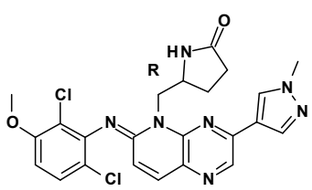
Una solución de KOH (1.97 g; 29.91 mmol) en 2–metiltetrahidrofurano seco (40 ml) y agua (4 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El intermediario 19 (800 mg; 1.99 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (257 mg; 0.80 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y p–toluensulfonato de (S)–(+)–5–(hidroximetil)–2–pirrolidinona (CAS 51693–17–5) (1.07 g; 3.99 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó en un reactor sellado a 120°C usando un microondas de cavidad multimodal (sistema CEM MARS) con una potencia de salida que va de 0 a 400 W durante 1 h 30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró

y se concentró a presión reducida. El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

– Fracción 1: 225 mg de un compuesto que se cristalizó en Et_2O para dar 168 mg (17%) del compuesto 89. P. F.: 183°C (DSC)

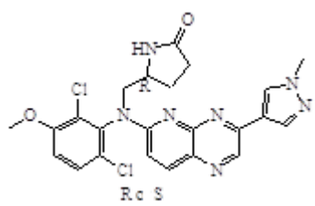
– Fracción 2: 250 mg de un compuesto que se cristalizó en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó al vacío. El residuo resultante (0.192 g) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD–H, 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 60% de CO_2, 40% de iPrOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.072 g (7%) del compuesto 90 (P. F.: 160°C, goma, Kofler) y 0.075 g (8%) del compuesto 91 (P. F.: 160°C, goma, Kofler).

Preparación análoga de los compuestos 92, 93 y 94 a partir del intermediario 19

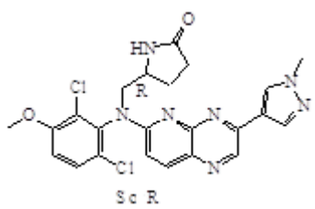


compuesto 92

y



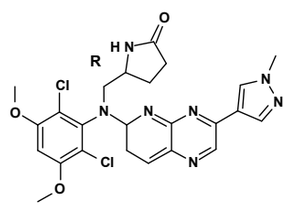
compuesto 93



compuesto 94

<u>Ejemplo B12</u>

Preparación del compuesto 97



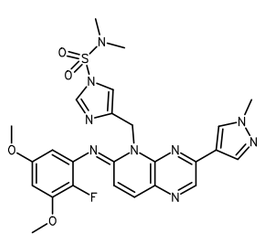
Una solución de KOH (1.84 g; 27.82 mmol) en 2–

metiltetrahidrofurano seco (25 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El intermediario 22 (800 mg; 1.86 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (239 mg; 0.74 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y se añadió éster (R)–5–oxopirrolidin–2–ilmetílico del ácido toluen–4–sulfónico (CAS 128899–31–0) (1 g; 3.71 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor sellado a 120°C usando un microondas de cavidad multimodal (sistema CEM MARS) con una potencia de salida que va de 0 a 400 W durante 1 h 30. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida.

El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: 96% de DCM, 4% de MEOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 80 mg (8%) de un compuesto que se cristalizó en Et_2O para dar, después de filtrar, 59 mg (6%) del compuesto 97. P. F.: 150°C (Kofler).

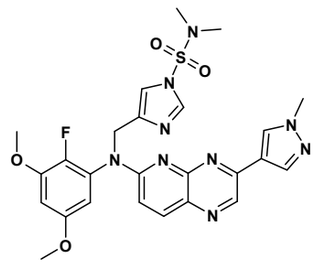
Ejemplo B13

Preparación de los compuestos 35 y 36



compuesto 35

y

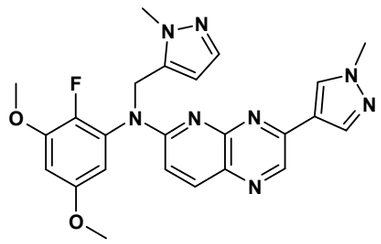


compuesto 36

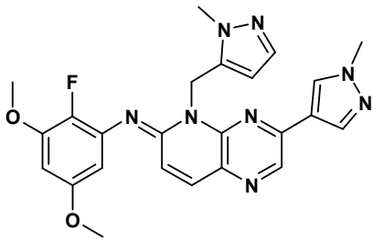
NaH (105 mg; 2.63 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (500 mg; 1.31 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y una solución de 4–(clorometil)–*N*,*N*–dimetil–1*H*–imidazol–1–sulfonamida (CAS 161017–64–7) (472 mg; 2.11 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de

reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm; fase móvil: 40% de heptano, 10% de MeOH, 50% de EtOAc). Las fracciones puras se recolectaron y se concentraron para dar 70 mg (9%) del compuesto 35 y 590 mg (79%) del compuesto 36. P. F.: 100°C (goma, Kofler).

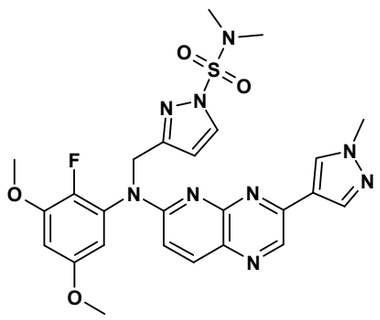
Preparación análoga del compuesto 113



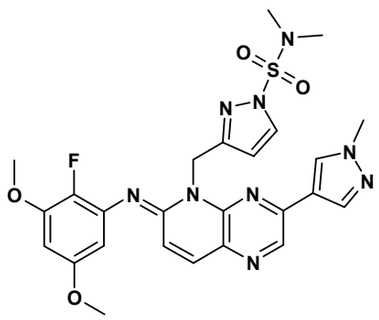
y compuesto 114



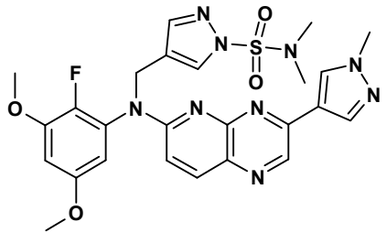
Preparación análoga del compuesto 116



y compuesto 117

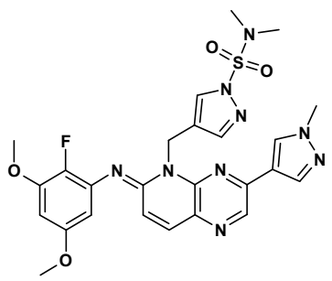


usando intermediario 36.



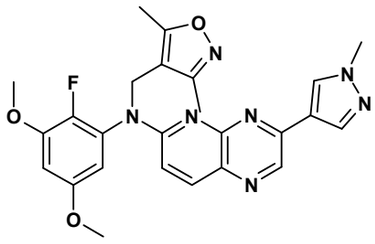
Preparación análoga del compuesto 126

y compuesto 127

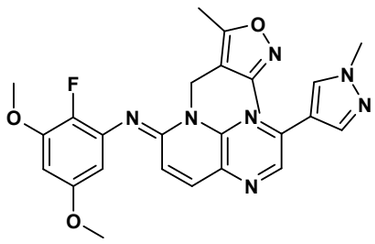


a partir del intermediario 7 y el intermediario 39

Preparación análoga del compuesto 178

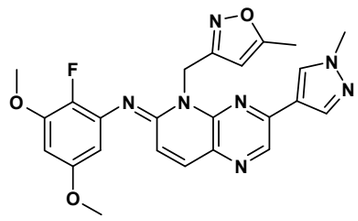


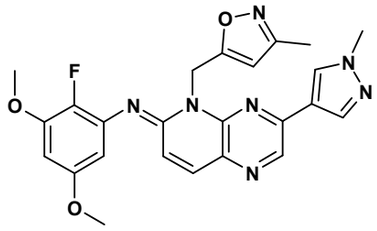
y compuesto 179



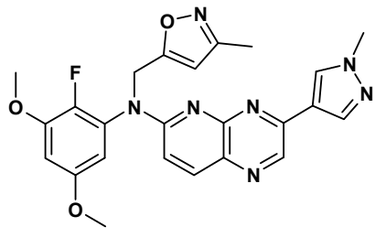
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 180

y compuesto 181  a partir del intermediario 7

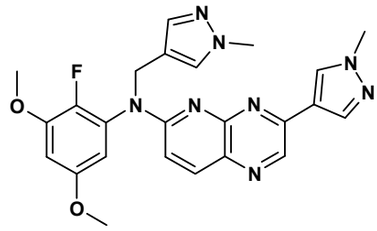
Preparación análoga del compuesto 184 

y compuesto 185

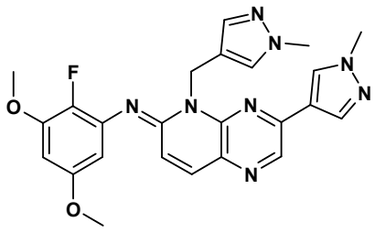


a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 195

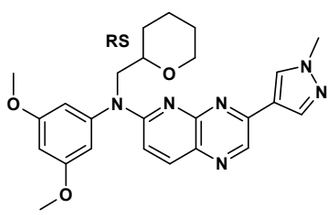


y compuesto 196

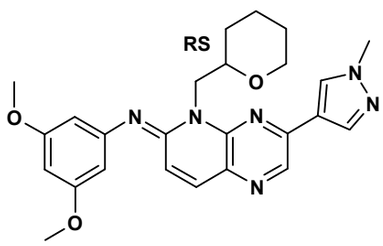


a partir del intermediario 7

Ejemplo B14



Preparación del compuesto 129



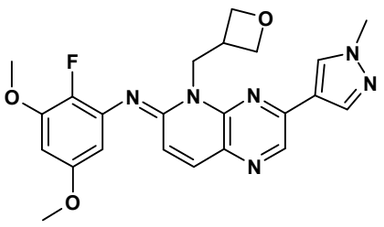
y compuesto 130

NaH (46 mg; 1.15 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (208 mg; 0.57 mmol) en DMF (5 ml) bajo N_2 a 10°C. La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos y 2H–Piran–2–metanol tetrahidro–2–(4–metilbencensulfonato) (CAS 75434–63–8) (241 mg; 0.89 mmol) se añadió en porciones. La solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.69 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil:

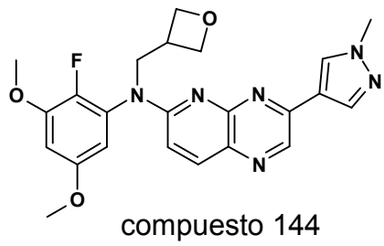
gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 110 mg de un compuesto que se cristalizó en acetona y Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 83 mg (31%) del compuesto 129. P. F.: 137°C (Kofler).
- Fracción 2: 12 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (amino, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: gradiente del 0.3% de isopropilamina, 82% de CO_2, 18% de MeOH al 0.3% de isopropilamina, 70% de CO_2, 30% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 8 mg (3%) del compuesto 130 (94% de pureza en base a LC/MS).P. F.: 210°C (kofler)

Preparación análoga de los compuestos 143 y 144 a partir del intermediario 7 y el intermediario 49

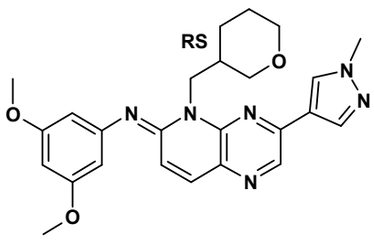


Compuesto 143 y

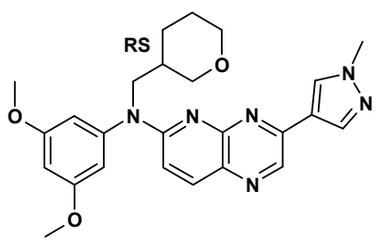


compuesto 144

Preparación análoga de los compuestos 165 y 166 a partir del intermediario 6

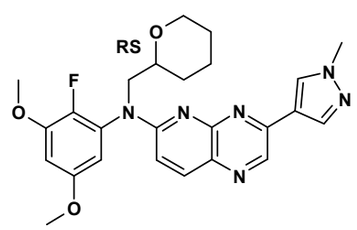


Compuesto 165 y



compuesto 166

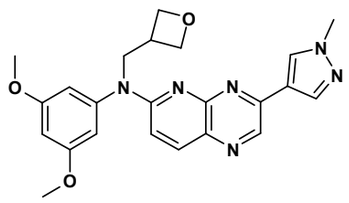
<u>Ejemplo B14a</u>

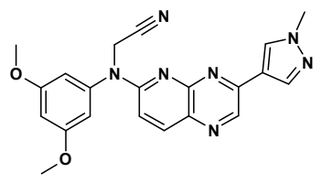


Preparación del compuesto 139

NaH (87 mg; 2.19 mmol) se añadió bajo N_2 a 10°C a una solución del intermediario 7 (208 mg; 0.55 mmol) en DMF (5 ml). La solución se agitó a 10°C durante 30 minutos. 4–metilbencensulfonato de tetrahidro–2H–piran–2–ilmetilo (CAS 75434–63–8) (443 mg; 1.64 mmol) se añadió en porciones y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.25 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0% de NH_4OH, 0% de MeOH, 100% de DCM al 0.8% de NH_4OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.024 g (9%) del compuesto 139. P. F.: 94°C (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 142 a partir del intermediario 6 y 149

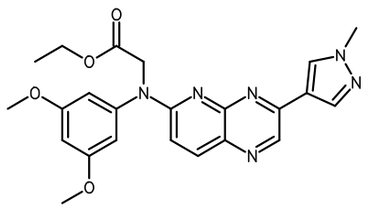




Preparación análoga del compuesto 187

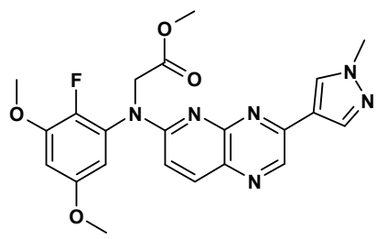
a partir del intermediario 7

Preparación análoga del compuesto 189

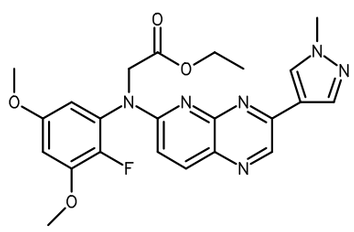


a partir del intermediario 6

Preparación análoga del compuesto 214



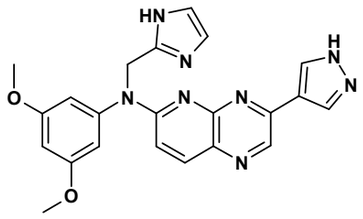
a partir del intermediario 7



Preparación análoga del compuesto 234

a partir del intermediario

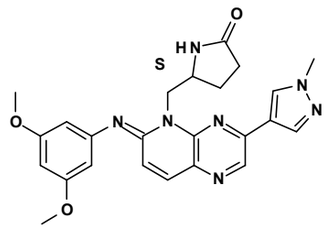
Ejemplo B15



Preparación del compuesto 141

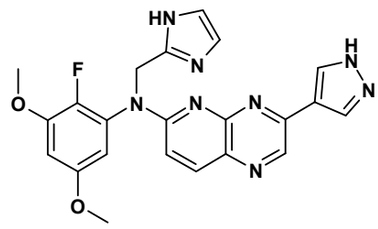
Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (6.53 ml; 6.53 mmol) se añadió a una solución del intermediario 48 (450 mg; 0.65 mmol) en THF (47 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, luego con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1.13 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo (0.128 g) se extrajo con ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.088 g (31%, sólido amarillo) del compuesto 141. P. F.: 285°C (DSC).

Preparación análoga del compuesto 248



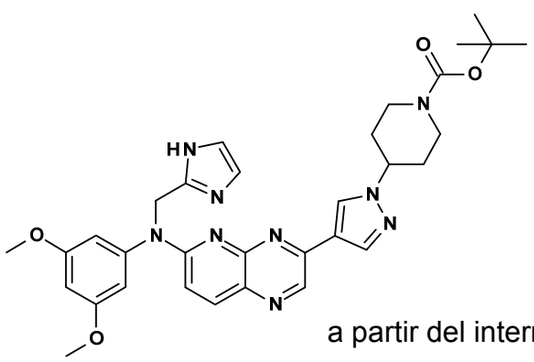
a partir del intermediario 67.

Preparación análoga del compuesto 190



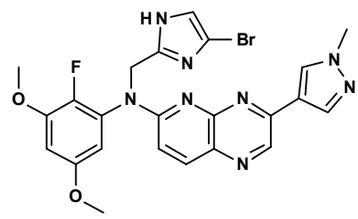
a partir del intermediario 66

Preparación análoga del compuesto 228



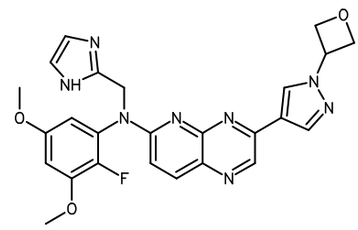
a partir del intermediario 94

Preparación análoga del compuesto 238



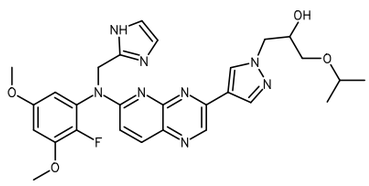
a partir del intermediario 107

Preparación análoga del compuesto 253



a partir del intermediario 115

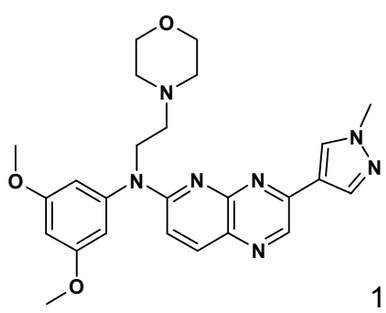
Preparación análoga del compuesto 302



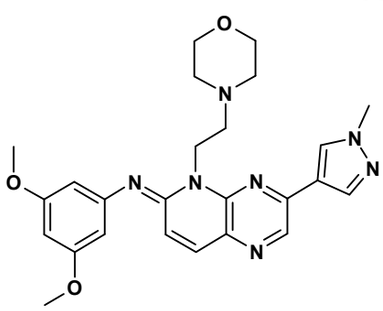
a partir del intermediario 145 (la reacción se llevó a cabo en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente)

Ejemplo B16

Preparación del compuesto 146



1.66 HCl y



compuesto 147 2.76 HCl

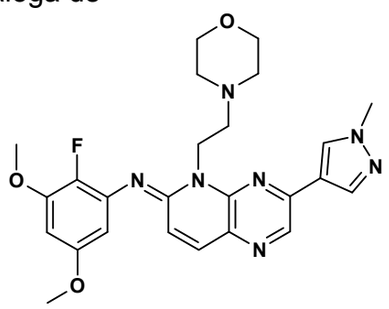
NaH (41 mg; 1.04 mmol) se añadió a una solución del intermediario 6 (250 mg; 0.69 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de 4–(2–cloroetil)morfolina (CAS 3240–94–6) (155 mg; 1.04 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a 5°C bajo una corriente de N_2 durante un período de 1 hora y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (460 mg) se purificó por cromatografía sobre 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 de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

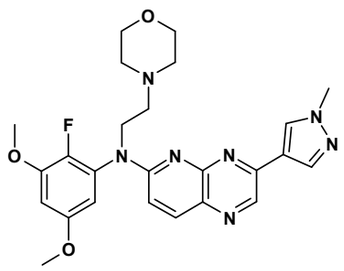
- Fracción 1: 107 mg de un compuesto que se disolvió en ACN. La solución se enfrió en un baño de hielo y una solución 4 N de HCl en 1,4–dioxano se añadió. La sal clorhidrato se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 109 mg (28%) del compuesto 146. P. F.: 143°C (goma, Kofler). $C_{25}H_{29}N_7O_3$. 1.66HCl. 2.11H_2O

- Fracción 2: 167 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (CYANO, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 0.3% de isopropilamina, 82% de CO_2, 18% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en ACN. La solución se enfrió en un baño de hielo y una solución 4 N de HCl en 1,4–dioxano se añadió. La sal clorhidrato se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 72 mg (17%) del compuesto 147. P. F.: 162°C (goma, Kofler). $C_{25}H_{29}N_7O_3$. 2.76HCl. 2.41H_2O.

Preparación análoga de



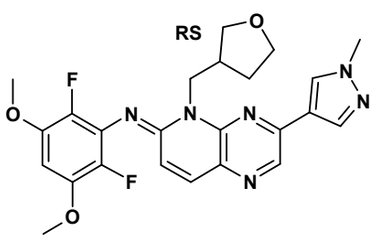
compuesto 148 2.37 HCl y



compuesto 149 1.71 HCl

a partir del intermediario 7

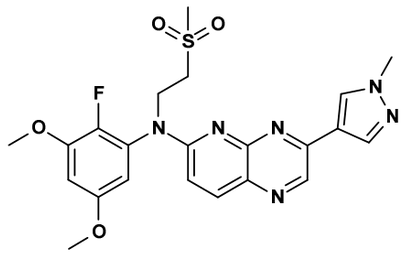
Ejemplo B17



Preparación del compuesto 154

NaH (161 mg; 4.02 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 12 (0.8 g; 2.01 mmol) en DMF (25 ml) bajo N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y una solución de 3–bromometil–tetrahidro–furano (484 mg; 4.02 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 0.15 g (15%) de un compuesto intermediario que se cristalizó en Et_2O para dar 48 mg (5%) del compuesto 154. P. F.: 226°C (Kofler).

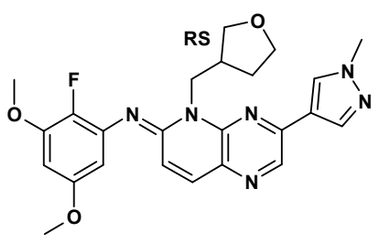
Preparación análoga del compuesto 226



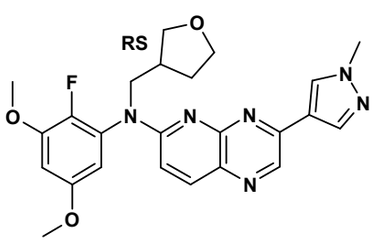
a partir del intermediario 7

Ejemplo B17a

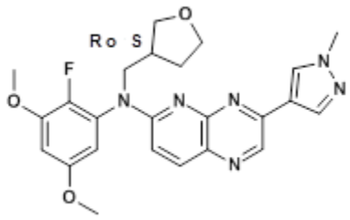
Preparación de los compuestos 169, 170, 171 y 172



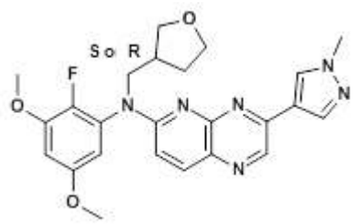
compuesto 169



compuesto 170



compuesto 171



compuesto 172

NaH (109 mg; 2.73 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermediario 7 (260 mg; 0.68 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y una solución de 3–bromometil–tetrahidro–furano (CAS 165253–29–2) (450 mg; 2.73 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.35 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 40% de heptano, 8% de MeOH, 52% de EtOAc). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

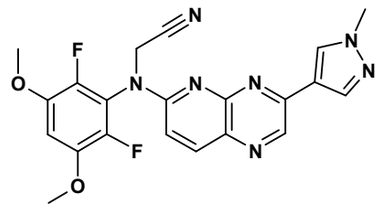
- Fracción 1: 56 mg (18%) del compuesto 169 (P. F.: 80°C, goma, kofler)
- Fracción 2: 80 mg de un compuesto que se extrajo con Et_2O para dar, después de filtrar, 70 mg (22%) del compuesto 170. P. F.: 80°C (goma, Kofler).

52 mg del compuesto 170 se purificaron por SFC quiral (CHIRALPAK AD–H, 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 50% de CO_2, 50% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones adicionales:

- Fracción 3: 26 mg del compuesto 171. PF : 172°C (kofler)
- Fracción 4: 26 mg del compuesto 172. PF : 170°C (kofler)

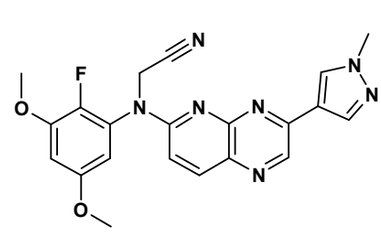
Ejemplo B18

Preparación del compuesto 173



Una solución de KOH (1.74 g; 26.36 mmol) en 2–metiltetrahidrofurano seco (15 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Agua (2.5 ml), intermediario 12 (700 mg; 1.76 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (142 mg; 0.44 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y bromoacetonitrilo (0.22 ml; 3.16 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 50 g; fase móvil: 0.1% de NH4OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). El residuo resultante (0.4 g) se purificó otra vez por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH a 0.7% de NH4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron para dar 65 mg de un compuesto que se cristalizó en Et2O para dar 44 mg (6%) del compuesto 173, P. F.: 250°C (Kofler).

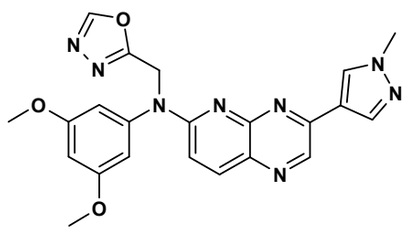
Preparación análoga del compuesto 298



a partir del intermediario 7

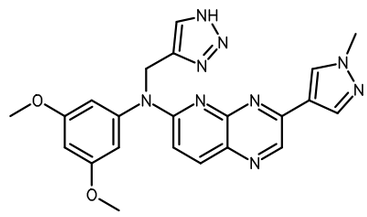
Ejemplo B19

Preparación del compuesto 217



Una solución del intermediario 91 (350 mg; 0.74 mmol) en xileno (40 ml) se calentó a reflujo durante 36 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH_4OH, 1% de MeOH, 99% de DCM al 0.8% de NH_4OH, 8% de MeOH, 92% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (75 mg) se extrajo en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para dar 48 mg (15%) del compuesto 217. P. F.: 240°C (Kofler).

Ejemplo B20

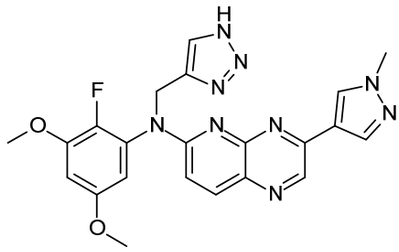


Preparación del compuesto 251

Una solución de HCl 4 N en 1,4–dioxano (0.84 ml; 3.349 mmol) se añadió a una solución del intermediario 112 (319 mg; 0.335 mmol) en ACN (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa fría al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 95% de DCM, 5%

de MeOH, 0.1% de NH_4OH al 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.5% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (120 mg, 81%) se reunió con 50 mg provenientes de otro lote (realizado con 415 mg del intermediario 112). El residuo resultante se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 120 mg (29% en base a los 2 lotes) del compuesto 251 (81%), P. F. = 247°C (Kofler).

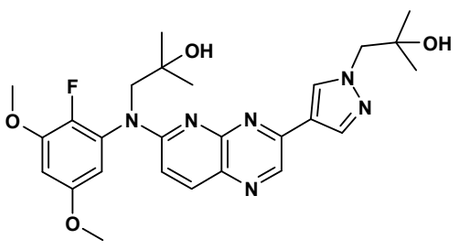
Preparación análoga del compuesto 258

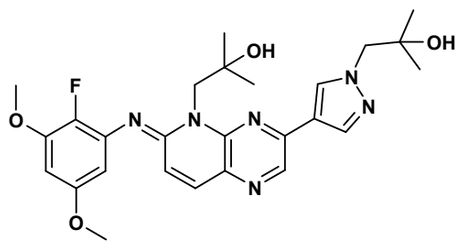


a partir del intermediario 116

Ejemplo B21

Preparación de los compuestos 207 y 208





compuesto 207 y compuesto 208

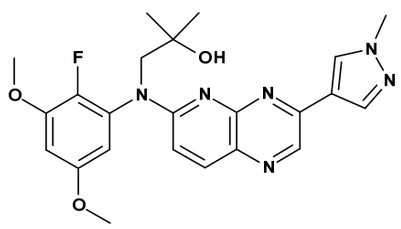
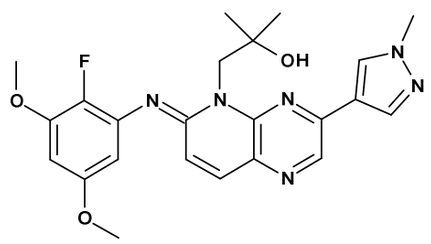
El intermediario 26 (300 mg; 0.82 mmol), óxido de isobutileno (3 ml; 33.62 mmol) y Cs_2CO_3 (267 mg; 0.82 mmol) se calentaron a 100°C en un tubo sellado durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM al 1% de NH_4OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 13 mg (3%) del compuesto 207 (P. F.: 154°C,

Kofler)

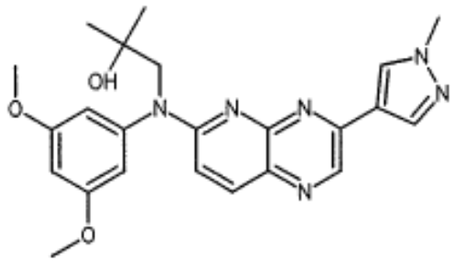
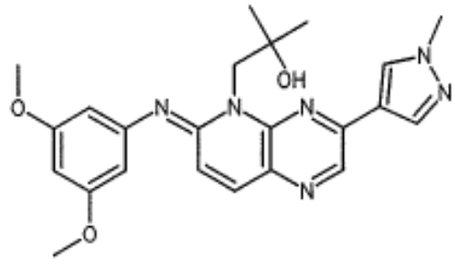
- Fracción 2: 139 mg de un compuesto que se cristalizó en ACN, para dar 98 mg (22%) del compuesto 208. P. F.: 124°C (goma, Kofler).

Preparación análoga de los compuestos 245 y 246 a partir del intermediario 7

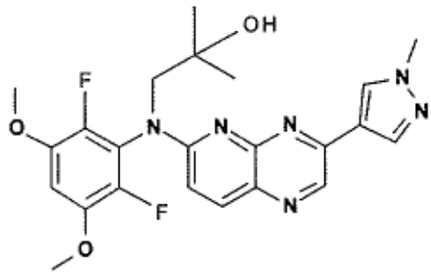
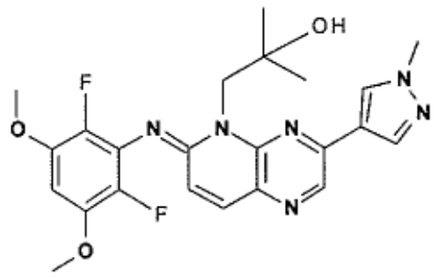
compuesto 245 y compuesto 246

Preparación análoga de los compuestos 276 y 277 a partir del intermediario 6

compuesto 276 y compuesto 277

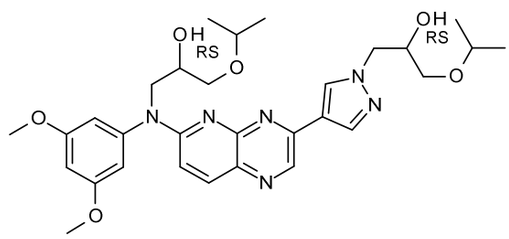
Preparación análoga de los compuestos 278 y 279 a partir del intermediario 12

compuesto 278 y compuesto 279

<u>Ejemplo B21a</u>

Preparación del compuesto 250



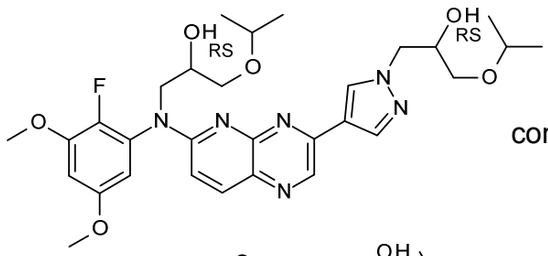
. 0.98 HCl

Éter glicidilisopropílico (87 µl; 0.689 mmol) se añadió a una solución del intermediario 47 (200 mg; 0.574 mmol) y carbonato de cesio (299.2 mg; 0.92 mmol) en ACN (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

El residuo (0.25 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: estabilidad de Sílice 5 µm 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar un compuesto intermediario que se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano. El solvente se concentró para dar 48 mg del compuesto 250, P. F.: goma a 96°C (kofler). $C_{30}H_40N_6O_6$. 0.98 HCl. 0.9 H_2O. 0.05 $C_4H_8O_2$

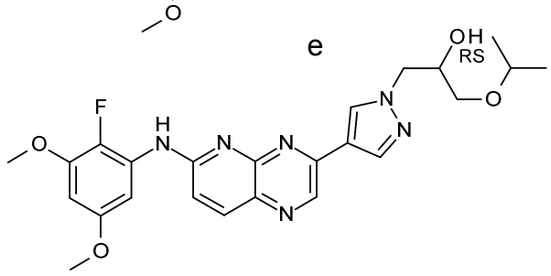
Ejemplo B21b

Preparación del compuesto 252 y el intermediario 114



compuesto 252

e



intermediario 114

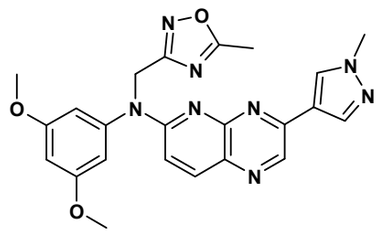
Éter glicidilisopropílico (51 µl; 0.41 mmol) se añadió a una solución del intermediario 26 (150 mg; 0.34 mmol) y carbonato de cesio (219.9 mg; 0.68 mmol) en ACN (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante 6 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: gradiente del 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH al 0.3% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar:

- Fracción A: 38 mg de un intermediario impuro que se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para obtener 26 mg de (16%) del intermediario 114, P. F.: goma a 100°C (kofler)
- Fracción B: 32 mg de compuesto impuro 252 que se purificó por SFC aquiral (fase estacionaria: 2 ETILPIRIDINA 6 µm 150 x 21.2 mm; fase móvil: 80% de CO_2, 20% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 22 mg (11%) del compuesto 252, P. F.: 60°C (kofler), goma.

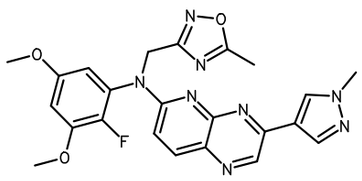
Ejemplo B22

Preparación del compuesto 186



Una solución al 21% de etóxido de sodio en EtOH (0.971 ml; 2.6 mmol) se añadió a una mezcla del intermediario 63 y el intermediario 64 (0.113 g; 0.26 mmol) en EtOH (10 ml) y EtOAc (0.102 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.18 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 0.3% de NH_4OH, 3% de MeOH, 97% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó en Et_2O y ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.053 g (44%) del compuesto 186, P. F.: 177°C (Kofler).

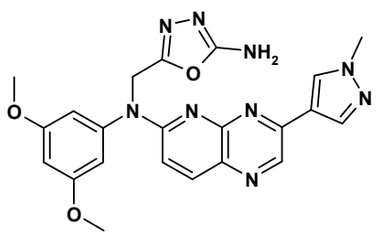
Preparación análoga del compuesto 297



a partir del intermediario 139

Ejemplo B23

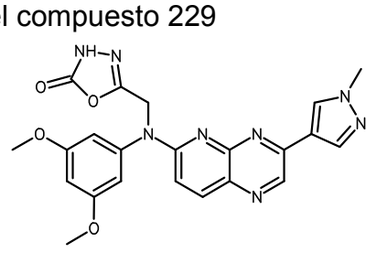
Preparación del compuesto 188



Bromuro de cianógeno (0.012 g; 0.12 mmol) seguido de una solución de $NaHCO_3$ (0.01 g; 0.12 mmol) en agua (0.6 ml) se añadieron a una mezcla del intermediario 65 (0.05 g; 0.12 mmol) en 1,4–dioxano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó, luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 6% de MeOH, 94% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.033 g de un compuesto que se cristalizó en Et_2O y ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.025 g (47%) del compuesto 188,. P. F.: 246°C (Kofler).

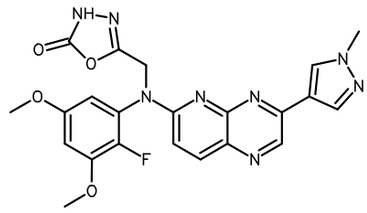
Ejemplo B23a

Preparación del compuesto 229



Una mezcla del intermediario 65 (0.55 g; 1.27 mmol) y 1.1'–carbonildiimidazol (0.267 g; 1.65 mmol) en 1,4–dioxano (10 ml) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 0.59 g (99%) del compuesto 229 que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa. P. F.: 232°C (kofler)

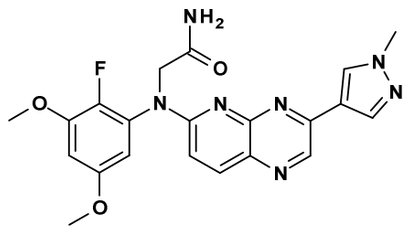
Preparación análoga del compuesto 284



a partir del intermediario 106

Ejemplo B24

Preparación del compuesto 239

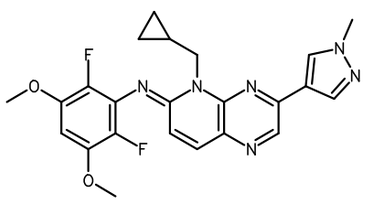


Ter–butóxido de potasio (118 mg; 1.05 mmol) se añadió a una solución del intermediario 7 (0.2 g; 0.526 mmol) en THF (22 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y 2–bromoacetamida (109 mg; 0.789 mmol) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.28 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm, fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM al 1.2% de NH_4OH, 12% de MeOH, 88% de DCM). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo se extrajo por Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.114 g (48%) del compuesto 239.

P. F.: goma a 145°C (kofler).

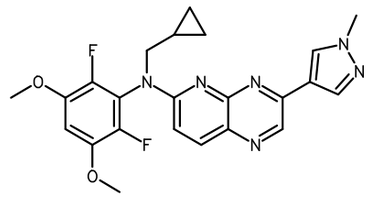
Ejemplo B25

Preparación de los compuestos 267 y 268



compuesto 267

y



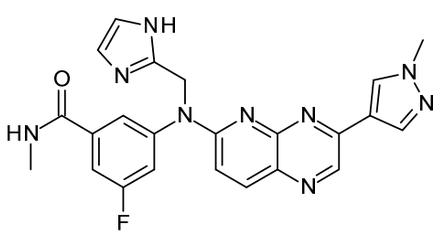
compuesto 268

NaH (60 mg; 1.506 mmol) se añadió a una solución del intermediario 12 (300 mg; 0.753 mmol) en DMF (9 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. Una solución de bromometilciclopropano (353 mg; 1.311 mmol) en DMF (1 ml) se añadió durante un período de 2 horas y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (410 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm 30 g; fase móvil: 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 35 mg de un compuesto que se cristalizó en ACN/DiPE para dar 29 mg del compuesto 267 (9%) (P. F.: 195°C, kofler)
- Fracción 2: 162 mg de un compuesto que se cristalizó en ACN/DiPE para dar 129 mg del compuesto 268 (38%) P. F.: 212°C (kofler).

Ejemplo B26

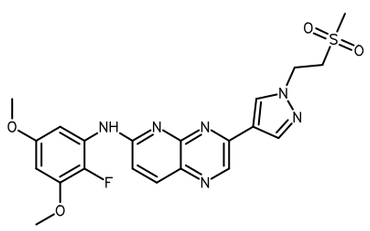
Preparación del compuesto 261



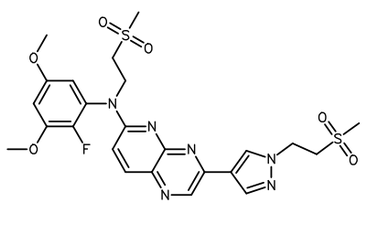
HOBT (29 mg; 0.218 mmol), luego EDCIi (41.7 mg; 0.218 mmol) se añadieron en porciones a 10°C a una solución del intermediario 122 (100 mg; 0.181 mmol) en DMF (10 ml) y Et_3N (51 µl; 0.363 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Una solución de metilamina 2 M en THF (272 µl; 0.544 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. HOBT adicional (29 mg; 0.218 mmol), EDCI (41.7 mg; 0.218 mmol), Et_3N (51 µl; 0.363 mmol) y una solución de metilamina 2 M en THF (272 µl; 0.544 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 4% de MeOH, 96% de DCM) para dar 16 mg (19%) del compuesto 261. M.P, 180°C (kofler).

Ejemplo B27

a) Preparación de mezcla del intermediario 123 y compuesto 266



Intermediario 123

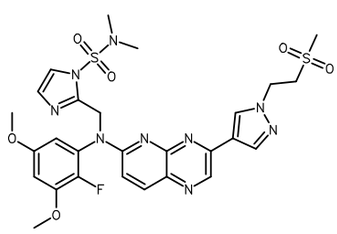


compuesto 266

Se añadió 2–bromoetil–metilsulfona (306 mg; 1.64 mmol) a una solución del intermediario 26 (500 mg; 1.37 mmol) y Cs_2CO_3 (667.02 mg; 2.05 mmol) en ACN (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 24 g; fase móvil: 97% de CH_2Cl_2, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad llevando a una mezcla 1/1 del intermediario

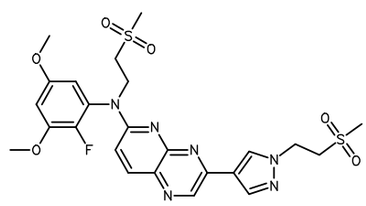
123 y compuesto 266 que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

b) Preparación de los compuestos 265 y 266



compuesto 265

y

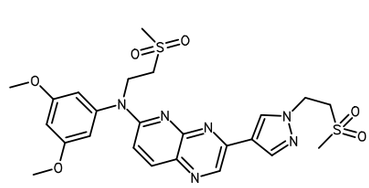


compuesto 266

Se añadió NaH (25.39 mg; 1.06 mmol) a una solución de una mezcla del intermediario 123 y compuesto 266 (500 mg; 0.53 mmol) en DMF (15 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y una solución de 2–(clorometil)–*N*,*N*–dimetil–1*H*–imidazol–1–sulfonamida (CAS 935862–81–0) (250 mg; 1.12 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM al 1% de NH_4OH, 10% de MeOH, 90% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 159 mg (46%) del compuesto 265 y 115 mg de un compuesto intermediario que se cristalizó en ACN para obtener 83 mg del compuesto 266 (27%). P. F.: 180°C (kofler).

Ejemplo B28

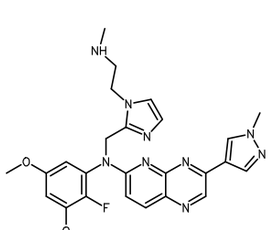
Preparación del compuesto 275



Se añadió 2–bromoetilmetilsulfona (129 mg; 0.689 mmol) a una solución del intermediario 47 (200 mg; 0.574 mmol) y carbonato de cesio (374 mg; 1.15 mmol) en ACN (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM al 1% de NH_4OH, 10% de MeOH, 90% de DCM. Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó hasta sequedad para dar 46 mg de un compuesto impuro que se purificó por SFC aquiral (2–etilpiridina, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 82% de CO_2, 18% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó para dar 0.036 g (11%) del compuesto 275. P. F.: 172°C (kofler).

Ejemplo B29

Preparación del compuesto 289

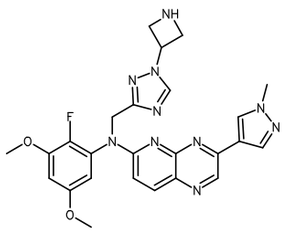


Una mezcla del intermediario 132 (0.317 g; 0.55 mmol) y una solución 2 M de metilamina en THF (10.9 ml; 21.76 mmol) se calentó en un tubo sellado a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.242 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.049 g del compuesto 289 (17%). P. F.:

92°C (goma, kofler).

Ejemplo B30

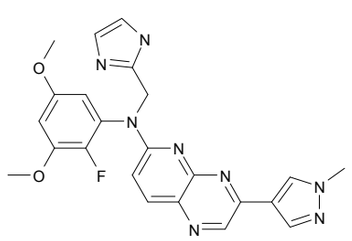
Preparación del compuesto 301



Se añadió HCl 4 M en 1,4–dioxano (2.27 ml; 9.08 mmol) gota a gota a una solución del intermediario 144 (560 mg; 0.908 mmol) en ACN. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa fría al 10% de K_2CO_3. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.62 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 40 g; fase móvil: 0.5% de NH_4OH, 5% de MeOH, 95% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante (415 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 1% de NH_4OH, 92% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 137 mg de (29%) de compuesto 301 P. F.: 126°C (kofler)

C. Preparación de los compuestos

Conversión 1



Preparación del compuesto 23

A una solución del compuesto 13 (350 mg; 0.62 mmol) en ACN (13 ml) se añadió gota a gota a 5°C, HCl (4 M en Dioxano) (1.54 ml; 6.2 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión

reducida. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua y se alcalinizó con una solución acuosa de amoníaco. La solución acuosa se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm, fase móvil, gradiente del 0.1% de NH_4OH, 99% de DCM, 1% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró en Et_2O, se filtró y se secó para obtener 170 mg (60%) del compuesto 23 (P. F.: 228°C (DSC)).

De modo alternativo, el compuesto 23 también se preparó de la siguiente manera:

La reacción se llevó a cabo tres veces en las mismas cantidades del compuesto 13 (7.34 g; 12.93 mmol). Se añadió HCl 4 M en 1,4–dioxano (32.31 ml; 129.25 mmol) gota a gota a 5°C a una solución del compuesto 13 (7.34 g; 12.93 mmol) en ACN (250 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 50°C durante 6 horas y se enfrió. Los 3 lotes se mezclaron; el precipitado se filtró y se agitó en K_2CO_3 acuoso al 10% durante la noche. El precipitado nuevamente se filtró, se lavó con agua, luego ACN, se disolvió en DCM/MeOH (9/1) y se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante (16.28 g) se solubilizó calentando a reflujo en ACN (950 ml) y se cristalizó dejando que la temperatura llegara a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para dar g de 9.3 g (51%) del compuesto 23. P. F. = 226°C (DSC), $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 0.13 CH_3CN.

El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (6.7 g) se solubilizó calentando a reflujo en ACN (300 ml) y se cristalizó dejando que la temperatura llegue a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para dar 1.92 g adicionales (11%) del compuesto 23. P. F. = 226°C (DSC), $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 0.1 CH_3CN

El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 4.67 g de una fracción adicional de compuesto (impuro) 23, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: 96% de DCM,

4% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 3.35 g de compuesto adicional 23 (18%) que se solubilizó calentando a reflujo en ACN (250 ml) y se cristalizó dejando que la temperatura llegue a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con CAN, luego Et_2O y se secó para dar 2.33 g (13%) de compuesto adicional 23. P. F.: 231°C (DSC)

El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 770 mg de compuesto impuro 23.

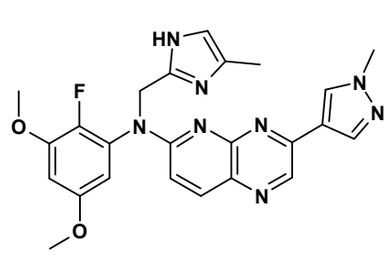
De modo alternativo, el compuesto 23 también se preparó de la siguiente manera.

El experimento se llevó a cabo a partir de 2 lotes del compuesto 13 (6.69 g; 11.78 mmol):

Se añadió HCl 4 M en 1,4–dioxano (30 ml; 120 mmol) gota a gota a 5°C a una solución del compuesto 13 (6.69 g; 11.78 mmol) en ACN (235 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6 horas. Los 2 lotes se combinaron. Después de enfriar, el precipitado se filtró y se agitó en una solución saturada de K_2CO_3 al 10% durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego ACN y se disolvió en DCM/MeOH (9/1). El solvente se evaporó y el residuo se extrajo en ACN, se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. El residuo resultante se disolvió en DCM/MeOH (8/2) (350 ml) y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se evaporó hasta cristalización. El sólido se filtró y se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para obtener 8.94 g (76%) del compuesto 23 (P. F.: 132°C, DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $2.02H_2O$.

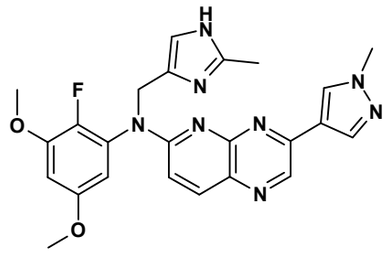
El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 300 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 740 mg adicionales (7%) del compuesto 23.

Preparación análoga del compuesto 135



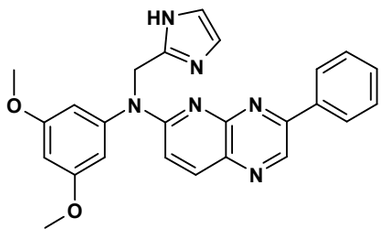
a partir del compuesto 136

Preparación análoga del compuesto 137



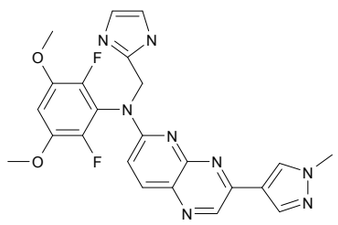
a partir del compuesto 138

Preparación análoga del compuesto 152

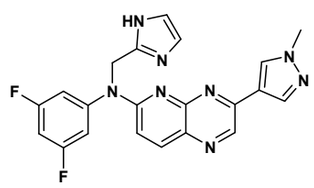


a partir del compuesto 153

Preparación análoga del compuesto 25

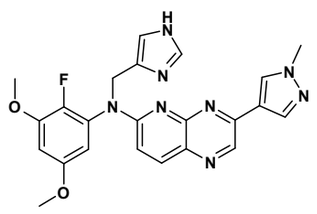


Preparación análoga del compuesto 27



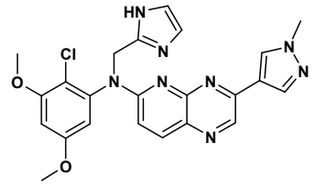
a partir del compuesto 28.

Preparación análoga del compuesto 41



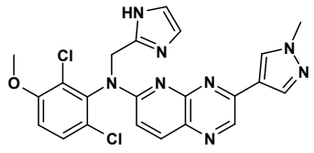
a partir del compuesto 36.

Preparación análoga del compuesto 42



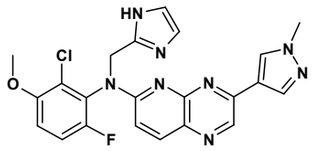
a partir del compuesto 43.

Preparación análoga del compuesto 65



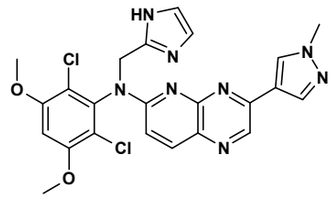
a partir del compuesto 66.

Preparación análoga del compuesto 73



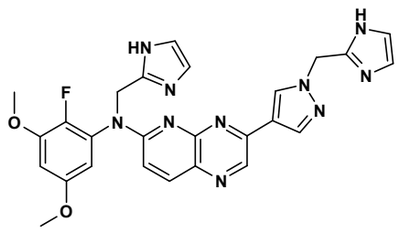
a partir del compuesto 74.

Preparación análoga del compuesto 98



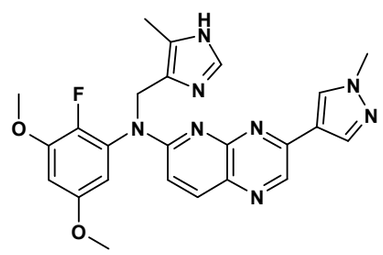
a partir del compuesto 99.

Preparación análoga del compuesto 100



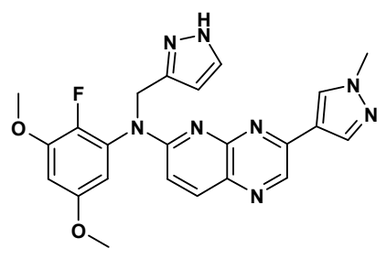
a partir del compuesto 101.

Preparación análoga del compuesto 109



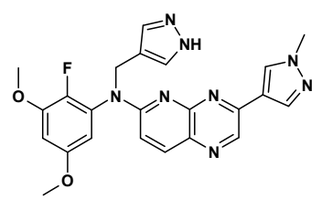
a partir del compuesto 110.

Preparación análoga del compuesto 118



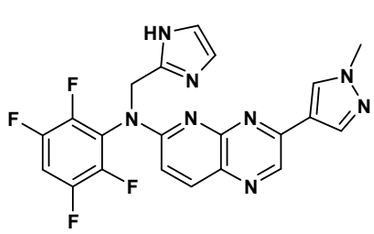
a partir del compuesto 116

Preparación análoga del compuesto 125



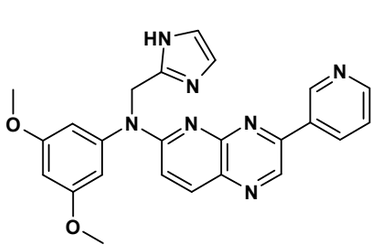
a partir del compuesto 126.

Preparación análoga del compuesto 175



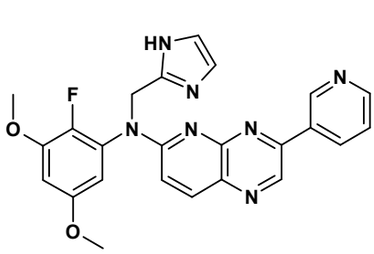
a partir del compuesto 176.

Preparación análoga del compuesto 182



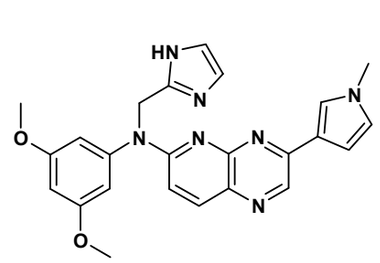
a partir del compuesto 183

Preparación análoga del compuesto 190a



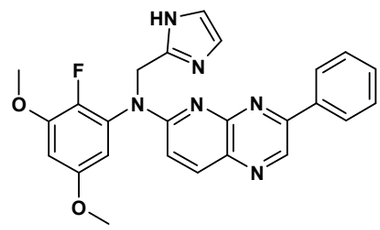
a partir del compuesto 191

Preparación análoga del compuesto 198



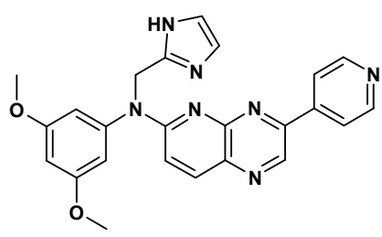
a partir del compuesto 199

Preparación análoga del compuesto 200



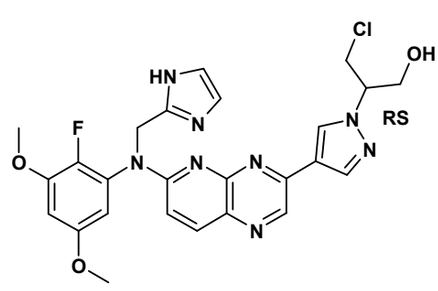
a partir del compuesto 201

Preparación análoga del compuesto 202



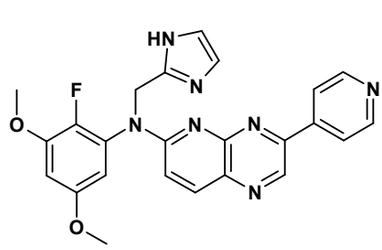
a partir del compuesto 203

Preparación análoga del compuesto 209



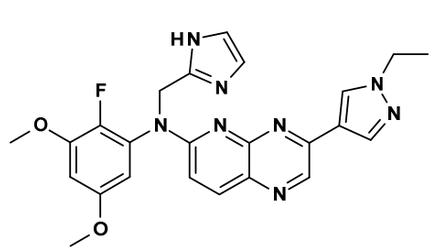
a partir del compuesto 210

Preparación análoga del compuesto 211



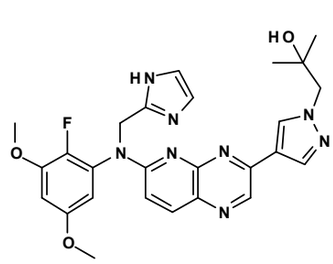
a partir del compuesto 212

Preparación análoga del compuesto 223



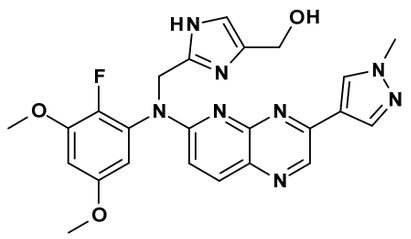
a partir del compuesto 224

Preparación análoga del compuesto 240



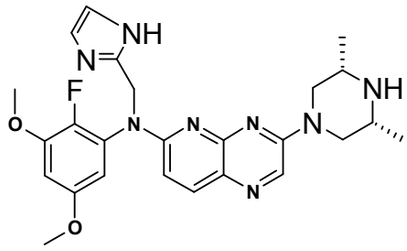
a partir del compuesto 241

Preparación análoga del compuesto 232



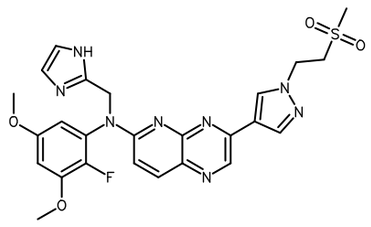
a partir del intermediario 97

Preparación análoga del compuesto 259



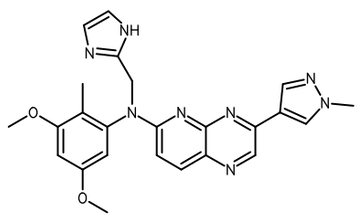
(cis) a partir del compuesto 260

Preparación análoga del compuesto 264



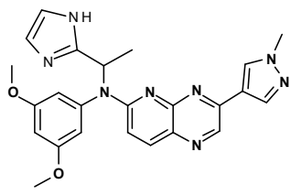
a partir del compuesto 265

Preparación análoga del compuesto 273



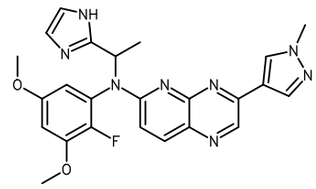
a partir del compuesto 274

Preparación análoga del compuesto 280



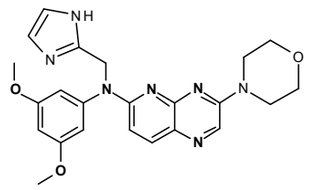
a partir del compuesto 281

Preparación análoga del compuesto 287

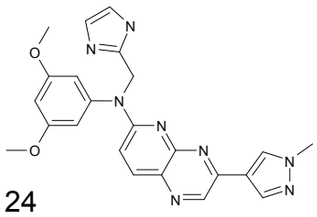


a partir del compuesto 288

Preparación análoga del compuesto 293



a partir del compuesto 294



El compuesto 24 se preparó de la siguiente manera:

A una solución del compuesto 14 (545 mg; 0.99 mmol) en ACN (20 ml) se añadió gota a gota, a 5°C, HCl 4 M en 1,4–dioxano (2.5 ml; 9.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas y luego se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se lavó con K_2CO_3 acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo (488 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 0.1% de NH4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones de producto se mezclaron y se concentraron para dar 230 mg de un compuesto intermediario que se extrajo en Et_2O. El precipitado se filtró, se disolvió en DCM y agua. La mezcla se alcalinizó con una solución al 30% de amoníaco. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 121 mg de una fracción

de intermediario que se extrajo en Et_2O. El precipitado se filtró para obtener 108 mg (24%) del compuesto 24. P. F.: 228°C (Kofler).

De modo alternativo, el compuesto 24 se preparó de la siguiente manera:

El experimento se llevó a cabo a partir de 2 lotes del compuesto 14 (3.55 g; 6.46 mmol):

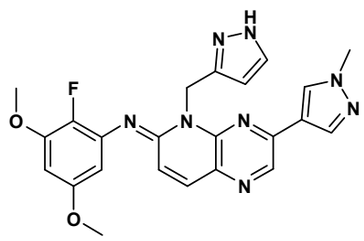
HCl 4 M en 1,4–dioxano (16.1 ml; 64.6 mmol) se añadió gota a gota a 5°C a una solución del compuesto 14 (3.55 g; 6.46 mmol) en ACN (140 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 50°C durante 18 horas. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se enfriaron hasta 40°C, luego se vertieron en agua helada, se alcalinizaron con una solución al 30% de amoníaco, se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se dejaron cristalizar durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua, ACN y Et_2O, luego se secó al vacío para dar 3.8 g (67%) del compuesto 24. P. F.: 246°C (DSC). El filtrado también se dejó cristalizar durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua, ACN y Et_2O para dar después de secar, 1.35 g adicionales (24%) del compuesto 24. P. F.: 244°C (DSC), $C_{23}H_{22}N_8O_2$.

De modo alternativo, el compuesto 24 también se preparó de la siguiente manera.

A una solución del compuesto 14 (700 mg; 1.27 mmol) en ACN (26 ml) se añadió gota a gota a 5°C, HCl 4 M en 1,4–dioxano (3.18 ml; 12.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas y luego diluyó con DCM/MeOH (9/1). La mezcla de reacción se alcalinizó a 0°C con solución acuosa al 10% de K_2CO_3. La capa acuosa se extrajo varias veces con una mezcla de DCM/MeOH (9/1). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo intermediario (0.7 g, sólido amarillo) que se extrajo con ACN. El precipitado se filtró, se secó para dar 0.44 g (78%; sólido amarillo) del compuesto 24. P. F. > 260°C (kofler). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $0.15H_2O$. 0.015 CH_2Cl_2. 0.056 dioxano.

<u>Conversión 1a</u>

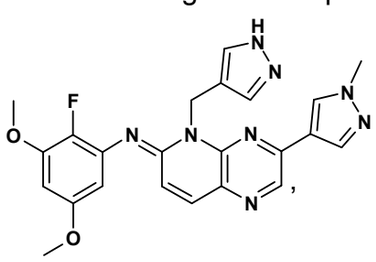
Preparación del compuesto 115



HCl

Una solución de HCl 4 M en 1,4–dioxano (0.44 ml; 1.74 mmol) se añadió gota a gota a 5°C a una solución del compuesto 117 (0.1 g; 0.18 mmol) en ACN (4 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 50°C durante 6 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 70 mg (72%) del compuesto 115. P. F.: 130°C (goma, Kofler). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $0.65H_2O$. 2.14HCl

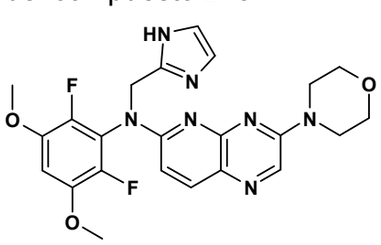
Preparación análoga del compuesto 155



1.91 HCl

<u>Conversión 1b</u>

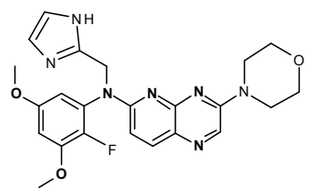
Preparación del compuesto 215



Se añadió HCl acuoso 6 N (2 ml) a una solución del compuesto 216 (1.1 g; 1.58 mmol) en dioxano (10 ml) a 5°C. La mezcla de reacción luego se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se alcalinizó con NaOH 3 N. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm, 40 g; fase móvil: DCM/MeOH/NH_4OH: 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0.587 g (77%) de un

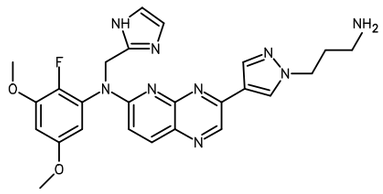
compuesto intermediario que se cristalizó en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.517 g (67%) del compuesto 215. P. F.: goma a 140°C (kofler).

Preparación análoga del compuesto 291



a partir del compuesto 292

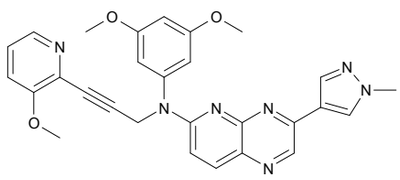
Preparación análoga del compuesto 295



a partir del compuesto 296

Conversión 2

Preparación del compuesto 26

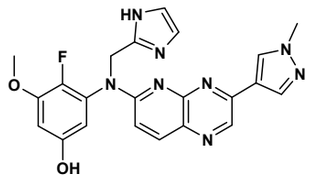


Una solución del compuesto 22 (422 mg; 1.05 mmol), 2–bromo–3–metoxipiridina (180 mg; 0.95 mmol) y trietilamina (1.6 ml; 11.5 mmol) en DMSO (10 ml) se desgasificó bajo N_2 durante 10 minutos. A continuación, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (135 mg; 0.19 mmol) y yoduro de cobre (I) (18.3 mg; 0.09 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada y EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm, fase móvil, gradiente del 100% de DCM al

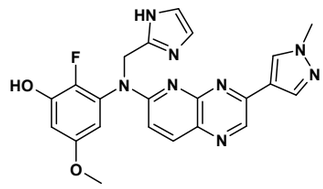
0.5% de NH_4OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones de producto deseado se recolectaron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 116 mg (24%) del compuesto 26. Este compuesto heptano se trituró en Et_2O, el precipitado se filtró y se secó para obtener 52.6 mg del compuesto 26 (P. F.:190°C).

Conversión 3

Preparación del compuesto 95



y compuesto 96



La reacción se llevó a cabo dos veces en la misma cantidad del compuesto 23 (1 g; 2.17 mmol) y los lotes se mezclaron para purificación.

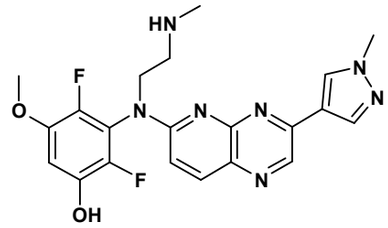
Una solución de 1 M BBr_3 en DCM (11.94 ml; 11.94 mmol) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 23 (1 g; 2.17 mmol) en DCM (55 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h 30. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, una solución acuosa de NaOH al 30% se añadió hasta pH básico y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Los productos crudos provenientes de los 2 lotes se mezclaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20–45 µm, 450 g; fase móvil: gradiente del 0.5% de NH_4OH, 97% de DCM, 3% de MeOH al 0.5% de NH_4OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 310 mg de un compuesto que se extrajo en ACN.

El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. El sólido resultante (274 mg) se calentó a reflujo en 15 ml de ACN y 1.5 ml de MeOH. La solución se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para obtener 274 mg (13%) del compuesto 95. P. F.: 218°C (DSC).

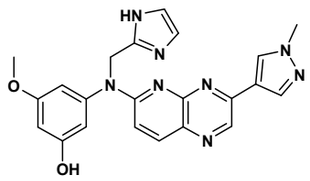
- Fracción 2: 105 mg de un compuesto que se extrajo en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 86 mg (4%) del compuesto 96. P. F.: 192°C (goma, Kofler).

Preparación análoga del compuesto 122



a partir del compuesto 3

Conversión 3a



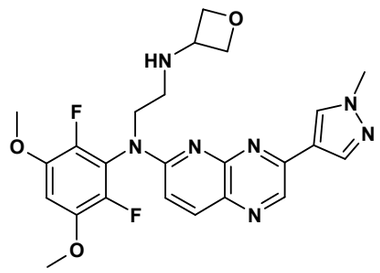
Preparación del compuesto 103

Una solución de BBr_3 1 M en DCM (8.70 ml; 8.70 mmol) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 24 (700 mg; 1.58 mmol) en DCM (40 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h 30. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. Una solución acuosa al 30% de NaOH se añadió hasta pH básico y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo (10 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (carga seca (70–200 µm, 20 g) SiOH irregular, 15–45 µm, 70 g; fase móvil: 97% de DCM, 3% de MeOH). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo impuro (240 mg) se purificó por SFC aquiral (2–ETILPIRIDINA, 6 µm, 150 x 21.2 mm; fase móvil: 80% de CO_2, 20% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (102 mg) se cristalizó en ACN. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 86 mg (13%) del

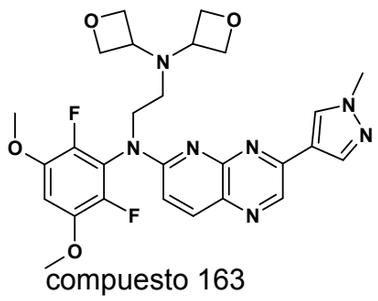
compuesto 103. P. F.: 172°C (goma, Kofler).

Conversión 4

Preparación de los compuestos 162 y 163



compuesto 162 y

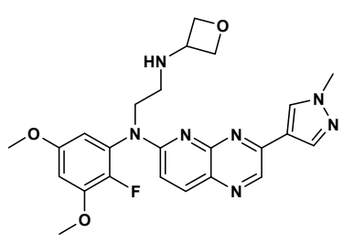


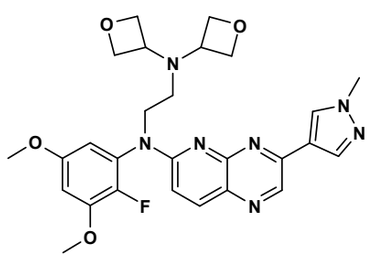
compuesto 163

Se añadieron triacetoxiborhidruro de sodio (0.204 g; 0.96 mmol) y ácido acético (0.015 ml; 0.25 mmol) a una solución del compuesto 67 (0.265 g; 0.6 mmol) y 3–oxetanona (0.036 ml; 0.6 mmol) en 1.2–dicloroetano (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, se vertió en hielo agua, se alcalinizó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (268 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 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 recolectaron y el solvente se evaporó para dar 2 fracciones:

- Fracción 1: 0.033 g de un compuesto que se cristalizó en Et_2O para dar 51 mg (17%) del compuesto 162 (P. F.: 183°C, DSC)
- Fracción 2: 0.068 g de un compuesto que se cristalizó en Et_2O para dar 20 mg (6%) del compuesto 163. P. F.: 182°C (DSC).

Preparación análoga del compuesto 221

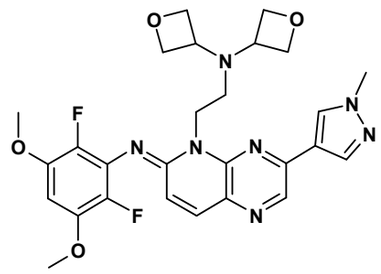




y compuesto 222 a partir del compuesto 168

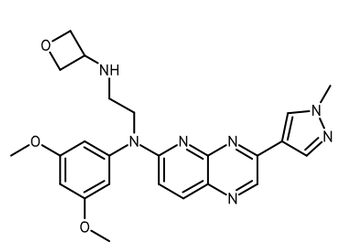
Conversión 4a

Preparación del compuesto 164



Se añadieron triacetoxiborhidruro de sodio (0.144 g; 0.68 mmol) y ácido acético (0.011 ml; 0.18 mmol) a una solución del compuesto 68 (0.187 g; 0.43 mmol) y 3–oxetanona (0.026 ml; 0.43 mmol) en 1.2–dicloroetano (7 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, se vertió en hielo agua, se alcalinizó con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.154 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférico, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH al 1% de NH_4OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 0.032 g de un compuesto que se cristalizó en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.016 g (7%) del compuesto 164. P. F.: 218°C (DSC).

Conversión 4b



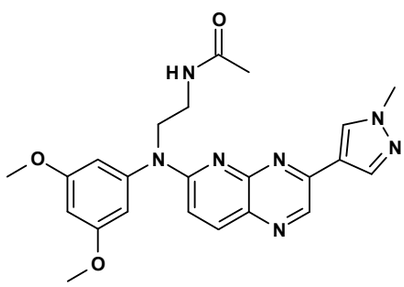
Preparación del compuesto 290

Una solución del compuesto 236 (280 mg; 0.69 mmol), 3–oxetanona (62 µl; 1.04 mmol) y AcOH (22 µl; 0.38 mmol) en 1.2–dicloroetano (26 ml) se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg; 1.04 mmol) se

añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió en una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y DCM. La capa acuosa se extrajo once con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 70% heptanos, 2% de MeOH (+10% de NH_4OH), 28% de EtOAc al 0% de heptanos, 20% de MeOH (+10% de NH_4OH), 80% de EtOAc). Las fracciones de producto se evaporaron hasta sequedad para obtener 34 mg (21%) del compuesto 290 P. F.: goma a 66°C (kofler).

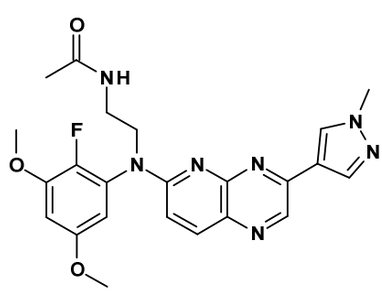
Conversión 5

Preparación del compuesto 235



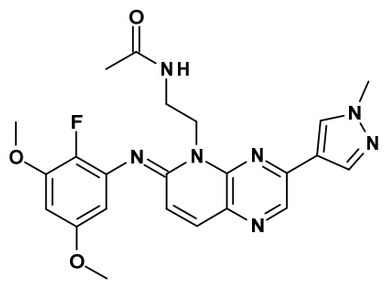
Se añadió cloruro de acetilo (24 µl; 0.33 mmol) a una solución del compuesto 236 (122 mg; 0.3 mmol) y Et_3N (64 µl; 0.45 mmol) en DCM (5 ml) bajo N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 3 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.13 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 12 g; fase móvil: 97% de DCM, 3% de MEOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0.1 g) se cristalizó en Et_2O. El precipitado amarillo se filtró y se secó al vacío para dar 87 mg (65%) del compuesto 235. P. F.: 193°C (DSC).

Preparación análoga del compuesto 242



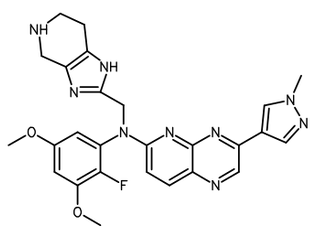
a partir del compuesto 168

Preparación análoga del compuesto 243



a partir del compuesto 167

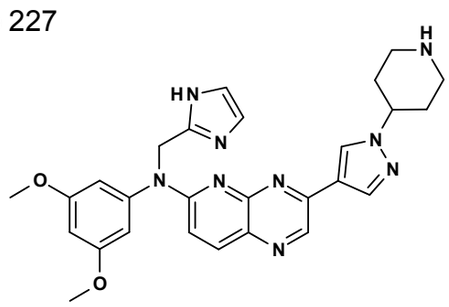
Conversión 6



Preparación del compuesto 104

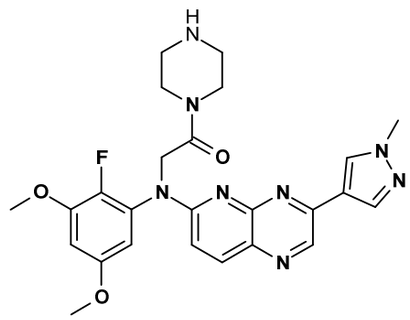
Se añadió ácido trifluoroacético (0.49 ml; 6.56 mmol) a una solución del compuesto 105 (0.085 g; 0.14 mmol) en DCM (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se vertió en agua helada, se alcalinizó por NH_4OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (70 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Estabilidad 5 µm 150 x 30.0 mm, 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 se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (46 mg) se cristalizó en Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.027 g del compuesto 104 (36%). P. F.: goma a 60°C (Kofler).

Preparación análoga del compuesto 227



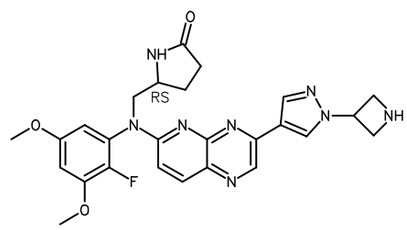
a partir del compuesto 228

Preparación análoga del compuesto 262



a partir del compuesto 263

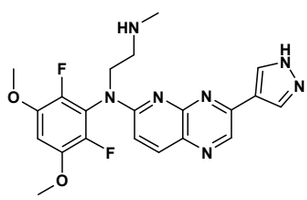
Preparación análoga del compuesto 299



a partir del compuesto 300

<u>Conversión 7</u>

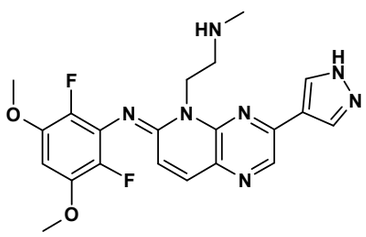
Preparación del compuesto 106



,2HCl

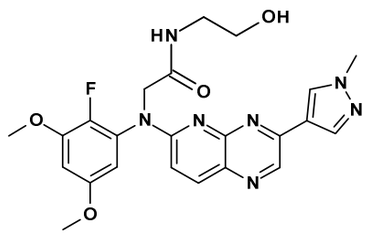
A 5°C, una solución de HCl 5/6 N en iPrOH (0.88 ml; 4.36 mmol) se añadió a una solución del compuesto 108 (0.38 g; 0.73 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego el residuo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 0.348 g (92%) del compuesto 106. P. F.: 250°C (DSC). $C_{21}H_{21}F_2N_7O_2$. 2HCl. 0.39H_2O

Preparación análoga del compuesto 121 a partir del compuesto 107



1.89 HCl

Conversión 8

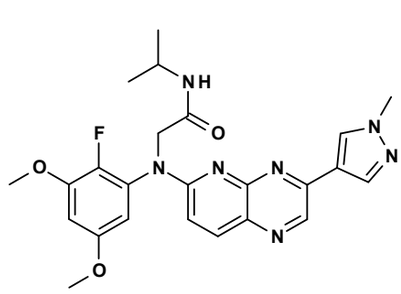


Preparación del compuesto 230

Compuesto 231 (0.1 g; 0.228 mmol), clorhidrato de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (0.053 g; 0.342 mmol), DMAP (0.003 g; 0.023 mmol), Et_3N (0.082 ml; 0.57 mmol) y etanolamina (0.028 ml; 0.456 mmol) se mezclaron en DCM. La suspensión roja resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 3 N de HCl, luego una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.06 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–45 µm, 12 g; fase móvil: gradiente del 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.3% de NH_4OH al 90% de DCM, 10% de MeOH, 1% de NH_4OH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 6.6 mg (6%) del compuesto 230 P. F.: 258°C (Kofler).

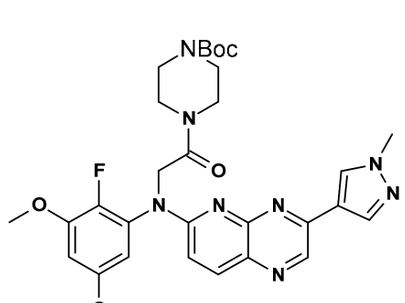
Preparación análoga del compuesto 249

a partir del compuesto 231

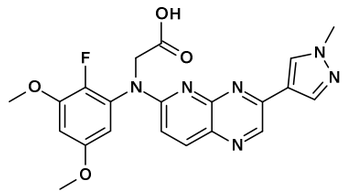


Preparación análoga del compuesto 263

a partir del compuesto 231



Conversión 9

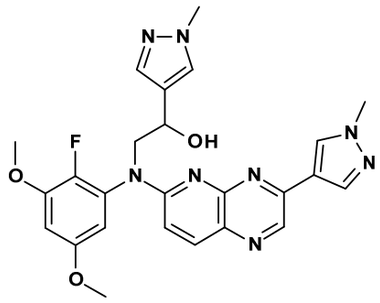


Preparación del compuesto 231

Se añadió Hidróxido de litio monohidrato (56 mg; 2.34 mmol) a una solución del compuesto 214 (0.212 g; 0.47 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa de HCl 3 N. La mezcla de reacción se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo con ACN para obtener 0.188 g (91%) del compuesto 231. P. F.: > 260°C (Kofler).

Conversión 10

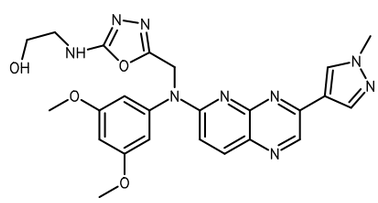
Preparación del compuesto 244



Se añadió Borohidruro de sodio (60 mg; 1.577 mmol) a una suspensión del compuesto 225 (660 mg; 1.314 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas, se neutralizó con agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 24 g; fase móvil: gradiente del 100% de DCM, 0% de MeOH al 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante (0.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.2% de NH_4OH, 88% de DCM, 12% de

MeOH). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se extrajo con Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 59 mg (9%) del compuesto 244. P. F.: goma a 101°C (Kofler).

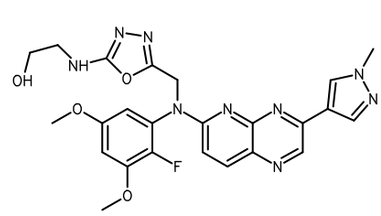
Conversión 11



Preparación del compuesto 282

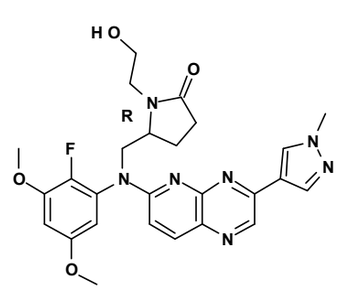
Hexafluorofosfato de (benzotriazol–1–iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (454 mg; 1.03 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 229 (0.383 g; 0.789 mmol), etanolamina (0.115 ml; 1.58 mmol) y DIPEA (0.261 ml; 1.58 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0.36 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Esférica, 5 µm, 150 x 30.0 mm; fase móvil: gradiente del 0.2% de NH_4OH, 2% de MeOH, 98% de DCM al 1.2% de NH_4OH, 12% de MeOH, 88% de DCM). Las fracciones de producto se mezclaron y el solvente se evaporó. El residuo se extrajo por Et_2O. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.111 g (28%) del compuesto 282 (28%). P. F.: 104°C (goma, kofler).

Preparación análoga del compuesto 283



a partir del compuesto 284

Conversión 12



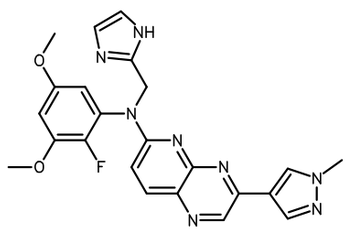
Preparación del compuesto 194

NaH (59 mg; 1.476 mmol) se añadió en porciones a una solución del compuesto 53 (470 mg; 0.984 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo una corriente de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego (2–bromoetoxi)–ter–butildimetilsilano (232 µl; 1.08 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4.45 ml; 4.45 mmol) se añadió a una solución del residuo obtenido previamente en THF (27 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15–40 µm, 30 g; fase móvil: 0.1% de NH_4OH, 4% de MeOH, 96% de DCM). Las fracciones de producto se recolectaron y el solvente se evaporó para dar 130 mg (26%) del compuesto 194, P. F.: 102°C (goma, Kofler).

Conversión 13

Preparación salina del compuesto 23



a) Preparación de sal de sulfato del compuesto 23

Una solución de ácido sulfúrico concentrado (24 µl; 0.434 mmol) en etanol (3.5 ml) se añadió lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en C (6.5 ml) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se cristalizó en un baño de hielo en ACN (2 ml). El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 69 mg (47%) del compuesto 23 en forma de una sal de sulfato, P. F.: 198°C (goma, Kofler).

$C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $2H_2SO_4$. $1H_2O$. 0.06 Et_2O. 0.03 DMF.

b) Preparación de sal de ácido clorhídrico del compuesto 23

Una solución pre-enfriada de ácido clorhídrico concentrado (36 µl; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 ml) se añadió lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 ml) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se extrajo con ACN (2 ml). El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 92 mg (78%) del compuesto 23 en forma de una sal de ácido clorhídrico. P. F.: 216°C (DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. 1.76HCl. H_2O

c) Preparación de sal de fosfato del compuesto 23

Una solución pre-enfriada de ácido fosfórico 17 M (26 µl; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 ml) se añadió lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 ml) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para dar 78 mg (51%) del compuesto 23 en forma de una sal de fosfato. P. F.: 175°C (goma, Kofler). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $2.5H_3PO_4$

d) Preparación de sal de lactato del compuesto 23

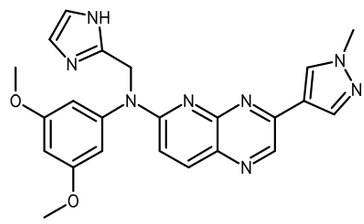
Una solución pre-enfriada de ácido láctico al 85% (CAS 50–21–5) (41 µl; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 ml) se añadió lentamente a una solución de base libre del compuesto 23 (100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 ml) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se extrajo con ACN (2 ml). El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 74 mg (60%) del compuesto 23 en forma de una sal de lactato, P. F.: 118°C (DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $C_3H_6O_3$. H_2O.

e) Preparación de sal de fumarato del compuesto 23

Una solución pre-enfriada de ácido fumárico (50 mg; 0.434 mmol) en EtOH (3.5 ml) se añadió lentamente a una solución de base libre del compuesto 23

(100 mg; 0.217 mmol) en ACN (6.5 ml) a 50°C y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con ACN, luego Et_2O y se secó para dar 70 mg (60%) del compuesto 23 en forma de una sal de fumarato, P. F.: 186°C (DSC). $C_{23}H_{21}FN_8O_2$. $0.5C_4H_4O_4$. H_2O.

Preparación de la sal del compuesto 24



f) Preparación de sal de sulfato del compuesto 24

La base libre del compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en una mezcla de EtOH (10 ml) y ACN (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta disolución. La solución se enfrió hasta 10°C, luego se añadió una solución de ácido sulfúrico concentrado (36 µl; 0.68 mmol) en EtOH (150 µl) y la mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío y para dar 155 mg (81%) del compuesto 24 en forma de una sal de sulfato. P. F.: 266°C (DSC). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $1.03H_2SO_4$. $1.17H_2O$

g) Preparación de sal de fosfato del compuesto 24

La base libre del compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta disolución. La solución se enfrió hasta 10°C, luego se añadió una solución de ácido fosfórico al 85% (47 µl; 0.68 mmol) en EtOH (0.5 ml) y la mezcla se dejó reposar durante 4 días. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar 133 mg (71%) del compuesto 24 en forma de una sal de fosfato. P. F.: 253°C (DSC). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $1.13H_3PO_4$. 0.06 Et_2O

h) Preparación de DL– sal de tartrato del compuesto 24

La base libre del compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta disolución y la solución se enfrió hasta 10°C. Una solución de ácido DL–tartárico (102 mg; 0.678

mmol) en EtOH (5 ml) a 50°C se añadió a la solución previa y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 4 días. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O, se secó al vacío y para dar 163 mg (70%) del compuesto 24 en forma de una sal de DL–tartrato. P. F.: 176°C (Kofler). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $1.4C_4H_6O_6$. $1.8H_2O$

i) Preparación de sal de fumarato del compuesto 24

La base libre del compuesto 24 (150 mg; 0.339 mmol) se diluyó en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta disolución y la solución se enfrió hasta 10°C. Una solución de ácido fumárico (78.7 mg; 0.678 mmol) en EtOH (5 ml) a 50°C se añadió a la solución previa y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 4 días. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O, se secó al vacío y para dar 114 mg (61%) del compuesto 24 en forma de una sal de fumarato. P. F.: 222°C (DSC). $C_{23}H_{22}N_8O_2$. $0.9C_4H_4O_4$. $0.25H_2O$

j) Preparación de sal de ácido clorhídrico del compuesto 24

Una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4–dioxano (4.6 ml; 18.195 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada del compuesto 14 (1 g; 1.819 mmol) en ACN (36 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar 570 mg (65%) del compuesto 24 en forma de una sal de clorhidrato 100 mg del residuo se recristalizó en MeOH (4 ml). El sólido se filtró y se secó al vacío para dar 68 mg del compuesto 24 en forma de una sal de clorhidrato. P. F.> 260°C (K) $C_{23}H_{22}N_8O_2$. 1.34HCl. $0.86H_2O$.

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.

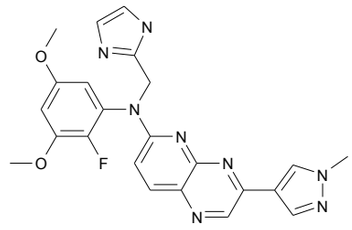
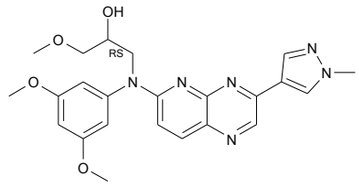
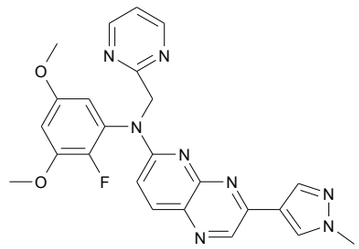
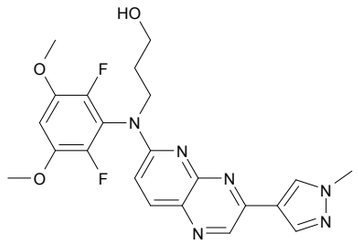
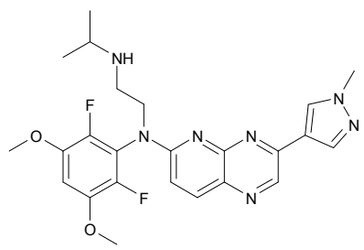
En la tabla =CoX (o =BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en la Conversión X (o Método BX).

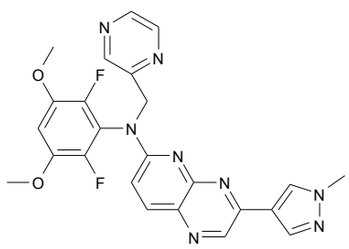
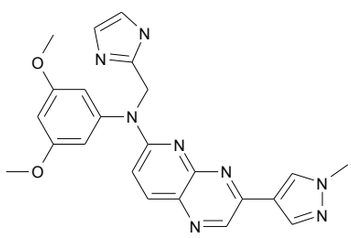
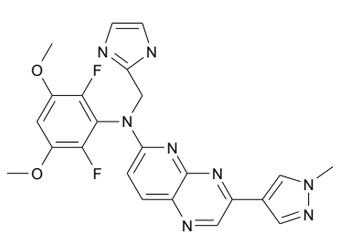
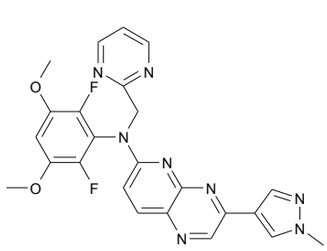
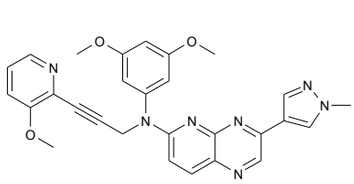
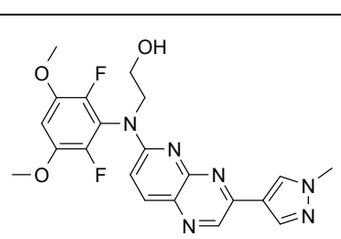
En la tabla ~CoX (o ~BX) indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o Método BX).

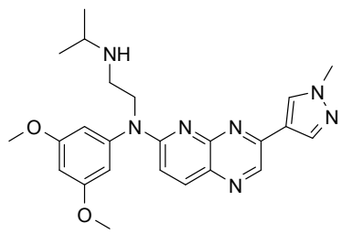
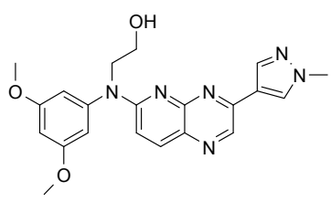
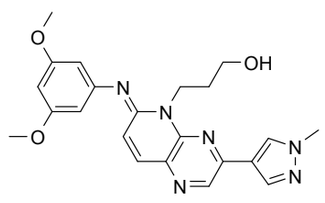
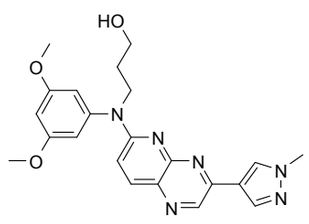
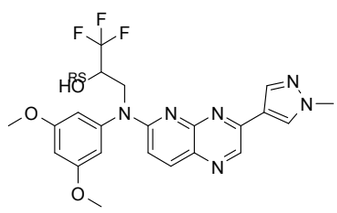
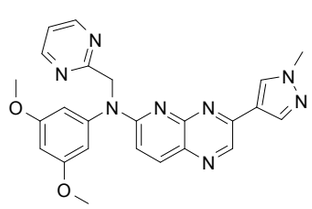
Tal como comprenderá un experto en el arte, los compuestos sintetizados usando los protocolos indicados pueden existir como un solvato, por

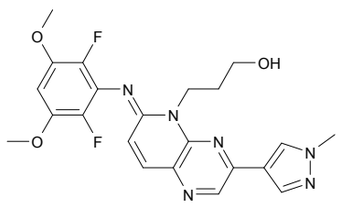
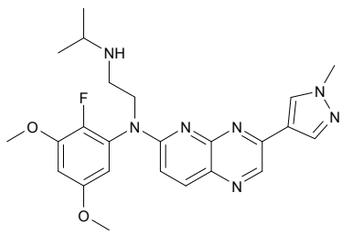
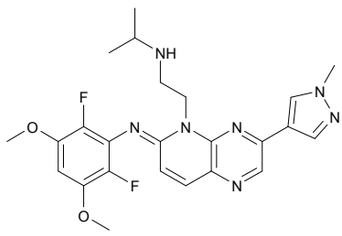
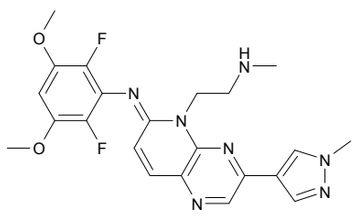
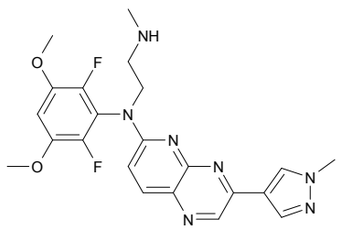
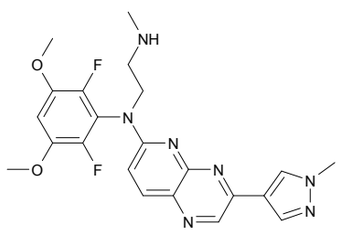
ejemplo, hidrato, y/o contener solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma salina pueden ser estequiométricos enteros, es decir, mono– o di–sales o estequiometría del intermediario.

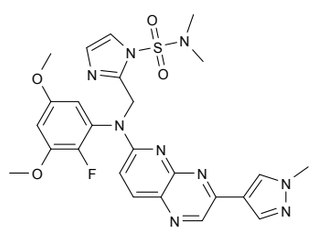
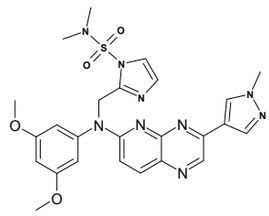
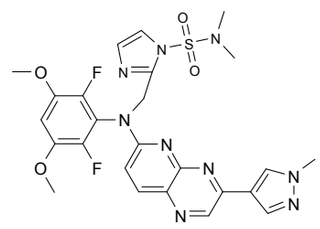
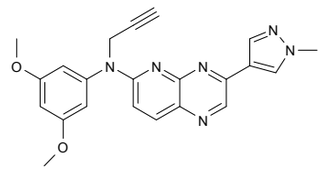
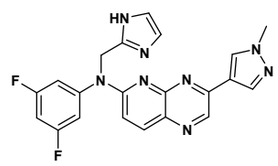
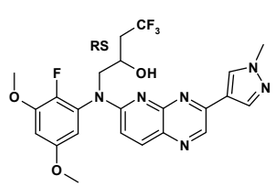
Tabla A1: Compuestos y datos fisicoquímicos

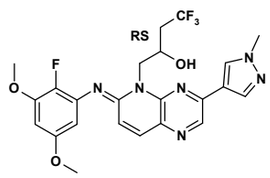
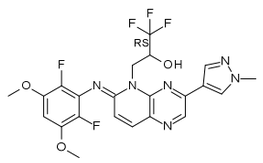
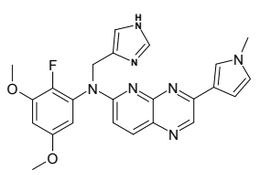
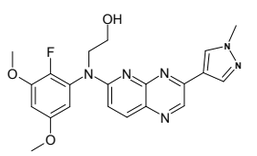
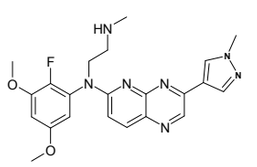
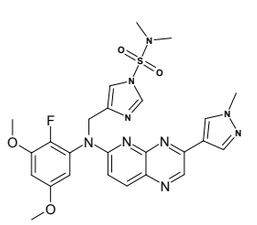
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
23		=C1		228°C	2.3	461	1
7		=B4	65°C		2.5	451	1
9		=B5		227°C	2.5	473	1
16		=B6		208°C	2.4	457	1
5		=B3		183°C	2.3	484	1

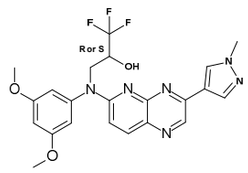
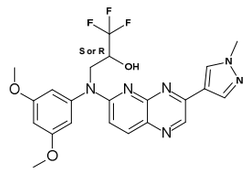
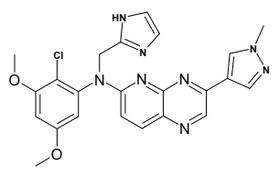
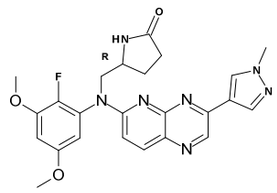
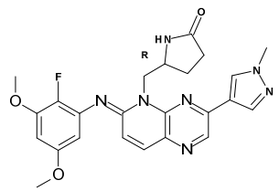
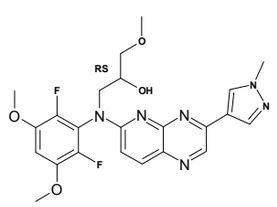
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
10		~B5	218°C		2.4	91	1
24		~C1	228°C		2.35	443	1
25		~C1		248°C	2.3	479	1
11		~B5		209°C	2.43	491	1
26		=C2	190°C		2.75	508	1
20		~B6		220°C	2.35	443	1

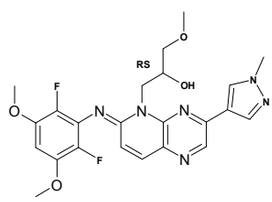
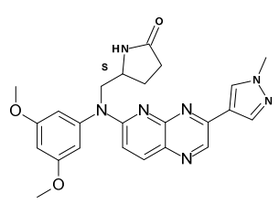
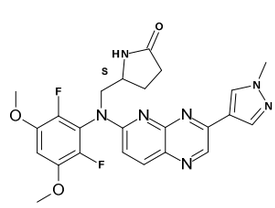
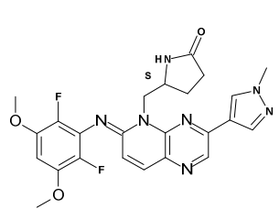
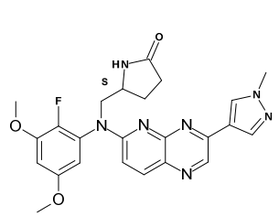
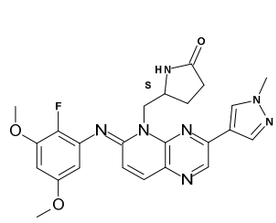
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
1		=B1			2.31	448	1
21		~B6			2.43	407	1
19		~B6		157°C	2.71	421	1
18		~B6		169°C	2.54	421	1
8		~B4		186°C	2.89	475	1
12		~B5		248°C	2.54	455	1

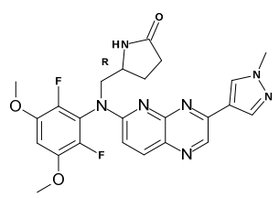
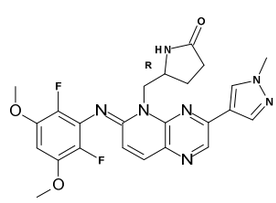
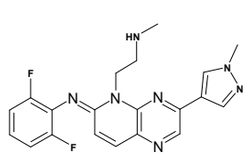
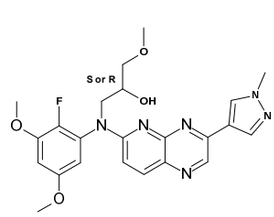
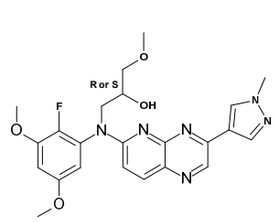
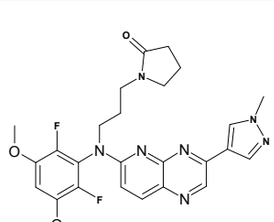
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
17		=B6		206°C	2.61	457	1
2		~B1	70°C		2.31	466	1
6		=B3	122°C		2.39	484	1
4		=B2		174°C	2.27	456	1
3		=B2		134°C	2.15	456	1
3a		=B2		159°C			

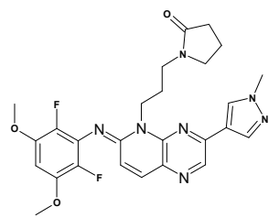
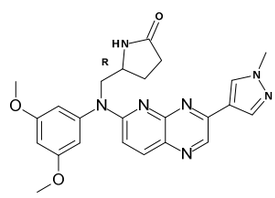
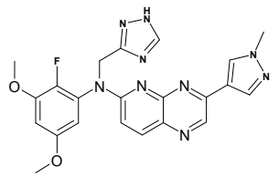
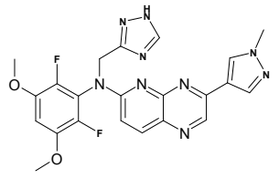
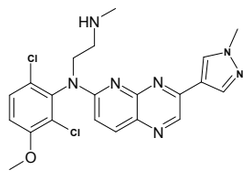
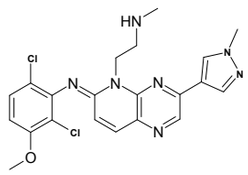
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
13		~B5					
14		~B5	215		2.81	550	1
15		~B5					
22		=B7					
27			130		2.38	419	1
30			202		2.81	493	1

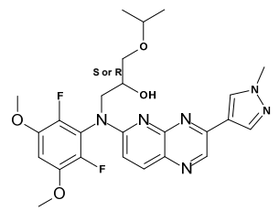
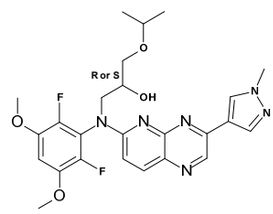
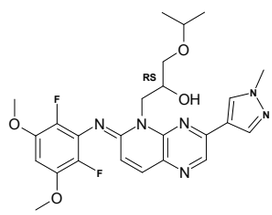
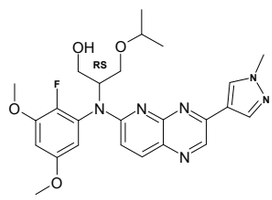
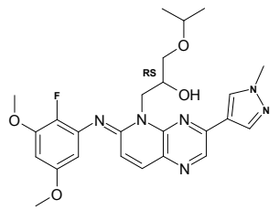
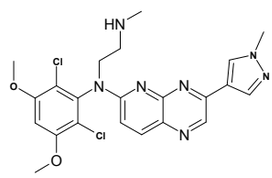
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
29			Goma a 100		3.04	493	1
31			200		3.00	511	1
41			170		2.28	461	1
40				200	2.36	425	1
39			185		2.16	438	1
36			100		2.63	568	1

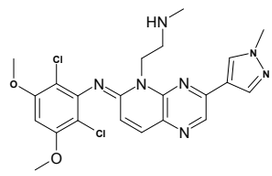
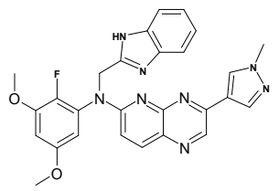
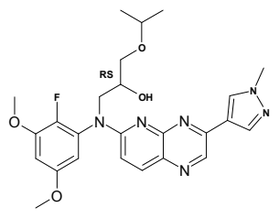
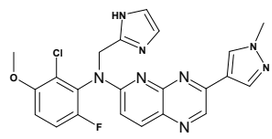
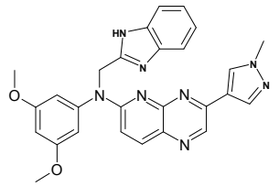
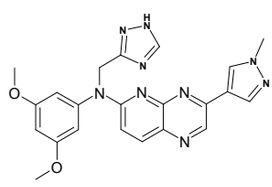
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
33				208	2.87	475	1
34				208	2.87	475	1
42				245	2.37	477	1
52			190		2.32	478	1
53			176		2.53	478	1
50			162–163		2.42	487	1

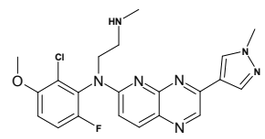
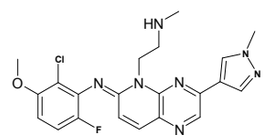
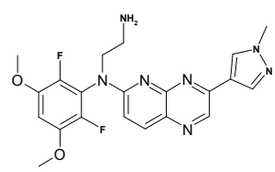
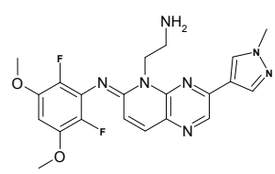
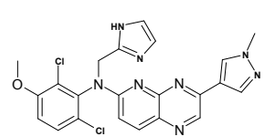
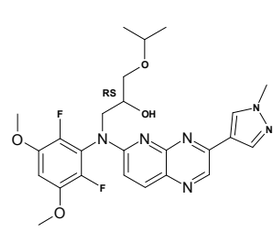
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
51			180		2.66	487	1
49			182		2.36	460	1
48			134		2.29	496	1
47			169		2.52	496	1
46			131		2.32	478	1
45			127		2.53	478	1

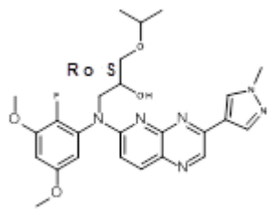
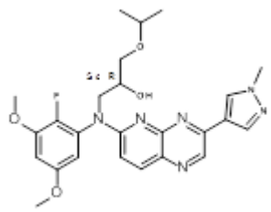
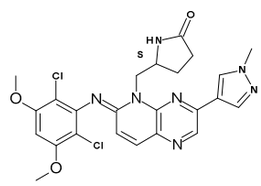
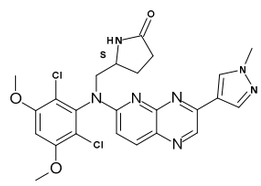
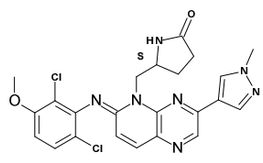
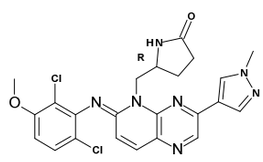
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
192			128		2.29	496	1
193			181		2.52	496	1
44			80		2.23	396	1
59			94–95		2.45	469	1
58			94–95		2.45	469	1
56			99 (goma)		2.43	524	1

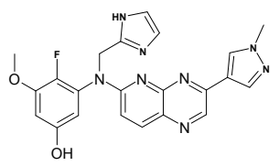
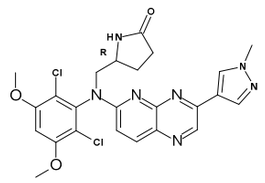
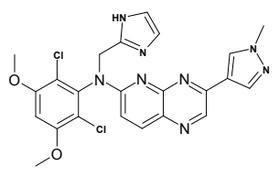
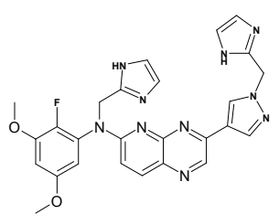
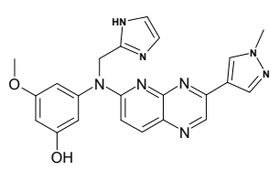
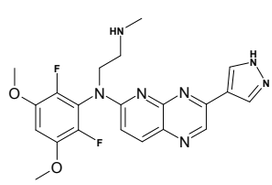
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
55			227		2.67	524	1
54			125 (goma)		2.36	460	1
86			155		2.24	462	1
85			145		2.22	480	1
83			90		2.21	458	1
84			115		2.41	458	1

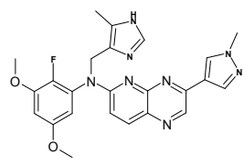
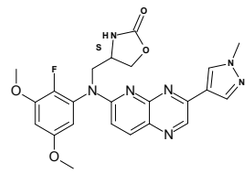
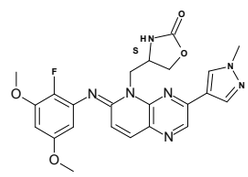
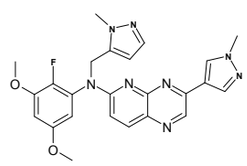
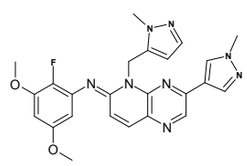
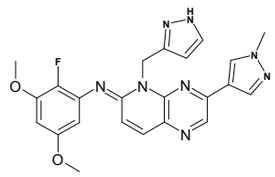
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
62			178		2.67	515	1
63			174		2.66	515	1
64			164		2.93	515	1
76			137–138		2.99	497	1
77			96–97		2.95	497	1
81			80°C goma		2.25	488	1

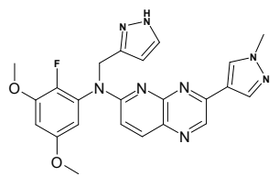
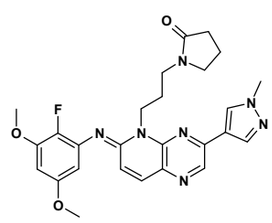
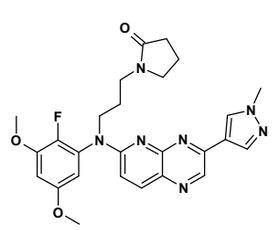
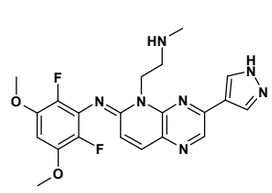
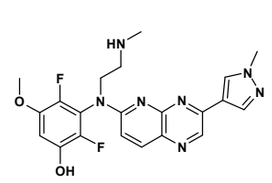
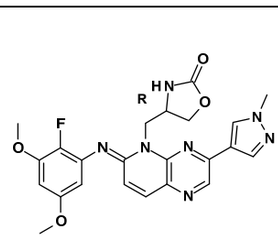
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
82			100°C goma		2.38	488	1
80			150°C, >260°C Polimorfo		2.59	511	1
75			148–149		2.71	497	1
73			174		2.30	465	1
72			>260		2.62	493	1
71			234		2.27	444	1

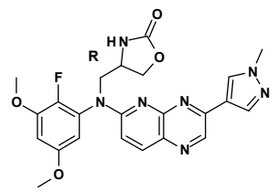
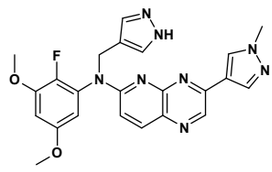
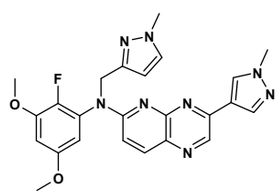
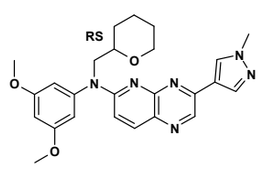
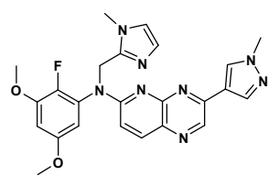
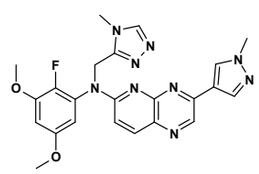
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
69			130		2.12	442	1
70				138	2.30	442	1
67				169	2.06	442	1
68				198	2.17	442	1
65			172		2.37	481	1
61			176		2.67	515	1

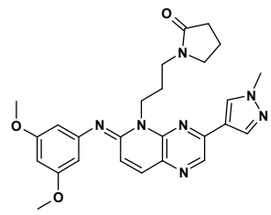
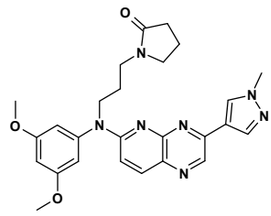
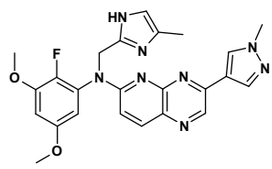
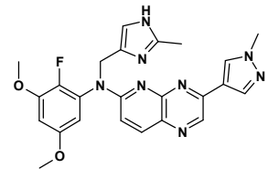
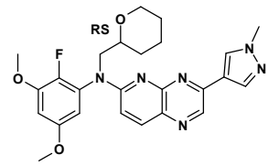
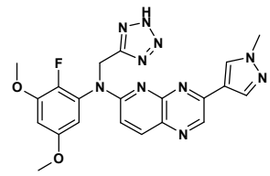
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
78			143–144		2.71	497	1
79			142		2.71	497	1
87			160		2.65	528	1
88			175–180		2.42	528	1
89				183	2.74	498	1
92					2.74	498	1

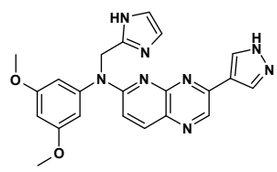
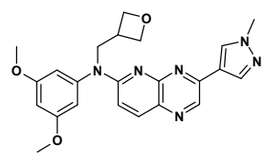
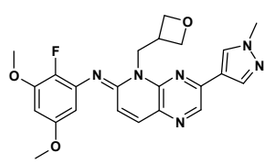
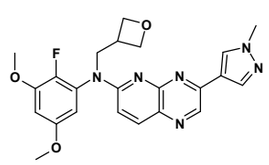
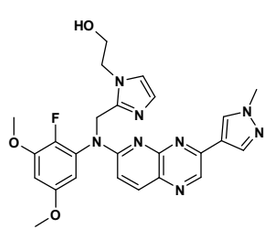
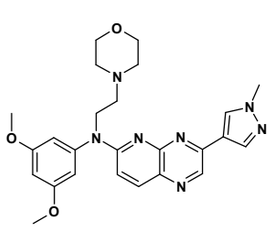
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
95			230		2.07	447	1
97			150		2.42	528	1
98			210		2.40	511	1
100			135 (goma)		2.19	527	1
103			172 (goma)		2.04	429	1
106				250	2.00	442	1

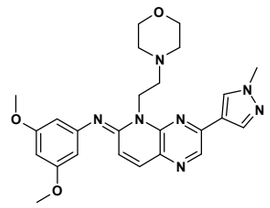
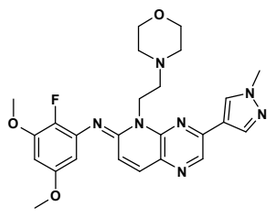
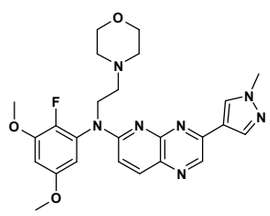
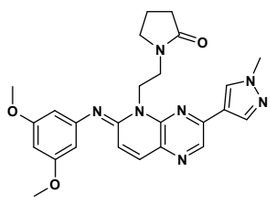
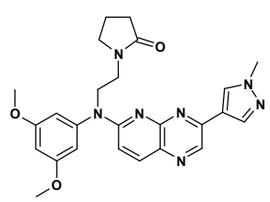
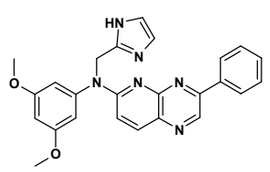
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
109			232		2.30	475	1
111				202	2.33	480	1
112				207	2.54	480	1
113			212		2.48	475	1
114			222		2.73	475	1
115			130 (goma)		2.61	461	1

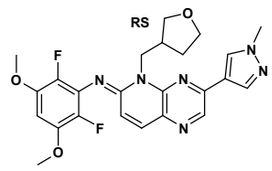
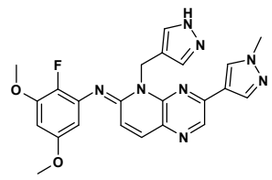
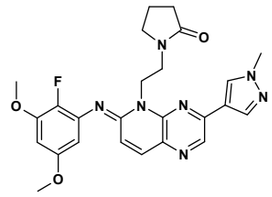
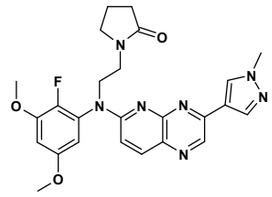
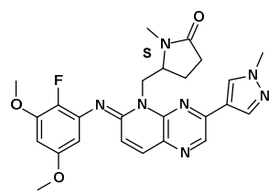
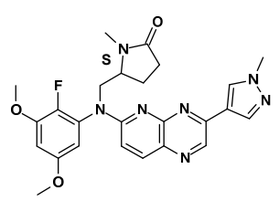
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
118			220		2.43	461	1
119			226		2.68	506	1
120			80, goma		2.45	506	1
121				239	2.13	442	1
122			80 goma		1.87	442	1
123				215	2.54	480	1

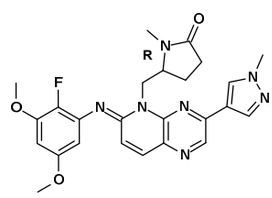
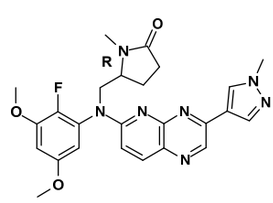
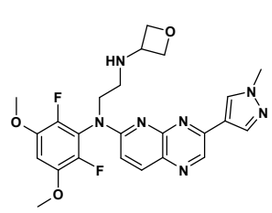
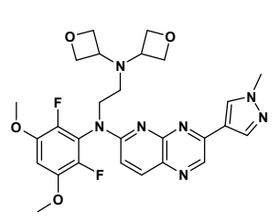
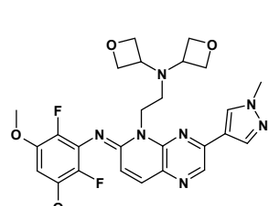
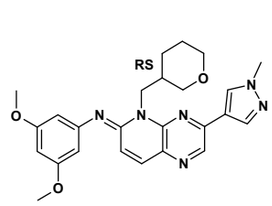
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
124				197	2.33	480	1
125				202		2.33	461	1
128				194		2.50	475	1
129				137		2.95	461	1
131				236		2.33	475	1
132				235		2.14	476	1

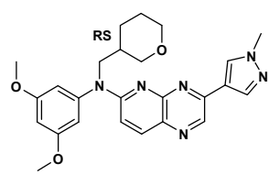
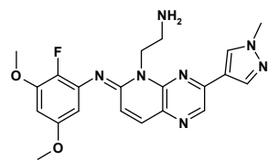
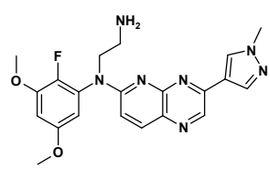
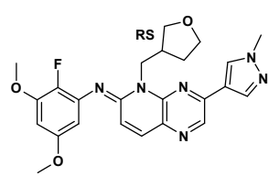
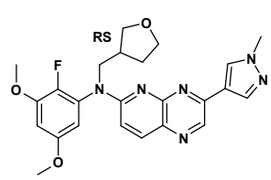
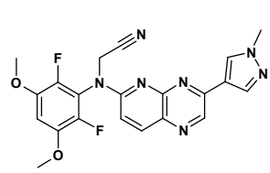
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
133			230		2.71	488	1
134			142		2.50	488	1
135			145	130	2.34	475	1
137			185–186		2.27	475	1
139			94		2.88	479	1
140			149 (goma)		1.90	463	1

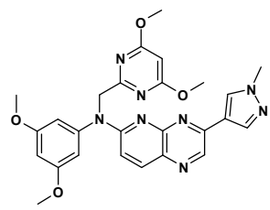
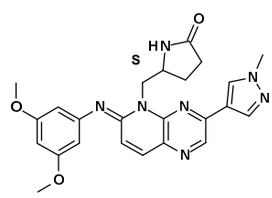
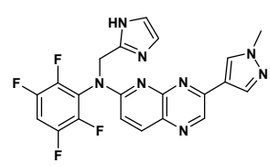
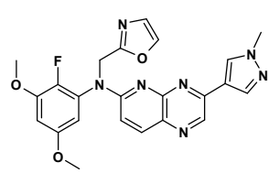
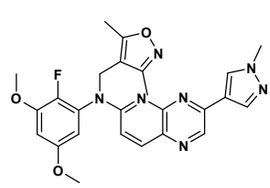
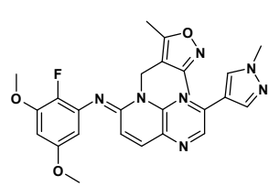
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
141				285	2.21	429	1
142			150 (goma)		2.53	433	1
143			174		2.75	451	1
144			213		2.48	451	1
145				221	2.20	505	1
146			143 (goma)		2.53	476	1

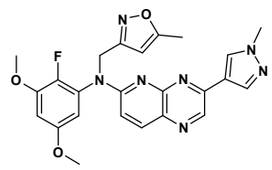
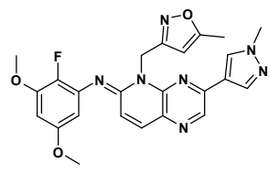
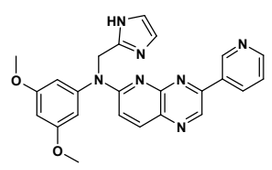
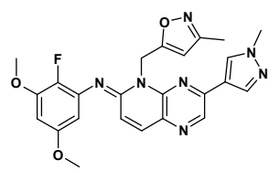
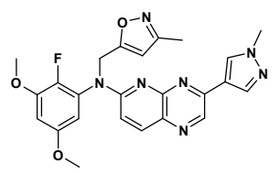
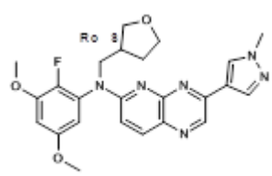
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
147			162 (goma)		2.78	476	1
148			190 (goma)		2.76	494	1
149			156 (goma)		2.48	494	1
150			200	202	2.63	474	1
151			106	113	2.41	474	1
152			252		2.82	439	1

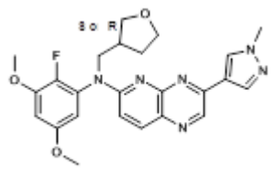
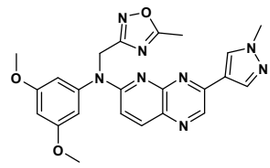
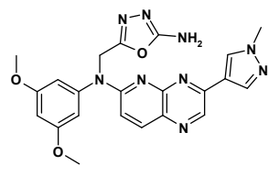
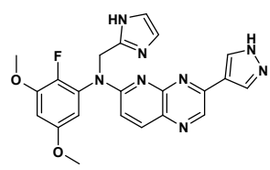
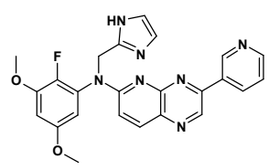
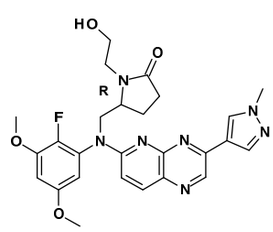
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
154			226		2.87	483	1
155			160		2.62	461	1
156			211	207	2.61	492	1
157			222	224	2.38	492	1
158				199	2.62	492	1
159			120		2.32	492	1

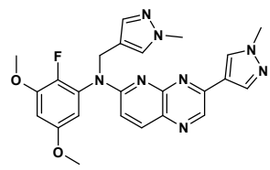
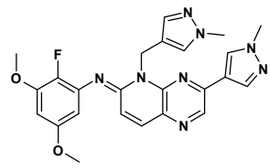
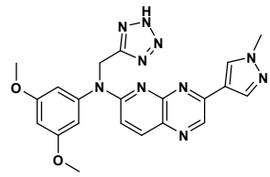
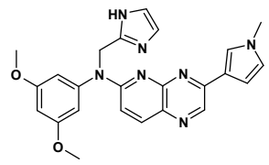
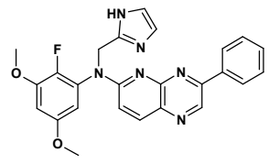
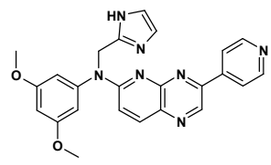
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
160				198	2.62	492	1
161			110		2.32	492	1
162				183	2.26	498	1
163				182	2.39	554	1
164				218	2.66	554	1
165			155		3.11	461	1

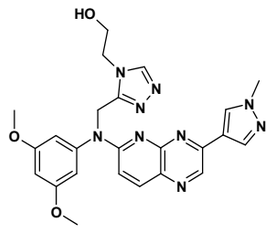
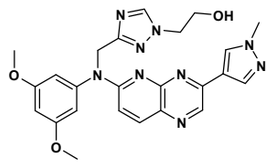
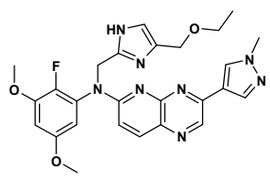
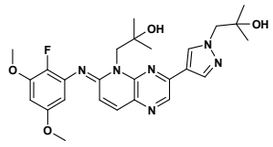
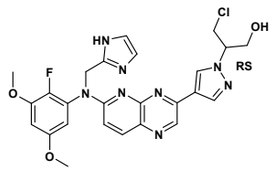
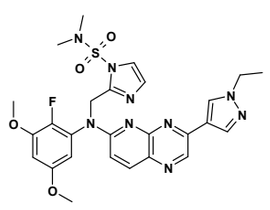
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
166			158		2.79	461	1
167				169	2.19	424	1
168				170	2.08	424	1
169			80 (goma)		2.91	465	1
170			80 (goma)		2.61	465	1
173			250		2.47	438	1

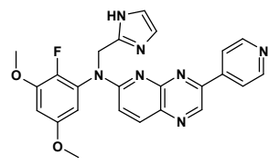
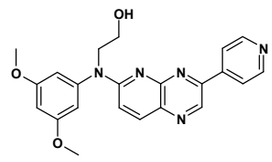
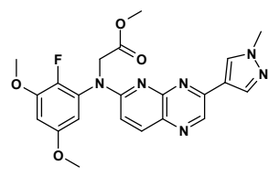
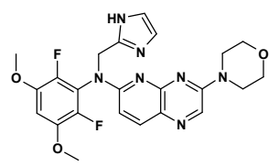
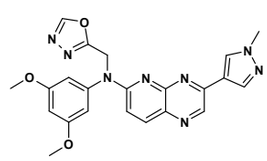
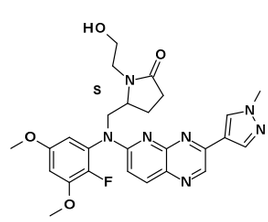
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
174				148	2.93	515	1
248			216		2.53	460	1
175			210–215		2.33	455	1
177				193	2.51	462	1
178				185	2.65	490	1
179			262		2.98	490	1

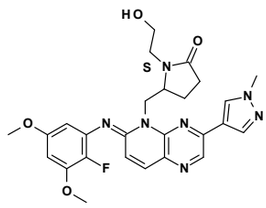
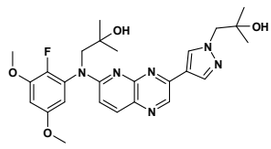
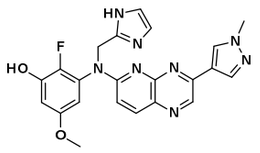
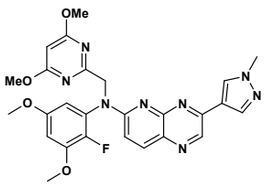
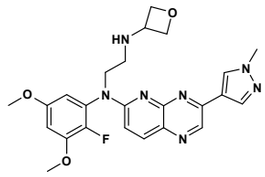
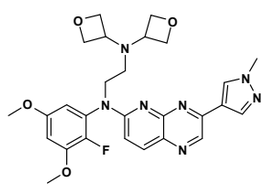
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
180				182	2.68	476	1
181				190	2.94	476	1
182				250	2.36	440	1
184				180	2.92	476	1
185				207	2.64	476	1
171				172	2.62	465	1

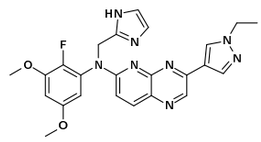
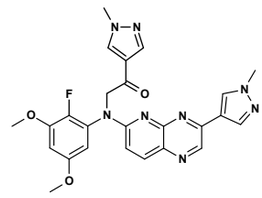
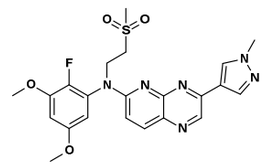
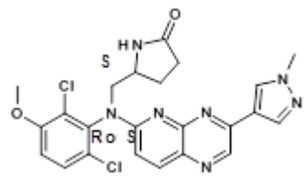
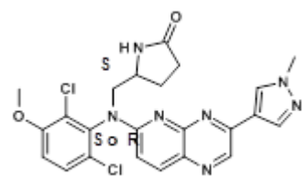
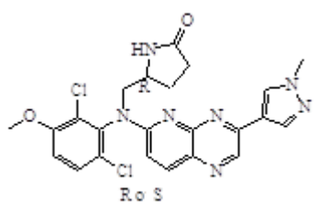
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
172			170		2.62	465	1
186			177		2.62	459	1
188			246		2.23	460	1
190			160, goma		2.19	447	1
190a				245	2.33	458	1
194			102 goma		2.24	522	1

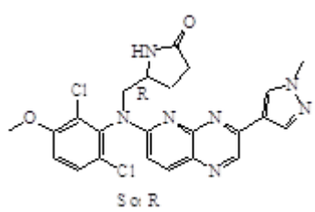
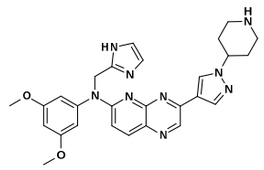
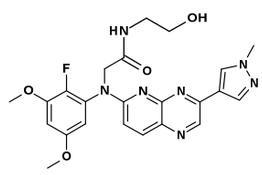
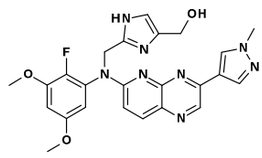
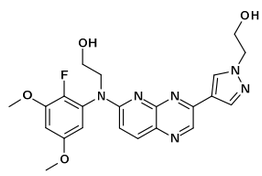
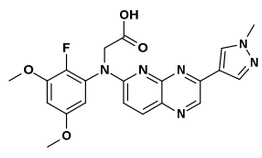
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
195				197	2.44	475	1
196				162		2.78	475	1
197				249	1.92	445	1
198				232	2.60	442	1
200				236	2.81	457	1
202					2.36	440	1

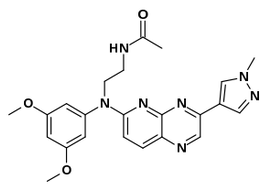
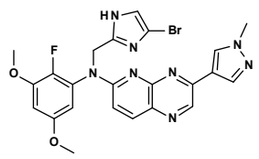
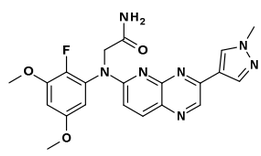
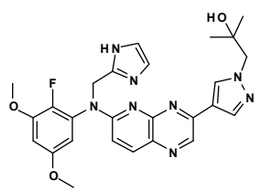
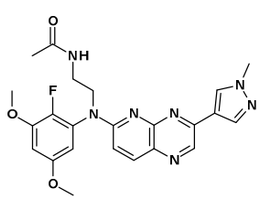
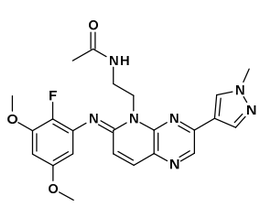
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
204					2.25	488	1
205					2.22	488	1
206			104, goma		2.42	519	1
207			154		2.77	511	1
209			140, goma		2.38	539	1
224							

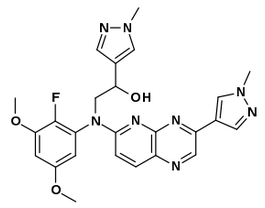
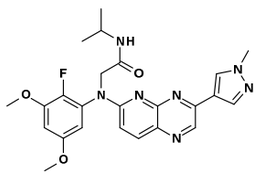
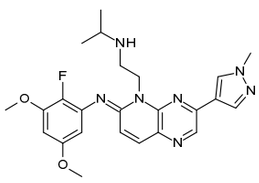
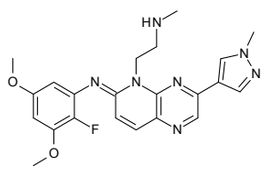
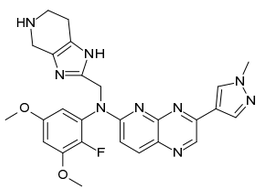
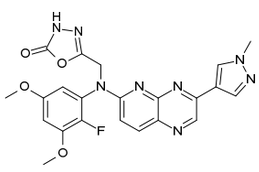
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
211				252	2.34	458	1
213				203	2.46	404	1
214			98, goma		2.60	453	1
215				222	2.31	484	1
217			240		2.4	445	1
218			130		2.24	522	1

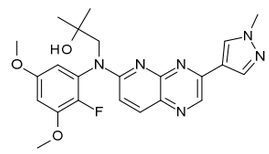
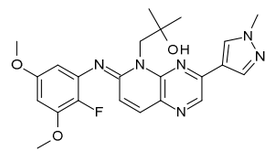
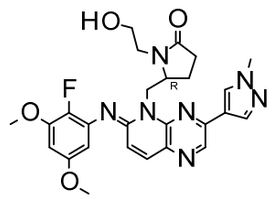
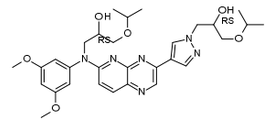
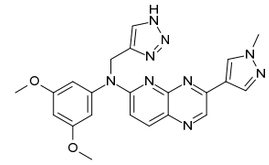
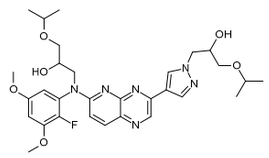
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
219			112		2.47	522	1
208			124	108.123	2.59	511	1
96			192		2.05	447	1
220				153	2.9	533	1
221				151	2.3	480	1
222			–	–	3.01	536	2

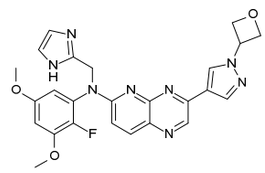
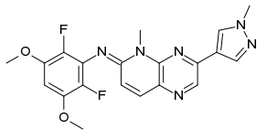
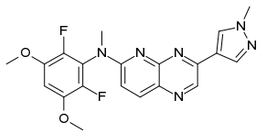
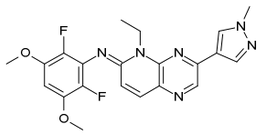
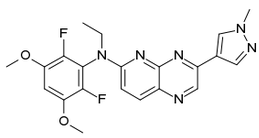
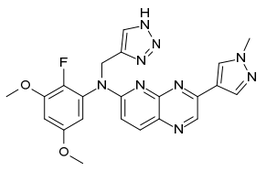
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
223			124, goma		3.01	475	2
225			220		2.43	503	1
226				245	3.02	487	2
90			160		2.41	498	1
91			176		2.41	498	1
93			160		2.41	498	1

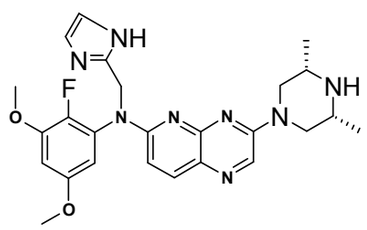
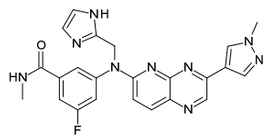
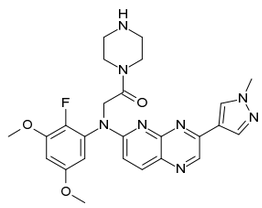
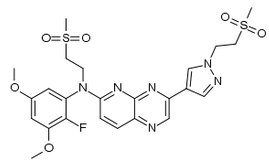
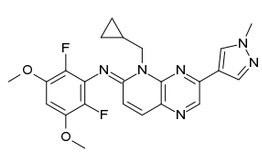
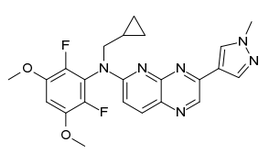
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
94			176 goma		2.41	498	1
227				236	2.74	512	2
230			258		2.77	482	2
232			147, goma		2.11	491	1
233			194		2.17	455	1
231			>260		2.43	439	2

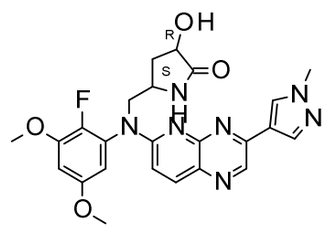
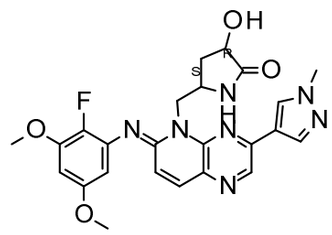
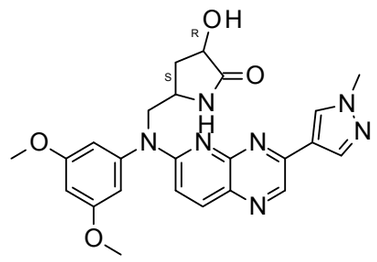
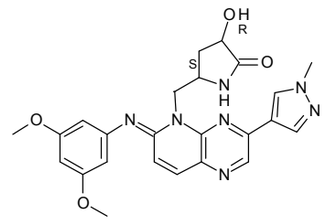
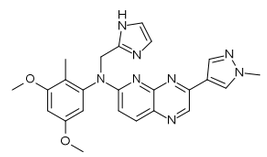
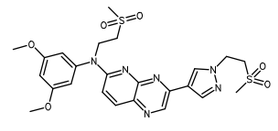
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
235				193	2.29	448	1
238				128		2.58	539	1
239				145		2.15	438	1
240				180		2.27	519	1
242				131		2.26	466	1
243				195		2.47	466	1

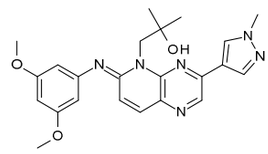
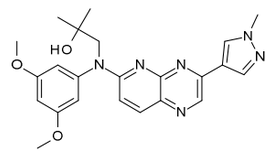
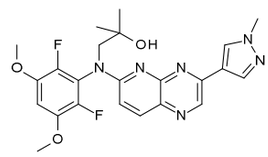
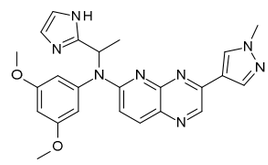
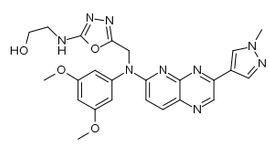
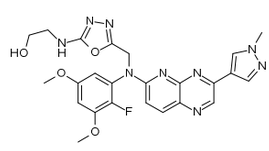
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
244			101, goma		2.26	505	1
249			208		2.46	480	1
37			172		2.43	466	1
38			140		2.27	438	1
104			60 goma		2.01	516	1
284			252		2.29	479	1

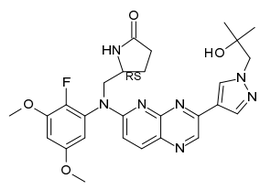
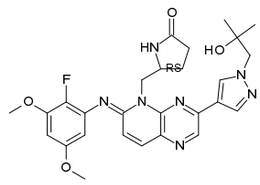
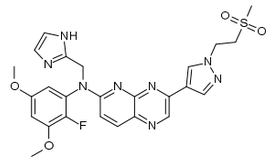
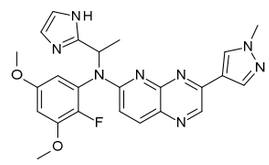
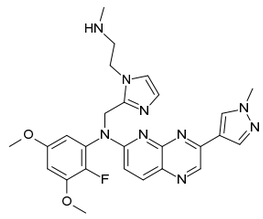
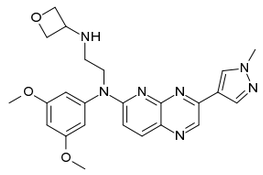
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
245				200	2.57	453	1
246			114–115		2.78	453	1
247			108 goma		2.43	522	1
250			96 goma		2.85	581	1
251			247		2.33	444	1
252			60 goma		2.79	599	1

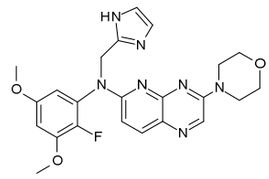
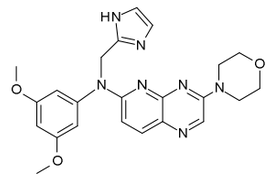
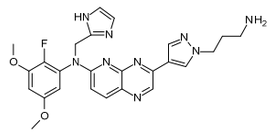
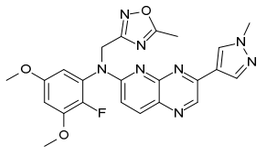
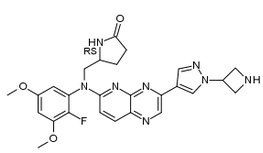
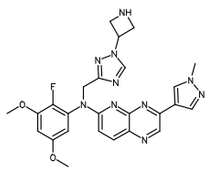
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
253				235	2.26	503	1
255			199		2.8	413	1
254			210		2.54	413	1
257			205		2.99	427	1
256			207		2.67	427	1
258			>260		2.29	462	1

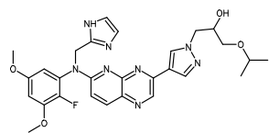
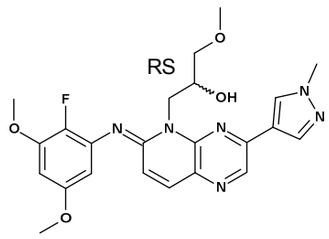
Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
259			154		2.08	493	1
261			180		1.97	458	1
262			100		2.03	507	1
266			180		2.36	579	1
267			195		3.16	453	1
268			212		2.83	453	1

Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
269			160 goma		2.14	494	1
270				216	2.31	494	1
271			160 goma		2.16	476	1
272			135 goma		2.33	476	1
273				133	2.41	457	1
275			172		2.39	561	1

Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
277			174		2.82	435	1
276				217	2.65	435	1
278				234	2.52	471	1
280				238	2.32	457	1
282			104 goma		2.15	504	1
283			162	145	2.12	522	1

Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
285			114 goma		2.28	536	1
286			110 goma		2.48	536	1
264			126 goma		2.22	553	1
287				213	2.3	475	1
289			92 goma		2.02	518	1
290			66 goma		2.3	462	1

Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
291				190	2.28	466	1
293			162		2.31	448	1
295				171	1.98	504	1
297			170 goma		2.53	477	1
299			133–134 goma		2.05	519	1
301			126				1

Compuesto Nº	Estructura del compuesto.	Método	PF (°C) Kofler	PF (°C) DSC	HPLC Ta (min)	MS M+ (H^+)	Método LC/ GC/ MS
302			goma 92		2.41	563	1
60			114		2.68	469	1

Parte analítica

LC/GC/NMR

Los datos de LC/GC informados en la Tabla A1 se determinaron de la siguiente manera.

<u>Procedimiento general A</u>

La medición de LC se llevó a cabo usando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) 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.

<u>Método 1</u>

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo UPLC en fase

inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido en puente de etilsiloxano/sílice) C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% de 7 mM de acetato de amonio / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) se emplearon para correr la condición de gradiente del 84.2% de A y 15.8% de B (mantenido durante 0.49 minutos) al 10.5% de A y 89.5% de B en 2.18 minutos, mantenido durante 1.94 min y nuevamente a las condiciones iniciales en 0.73 min, mantenido durante 0.73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono era de 20 V para modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masa se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando una demora entre barridos de 0.1 segundos.

Procedimiento general B

La medición de LC se llevó a cabo usando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) clase H (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector con disposición 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 al 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 el SQD2 (espectrómetro de masa cuadripolar simple de Waters). Se usó nitrógeno como el gas de nebulización. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters–Micromass MassLinx–Openlinx.

Método 2

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido en puente de etilsiloxano/sílice) C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de 7 mM de acetato de amonio / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para correr una condición de gradiente del 84.2% de A y 15.8% de B (mantenido durante

0.49 minutos) a 10.5% de A y 89.5% de B en 2.18 minutos, mantenido durante 1.94 min y nuevamente las condiciones iniciales en 0.73 min, mantenidas durante 0.73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono era de 20 V para modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masa se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0.15 segundos usando una demora entre barridos de 0.05 segundos.

DSC:

Para una cantidad de compuestos informados en la Tabla A1, se determinaron los puntos de fusión (p. f.) con un sistema DSC1 Star^{e} (Mettler–Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima era de 350°C. Los valores son valores pico.

OR:

Se midió la rotación óptica (OR, por sus siglas en inglés) con un polarímetro 341 Perkin Elmer.

La luz polarizada se pasó a través de una muestra con una longitud de ruta de 1 decímetro y la concentración de una muestra de 0.250 a 0.500 gramos per 100 mililitros.

$[\alpha]\ d^{T}$: (rotación roja x 100) / (1.000 dm x concentración).

^{d} es línea D de sodio (nanómetro 589).

T es temperatura (°C)

- Co. 33: $[\alpha]_d$: –10.78 ° (c 0.306 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 34 : $[\alpha]_d$: +8.86 ° (c 0.271 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 52 $[\alpha]_d$: +48.03 ° (589 nm, c 0.279 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 53: $[\alpha]_d$: –18.15 ° (589 nm, c 0.336 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 49: $[\alpha]_d$: –117.78 ° (589 nm, c 0.343 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 48: $[\alpha]_d$: –27.31 ° (589 nm, c 0.3735 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 47: $[\alpha]_d$: +82.72 ° (589 nm, c 0.272 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 46: $[\alpha]_d$: –46.92 ° (589 nm, c 0.3325 % p/v, DMF, 20°C)
- Co,45: $[\alpha]_d$: +16.12 ° (589 nm, c 0.3785 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 192: $[\alpha_]d$: +26.85 ° (589 nm, c 0.406 % p/v, DMF, 20°C)

- Co. 193: $[\alpha]_d$: –84.89 ° (589 nm, c 0.2945 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 59: $[\alpha]_d$: precisión baja
- Co. 58: $[\alpha]_d$: precisión baja
- Co. 54: $[\alpha]_d$: +108.08 ° (589 nm, c 0.198 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 62: $[\alpha]_d$: –31.87 ° (589 nm, c 0.251 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 63: $[\alpha]_d$: +31 ° (589 nm, c 0.2645 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 78: $[\alpha]_d$: precisión baja
- Co. 79: $[\alpha]_d$: precisión baja
- Co. 87: $[\alpha]_d$: +67.18 ° (589 nm, c 0.262 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 88: $[\alpha]_d$: –23.68 ° (589 nm, c 0.228 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 89: $[\alpha]_d$: +67.88 ° (589 nm, c 0.33 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 92: $[\alpha]_d$: –68.09 ° (589 nm, c 0.3525 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 97: $[\alpha]_d$: +18.15 ° (589 nm, c 0.303 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 123: $[\alpha]_d$: –30.89 ° (589 nm, c 0.3075 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 124 $[\alpha]_d$: +23.82 ° (589 nm, c 0.319 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 158: $[\alpha]_d$: +23.58 ° (589 nm, c 0.335 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 159 $[\alpha]_d$: –158.03 ° (589 nm, c 0.274 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 160: $[\alpha]_d$: –24.04 ° (589 nm, c 0.312 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 161: $[\alpha]_d$: +147.79 ° (589 nm, c 0.272 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 218: $[\alpha]_d$: –137.19 ° (589 nm, c 0.199 % p/v, DMF, 20°C
- Co. 90: $[\alpha]_d$: –20.09 ° (589 nm, c 0.3185 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 91: $[\alpha]_d$: –34.93 ° (589 nm, c 0.292 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 93: $[\alpha]_d$: +20.07 ° (589 nm, c 0.294 % p/v, DMF, 20°C)
- Co. 94: $[\alpha]_d$: +36.67 ° (589 nm, c 0.3 % p/v, DMF, 20°C)

Datos de NMR

Los experimentos de NMR de abajo se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance 500 y un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando bloqueo de deuterio interno y equipado con una cabeza de sonda de resonancia triple inversa (^1H, ^{13}C, ^{15}N TXI) para 500 MHz y con cabeza de sonda de resonancia doble inversa (^1H, ^{13}C, SEI) para 400 MHz.

Los desplazamientos químicos (δ) se informan como partes por millón (ppm).

Compuesto 3

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d6) δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.68 (br.s, 1H), 3.94–4.13 (m, 11H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

Compuesto 1

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d6) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (spt, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.77 (br.s, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

Compuesto 2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.53–6.92 (m, 3H), 4.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (spt, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.62 (br.s, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

Compuesto 23

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d6) δ 11.82 (br.s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.80 – 7.16 (m, 3H), 6.77 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 5.27 (br.s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Compuesto 24

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d6) δ 12.72 (br.s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H).

Compuesto 52

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.82 (br. S., 2H), 6.65 – 6.78 (m, 1H), 3.72 – 4.12 (m, 12H), 2.05 – 2.27 (m, 3H), 1.80 (br. S., 1H)

Compuesto 53

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 1.58, 10.09 Hz, 1H), 6.37 – 6.43 (m, 1H), 6.06 – 6.13 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 6.9, 12.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 6.9, 12.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 – 2.40 (m, 1H), 1.95 – 2.15 (m, 3H)

Compuesto 47

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.60 – 4.77 (m, 2H), 4.13 – 4.24 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 2.27 – 2.40 (m, 1H), 1.97 – 2.14 (m, 3H)

Compuesto 46

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 – 6.91 (m, 2H), 6.66 – 6.78 (m, 1H), 3.74 – 4.16 (m, 12H), 2.05 – 2.26 (m, 3H), 1.80 (br. S., 1H)

Compuesto 55

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.61 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.34 – 3.42 (m, 4H), 2.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.92 – 2.02 (m, 2H), 1.81 – 1.91 (m, 2H)

Compuesto 86

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 13.84 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (br. S., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.82 – 7.03 (m, 1H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.70 (br. S., 1H), 5.36 (br. S., 2H), 3.82 – 3.97 (m, 6H), 3.72 (s, 3H)

Compuesto 95

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 11.80 (br. S., 1H), 9.67 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.71 – 6.90 (m, 2H), 6.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.22 – 6.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)

Compuesto 111

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (br. S., 1H), 6.59 – 6.93 (m, 3H), 4.03 – 4.57 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)

Compuesto 221

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 6.6 Hz, 1H), 6.71 – 6.77 (m, 2H), 4.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (br. S., 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 – 3.91 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (br. S., 2H), 2.54 – 2.67 (m, 1H)

Compuesto 242

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.14 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.0, 6.8 Hz, 1H), 6.73 – 6.80 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 3.0, 5.2 Hz, 1H), 3.98 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37 – 3.47 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)

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 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 (Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas). 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} ($–logIC_{50}$).

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 (Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). 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 (Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). 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 (Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). 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 de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm), y los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). 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} ($-\log IC_{50}$).

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

En una placa de 384 pocillos 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, Resazurina 0.15 mM y tampón fosfato 100 mM) a las pocillos, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5%, antes de medirse las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa, 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 contra-detección 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 pocillos 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, Resazurina 0.15 mM y tampón fosfato 100 mM) a las pocillos, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5%, antes de medirse las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa, 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 contra-detección 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 pocillos 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, Resazurina 0.15 mM y tampón fosfato 100 mM) a las pocillos, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5%, antes de medirse las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa, 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 contra-detección sistemática se llevó a cabo el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murino

<u>Ba/F3–Flt3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)</u>

En una placa de 384 pocillos 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, Resazurina 0.15 mM y tampón fosfato 100 mM) a las pocillos, se incubó durante 4 horas a 37°C y bajo CO_2 al 5%, antes de medirse las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa, 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 contra-detección sistemática se llevó a cabo el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murino.

Ba/F3–FGFR4 (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 cavidades, se rociaron 100 nl de la dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 50 µl de medio de cultivo celular (RPMI–1640 libre de rojo fenol, 10% de FBS, 2 mM de L–glutamina y 50 µg/ml de gentamicina) con 20000 células por cavidad de células transfectadas de Ba/F3–FGFR4. Las células se colocaron en una incubadora a 37°C y 5% de CO_2. Después de 24 horas, se añadieron 10 µl de solución de Alamar Blue (0.5 mM de K3Fe(CN)6, 0.5 mM de K4Fe(CN)6, 0.15 mM de resazurina y 100 mM de tampón fosfato) a las cavidades, se incubó durante 4 horas a 37°C y 5% de CO_2 antes de medir las RFU (unidades de fluorescencia relativas) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto de inhibición de las diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor IC_{50} (M) y pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

En la Tabla A2 se proveen datos correspondientes a los compuestos de la invención utilizados en los ensayos arriba descritos.

Tabla A2 (si los datos se generaron varias veces para un compuesto o se ensayaron diferentes lotes, se informan los valores promedio)

Compuesto Nº	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR2 (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)	BAF3–FGFR4
	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}	pIC_{50}

20	26	11	25	10	5	16	9	7		Compuesto Nº
7.6	7.3	7.3	8.1	7.8	8.8	8.0	8.25	8.5	pIC_{50}	FGFR1
6.9	7.2	7.3	7.85	7.45	8.4	7.8	7.9	8.4	pIC_{50}	FGFR2
8.8	7.4	8.15	8.6	7.2	8.8	7.6	7.8	8.8	pIC_{50}	FGFR3
8.4	7.2	7.7	8.45	7.0	8.2	7.6	7.6	8.2	pIC_{50}	FGFR4
6.5	6.3	6.4	7.1	7.5	7.1	7.0	7.3	6.7	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.35	6.8	7.4	8.8	8.1	8.7	8.0	7.4	7.0	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	5.2	<5	5.2	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.15	~5.55	7.2	8.5	7.85	8.3	7.8	~7.2	7.1	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.53	<5	6.3	6.7	6.2	6.35	6.2	5.95	5.1	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5			<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
5.23	<5			5.12	5.66	5.18	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
<5	<5			<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.63	<5	~7.02	~8.23	7.57	~8.21	7.7	6.79	6.53	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

19	2	1	21	18	8	12	6	17		Compuesto Nº
9.4	8.7	8.3	8.7	8.7	8.9	8.8	9.0	9.6	pIC_{50}	FGFR1
8.9	8.3	7.6	8.4	8.4	8.2	8.4	8.3	8.9	pIC_{50}	FGFR2
9.5	8.5	8.3	9.1	9.0	8.7	8.6	8.5	9.4	pIC_{50}	FGFR3
9.4	8.1	7.6	8.3	8.5	8.5	7.9	8.3	9.3	pIC_{50}	FGFR4
8.3	7.1	6.6	7.2	7.3	6.9	7.4	7.3	8.4	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.0	8.3	8.5	7.3	7.4	7.6	7.3	8.0	8.7	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.0	8.0	8.1	7.3	7.3	7.6	7.1	7.6	8.6	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.4	6.2	5.6	5.6	5.5	5.3	5.5	5.7	6.8	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
	7.64	~7.06	6.69	~6.64	6.66	6.26			pIC_{50}	BAF3–FGFR4

23	24– sal fumarato	24– sal DL–tartrato	24– sal sulfato	24– sal fosfato	ácido clorhídric	24	3	4		Compuesto Nº
9.13	9.20	9.45	9.26	9.15	9.11	9.26	8.87	8.9	pIC_{50}	FGFR1
8.84	8.90	8.88	8.89	8.91	8.85	8.95	8.51	8.4	pIC_{50}	FGFR2
8.97	9.07	9.13	~9.04	9.08	8.99	9.22	8.59	8.5	pIC_{50}	FGFR3
9.00	8.92	8.95	9.12	8.99	8.92	9.13	8.19	8.1	pIC_{50}	FGFR4
8.15	7.93	7.93	7.88	7.84	8.14	7.97	7.66	7.2	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.85	8.46	8.47	8.29	8.42	8.16	8.46	8.38	7.3	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~8.40	~8.61	8.21	~8.15	7.74	7.96	8.20	~8.04	6.9	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.74	6.38	6.30	6.15	6.05	5.92	6.22	6.48	5.4	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5		pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
8.02	7.85	7.62	7.57	7.47	7.77	7.77	7.37		pIC_{50}	BAF3–FGFR4

31	30	29	27	23– sal lactato	23– sal fumarato	23– sal sulfato	23– sal fosfato	ácido clorhídric		Compuesto Nº
9.35	8.82	9.17	7.72	9.30	9.32	9.23	9.33	9.36	pIC_{50}	FGFR1
8.67	8.33	8.68	8.18	8.86	8.82	8.68	8.72	8.85	pIC_{50}	FGFR2
9.05	8.66	9.04	8.41	9.02	~9.05	8.95	8.96	9.11	pIC_{50}	FGFR3
9.03	8.58	8.82	7.95	8.96	9.10	8.90	9.01	9.07	pIC_{50}	FGFR4
7.93	7.19	7.77	6.30	8.18	8.29	8.10	8.10	8.17	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.10	7.88	7.71	6.14	8.29	8.85	8.94	8.83	8.81	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.05	7.80	~7.57	~6.54	~8.14	~8.67	~8.64	~8.64	~8.58	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.05	5.69	5.77	<5	6.83	6.67	6.51	7.03	6.68	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
<5	<5	<5	<5						pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5						pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.55	7.35	7.18	6.09	8.13	7.94	7.88	8.15	7.98	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

42	41	40	39	38	37	36	34	33		Compuesto Nº
8.86	9.44	9.14	8.66	8.61	8.79	8.81	8.45	9.06	pIC_{50}	FGFR1
8.69	8.88	8.83	8.27	8.34	8.35	8.40	8.34	8.69	pIC_{50}	FGFR2
8.67	9.23	9.19	8.40	8.31	8.06	8.77	8.87	9.15	pIC_{50}	FGFR3
8.52	9.12	8.74	7.96	7.75	7.81	8.83	8.15	8.85	pIC_{50}	FGFR4
8.05	8.27	7.76	7.33	7.13	7.34	7.56	6.48	7.12	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.57	7.99	7.80	7.97	6.92	7.78	7.72	7.18	7.60	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~8.3	8.08	7.84	~7.61	6.27	~7.65	~7.57	6.97	~7.64	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.89	6.70	6.00	~6.19	5.13	6.11	5.67	<5	5.26	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
			<5	<5	<5	<5			pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
			<5	<5	<5	<5			pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.35	7.47	7.04	6.73	5.74	6.78	7.30	6.64	~7.03	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

51	49	48	47	46	45	192	193	44		Compuesto Nº
9.23	8.49	8.90	9.18	8.74	8.83	8.94	9.26	6.31	pIC_{50}	FGFR1
8.89	8.71	8.49	8.85	8.61	8.72	8.60	9.10	6.66	pIC_{50}	FGFR2
9.30	8.79	8.77	~9.03	8.82	8.87	8.81	9.38	~6.1	pIC_{50}	FGFR3
9.28	8.20	8.66	8.84	8.41	8.40	8.68	9.02	5.55	pIC_{50}	FGFR4
8.11	7.22	7.61	7.90	7.38	7.87	7.86	8.14	<6	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.48	6.78	8.00	7.86	7.33	7.14	7.73	8.01	5.12	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~8.03	~6.85	~7.94	~7.76	7.42	7.07	7.78	~8.06	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.93	5.16	6.03	6.28	5.35	~5.96	6.11	6.28	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.77	6.24	6.89	6.70	6.76	6.59	7.01	7.00	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

61	59	58	56	55	54	52	53	50		Compuesto Nº
8.65	~8.75	8.87	9.05	9.22	8.17	8.59	8.92	8.76	pIC_{50}	FGFR1
8.38	8.74	8.71	8.55	8.90	8.31	8.57	8.79	8.41	pIC_{50}	FGFR2
8.40	8.91	8.90	8.56	9.31	8.52	8.71	8.96	8.44	pIC_{50}	FGFR3
8.39	8.66	8.67	8.64	9.35	7.76	8.32	8.48	8.49	pIC_{50}	FGFR4
7.78	7.60	7.46	8.11	8.55	7.18	7.60	7.91	7.66	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.56	7.60	7.51	7.53	8.12	6.64	7.10	7.47	8.10	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	5.11	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.87	7.71	7.43	7.87	8.19	6.83	7.10	7.54	~8.11	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.29	5.73	5.97	6.60	7.13	5.39	5.56	5.99	6.23	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.56	7.19	7.09	7.41	7.71	6.05	6.55	6.85	7.66	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

75	73	72	71	70	69	67	68	65		Compuesto Nº
8.67	8.62	8.73	8.97	7.40	8.52	9.09	9.24	7.41	pIC_{50}	FGFR1
8.58	8.55	8.70	8.81	7.63	8.37	8.75	8.80	~7.95	pIC_{50}	FGFR2
8.71	8.55	8.92	9.11	7.41	8.19	8.92	8.79	7.46	pIC_{50}	FGFR3
8.65	7.82	8.90	8.79	7.03	7.41	8.56	8.70	~6.45	pIC_{50}	FGFR4
7.63	7.20	7.88	7.72	6.27	6.38	7.84	7.80	6.72	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.76	7.59	7.21	7.49	5.75	7.06	8.20	7.86	5.97	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.75	7.46	~7.64	7.71	6.31	6.76	7.83	7.70	6.04	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.16	5.55	5.83	6.03	<5	5.13	6.59	6.07	5.06	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.33	6.50	7.06	7.14	5.69	6.11	7.37	7.14	5.21	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

84	62	63	76	81	82	80	64	77		Compuesto Nº
6.65	8.39	8.43	6.52	8.23	7.93	8.87	9.11	8.57	pIC_{50}	FGFR1
6.90	8.11	8.21	6.33	8.04	7.97	8.58	8.79	8.50	pIC_{50}	FGFR2
6.44	8.26	8.20	6.98	8.09	7.85	8.74	9.08	8.75	pIC_{50}	FGFR3
5.45	8.48	8.22	6.67	7.15	6.74	8.81	9.00	8.52	pIC_{50}	FGFR4
<6	7.49	7.80	<6	6.71	6.31	7.99	8.13	7.54	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
5.15	8.06	7.90	5.55	7.04	6.67	7.76	8.40	7.37	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~5.11	8.10	7.97	5.64	6.67	~6.61	8.08	8.12	7.38	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
<5	6.21	6.58	<5	5.36	<5	5.79	6.31	5.33	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
<5	7.92	7.49	5.20	5.76	5.43	7.36	7.52	6.46	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

95	92	89	87	79	78	86	85	83		Compuesto Nº
9.38	7.21	7.03	8.39	8.63	8.62	8.90	8.99	7.12	pIC_{50}	FGFR1
9.02	7.52	7.15	8.22	8.53	8.56	8.85	8.69	7.31	pIC_{50}	FGFR2
9.35	7.33	7.01	8.34	8.78	8.63	9.00	8.67	6.98	pIC_{50}	FGFR3
9.27	6.25	~5.95	7.41	8.70	8.60	8.95	8.65	6.03	pIC_{50}	FGFR4
8.56	6.51	6.47	6.93	7.59	7.82	8.12	8.17	<6	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.83	<5	5.18	6.84	7.58	7.59	7.74	8.28	5.36	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
5.13	<5	<5	<5.04	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~8.46	~5.61	5.14	~6.93	7.63	7.70	~7.90	8.14	~5.66	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5.03	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.85	<5	<5	5.45	5.73	6.13	6.24	6.43	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
8.03	<5	<5	5.89	7.28	7.03	7.33	7.66	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

111	109	106	104	103	100	98	97	88		Compuesto Nº
8.94	8.94	8.73	8.59	9.47	8.89	~8.41	8.28	7.89	pIC_{50}	FGFR1
8.70	8.64	8.67	8.49	9.13	8.67	8.36	8.18	8.04	pIC_{50}	FGFR2
9.00	8.84	8.83	8.51	9.38	8.89	8.57	8.33	8.17	pIC_{50}	FGFR3
8.80	8.57	8.33	8.46	9.13	8.89	8.11	7.58	7.37	pIC_{50}	FGFR4
7.51	7.70	7.60	7.58	8.27	8.09	7.78	7.02	6.99	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.79	7.85	7.86	6.70	8.31	8.02	7.72	6.80	6.68	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5.07	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.58	~7.65	~7.12	~6.01	~8.00	7.56	7.65	~6.83	6.57	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.61	~6.01	5.59	5.10	6.40	5.41	6.19	5.35	5.14	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.27	~7.05	~6.65	5.74	~7.43	6.99	6.56	5.95	5.65	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

122	121	120	119	118	115	114	113	112		Compuesto Nº
8.55	8.79	8.38	8.85	9.12	9.15	9.03	8.70	8.90	pIC_{50}	FGFR1
8.48	8.59	8.52	8.73	8.88	8.80	8.79	8.66	8.78	pIC_{50}	FGFR2
8.60	9.00	8.73	9.15	9.23	9.07	9.14	8.86	9.11	pIC_{50}	FGFR3
8.02	8.53	8.49	9.00	9.11	9.03	9.05	8.48	8.69	pIC_{50}	FGFR4
7.30	7.57	7.72	8.21	8.19	8.23	8.31	7.29	7.77	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
6.74	7.38	7.27	~7.92	8.00	~8.17	7.63	7.19	7.23	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5.4	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
6.09	6.88	7.16	~8.07	~8.04	7.82	~7.66	6.72	~7.27	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5.4	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
<5	5.25	6.10	~6.52	6.60	6.58	~7.05	5.33	5.65	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5.4	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
5.67	6.08	6.84	7.28	~7.56	~7.59	7.14	6.63	6.67	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

134	133	132	131	129	128	125	124	123		Compuesto Nº
8.06	9.00	8.25	8.67	8.46	8.88	9.07	8.51	8.87	pIC_{50}	FGFR1
8.51	8.91	8.52	8.58	8.62	8.81	9.10	8.56	8.90	pIC_{50}	FGFR2
8.42	9.14	8.37	8.53	8.57	8.98	9.14	8.81	9.13	pIC_{50}	FGFR3
7.93	8.80	7.76	8.13	8.11	8.89	8.80	8.37	8.56	pIC_{50}	FGFR4
7.45	8.23	7.37	7.72	7.23	8.10	8.06	7.22	7.66	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
6.43	7.30	6.62	7.62	~7.15	8.10	7.61	~7.16	7.21	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~6.64	~7.58	~6.64	7.25	~7.15	8.03	~7.57	~7.16	7.16	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.20	6.39	5.38	5.50	5.33	6.34	6.21	5.49	5.53	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
5.99	6.73	~6.13	6.62	6.36	7.12	~7.15	~6.64	6.62	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

145	144	143	142	141	140	139	137	135		Compuesto Nº
8.49	8.41	8.90	7.79	9.22	7.93	8.50	8.83	8.93	pIC_{50}	FGFR1
8.42	8.55	8.82	8.10	9.03	8.35	8.48	8.69	8.75	pIC_{50}	FGFR2
8.33	8.76	9.12	8.24	9.34	8.25	8.56	8.80	8.83	pIC_{50}	FGFR3
7.98	8.28	8.99	7.52	9.22	7.93	8.38	8.77	8.90	pIC_{50}	FGFR4
7.59	7.64	8.30	7.13	7.92	7.25	7.54	7.95	8.06	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.26	6.44	5.48	5.49	8.27	<5	7.40	~8.11	8.82	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.04	6.33	5.42	5.30	~8.13	<5	7.38	7.64	8.25	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.63	5.19	<5	<5	5.87	<5	5.33	6.19	6.64	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
6.61	6.13	5.29	5.10	7.40	<5	6.61	7.23	8.05	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

155	154	152	151	150	149	148	147	146		Compuesto Nº
9.26	9.18	8.97	7.41	8.42	8.61	8.77	8.82	8.17	pIC_{50}	FGFR1
8.92	8.98	8.83	7.82	8.60	8.51	8.72	8.69	8.33	pIC_{50}	FGFR2
9.39	9.17	8.94	7.97	8.45	8.58	8.90	8.79	8.31	pIC_{50}	FGFR3
9.49	9.11	8.85	7.04	7.83	8.29	8.79	8.49	7.75	pIC_{50}	FGFR4
8.61	8.79	7.82	6.90	7.51	7.81	8.30	8.25	7.38	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.13	7.71	7.96	5.56	6.80	7.45	7.58	7.28	6.87	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.07	7.59	8.08	5.72	~7.06	~7.66	7.21	7.23	~7.14	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.88	6.43	5.56	<5	5.34	5.89	6.26	6.17	5.28	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
8.09	~7.6	7.46	5.49	6.18	7.12	7.21	6.85	~6.58	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

164	163	162	161	160	159	158	157	156		Compuesto Nº
8.99	9.01	8.93	7.70	8.93	8.07	8.76	7.98	8.53	pIC_{50}	FGFR1
8.74	8.72	8.66	8.00	8.74	8.18	8.73	8.20	8.57	pIC_{50}	FGFR2
9.03	8.58	8.85	8.16	8.97	8.23	8.89	8.25	8.72	pIC_{50}	FGFR3
9.01	8.49	8.59	7.43	~8.47	7.69	8.60	7.58	8.16	pIC_{50}	FGFR4
8.47	8.07	8.05	6.90	8.14	7.08	8.18	7.33	7.53	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.01	7.82	7.88	6.26	7.58	6.65	7.18	6.17	7.17	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.89	7.34	7.95	6.08	7.20	6.30	7.20	~6.66	7.27	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.86	6.21	6.61	<5	5.89	5.17	6.16	5.30	5.52	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
~7.66	7.32	~7.56	5.78	6.99	6.20	6.78	6.08	6.68	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

248	174	173	170	169	168	167	166	165		Compuesto Nº
8.29	~7.4	~9.01	8.63	~9.03	8.77	8.73	8.25	8.94	pIC_{50}	FGFR1
8.44	8.16	8.96	8.67	8.79	8.69	8.66	8.50	8.62	pIC_{50}	FGFR2
8.74	7.44	9.36	8.66	8.99	8.50	8.68	8.58	8.95	pIC_{50}	FGFR3
8.09	7.11	9.14	8.31	9.01	8.34	8.38	8.03	8.69	pIC_{50}	FGFR4
7.70	7.05	8.05	7.87	8.37	7.80	7.79	7.26	8.20	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
6.70	5.68	8.00	6.92	7.68	7.48	6.74	6.72	7.38	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
6.67	5.57	~8.04	6.78	7.44	6.76	6.72	6.65	7.32	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.76	<5	5.78	5.56	6.40	5.57	5.63	5.07	6.30	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
6.25	5.45	7.61	6.49	7.20	6.72	6.31	6.24	7.13	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

185	184	182	181	180	179	178	177	175		Compuesto Nº
9.07	9.01	8.77	8.82	8.96	8.53	7.95	8.75	8.39	pIC_{50}	FGFR1
8.82	8.66	8.69	8.66	8.79	8.59	8.13	8.79	8.72	pIC_{50}	FGFR2
9.04	8.87	8.94	8.81	8.97	8.90	8.45	8.97	8.70	pIC_{50}	FGFR3
9.01	8.93	8.63	8.98	8.78	8.46	7.71	8.61	8.32	pIC_{50}	FGFR4
7.75	8.32	7.19	8.17	8.02	7.91	7.21	7.98	6.66	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.59	~8.34	7.60	7.76	7.43	<5.52	6.20	7.22	6.87	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5.52	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.64	~8.15	~7.76	8.05	7.36	<5.52	6.29	7.10	6.86	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5.52	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.51	6.71	5.48	5.97	5.58	<5.52	<5	5.67	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5.52	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.39	8.03	7.17	7.55	7.10	<5.52	5.83	6.79	6.75	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

196	195	194	190[a]	190	188	186	172	171		Compuesto Nº
9.39	9.23	7.95	8.99	9.21	8.78	8.61	8.43	8.45	pIC_{50}	FGFR1
8.67	8.69	7.92	8.69	8.89	8.87	8.59	8.35	8.59	pIC_{50}	FGFR2
9.04	9.06	8.07	8.70	8.91	9.03	8.57	8.52	8.81	pIC_{50}	FGFR3
~9.05	9.06	7.35	8.53	8.95	8.79	7.92	~7.8	8.43	pIC_{50}	FGFR4
8.40	7.94	6.90	7.54	8.10	7.47	7.34	7.34	~7.84	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.95	8.08	6.30	7.94	8.19	6.78	7.03	6.54	7.10	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~8.66	8.09	6.16	7.72	~8.15	~7.15	~7.11	~7.06	7.28	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
7.41	5.79	5.18	5.82	6.46	5.63	5.20	5.35	5.63	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
~8.62	7.33	5.50	7.11	8.08	6.62	6.36	6.33	6.55	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

209	207	206	205	204	202	200	198	197		Compuesto Nº
9.11	9.09	8.86	8.41	7.95	8.95	9.27	9.51	7.65	pIC_{50}	FGFR1
8.62	8.60	8.38	8.29	7.96	8.76	8.77	8.97	7.95	pIC_{50}	FGFR2
8.88	8.93	8.60	7.84	7.82	8.79	8.84	9.19	7.84	pIC_{50}	FGFR3
8.95	8.50	8.53	7.32	7.22	8.55	8.83	9.18	7.46	pIC_{50}	FGFR4
8.12	8.08	7.56	7.41	6.52	7.21	~8.02	8.34	6.84	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.71	7.45	7.89	6.31	6.15	7.47	8.37	8.48	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.25	~7.57	~8.12	6.20	6.09	~7.67	~8.13	~8.15	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.57	6.11	5.84	5.45	<5	5.24	5.99	6.68	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.92	6.69	7.34	5.62	5.49	6.81	7.33	8.05	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

96	208	219	218	217	215	214	213	211		Compuesto Nº
9.13	8.44	9.09	8.49	8.10	9.13	8.62	8.37	9.00	pIC_{50}	FGFR1
8.80	8.28	8.65	8.26	8.23	8.68	8.59	8.25	~8.63	pIC_{50}	FGFR2
8.97	8.43	8.89	8.38	8.41	~8.90	8.62	8.42	8.82	pIC_{50}	FGFR3
8.75	7.73	8.72	8.41	7.63	8.67	7.95	7.60	8.64	pIC_{50}	FGFR4
7.94	7.11	8.10	7.37	6.79	7.28	6.84	6.61	7.44	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.08	6.84	7.77	7.51	6.59	8.25	7.08	6.57	8.08	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~8.09	~7.15	7.66	~7.64	~6.68	8.18	~7.18	~6.7	~8.11	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.89	5.57	6.38	5.64	5.18	5.91	5.31	5.01	5.82	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.16	6.16	6.78	6.99	6.03	7.54	6.52	6.15	7.29	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

93	91	90	226	225	223	222	221	220		Compuesto Nº
7.18	6.66	6.78	9.04	8.18	9.26	8.65	8.82	8.38	pIC_{50}	FGFR1
7.22	6.84	6.89	8.66	~8.15	8.80	8.28	8.51	8.16	pIC_{50}	FGFR2
7.11	6.86	6.90	8.95	8.11	8.91	8.41	9.05	8.03	pIC_{50}	FGFR3
6.10	<6	~6.04	8.52	7.44	8.89	7.81	8.18	7.53	pIC_{50}	FGFR4
<6	6.13	<6	7.58	6.70	8.15	7.39	~7.53	7.30	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
5.59	5.13	5.04	7.32	6.41	8.85	7.12	7.53	6.32	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~5.59	5.17	5.19	~7.54	6.29	~8.58	~7.19	~7.67	5.91	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
<5	<5	<5	5.92	5.17	6.81	5.68	6.11	5.22	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
5.02	<5	<5	6.60	5.96	7.95	6.55	6.98	5.83	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

235	284	231	233	232	230	229	227	94		Compuesto Nº
8.78	8.80	8.32	9.12	9.09	8.12	8.31	9.25	7.01	pIC_{50}	FGFR1
8.59	8.67	8.20	8.77	~8.56	8.13	8.25	8.84	7.31	pIC_{50}	FGFR2
8.92	8.98	8.40	9.11	8.89	8.10	8.39	9.05	7.09	pIC_{50}	FGFR3
8.69	8.26	7.75	8.54	8.73	7.37	7.65	8.74	6.17	pIC_{50}	FGFR4
7.10	7.20	6.70	7.59	7.65	6.44	6.74	7.92	<6	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
6.93	6.37	5.27	7.49	7.45	6.09	5.97	7.73	5.52	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~7.63	6.42	5.75	7.40	7.81	6.18	6.05	7.63	~5.56	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.62	<5	<5	5.90	5.83	5.04	<5	5.79	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
6.84	6.01	5.02	6.91	6.96	5.73	5.45	6.91	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

247	246	245	244	243	242	240	239	238		Compuesto Nº
9.22	9.22	8.44	8.23	9.01	8.93	9.04	8.27	9.32	pIC_{50}	FGFR1
8.63	8.82	8.35	8.30	8.79	8.53	8.59	8.10	8.67	pIC_{50}	FGFR2
8.88	9.10	8.48	8.39	8.88	8.73	8.74	8.28	8.93	pIC_{50}	FGFR3
8.74	8.68	7.80	7.79	8.71	8.65	8.72	7.45	8.95	pIC_{50}	FGFR4
7.92	8.12	7.22	6.89	7.82	7.55	7.81	6.83	7.95	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.51	7.25	6.86	6.76	7.85	7.35	8.57	6.44	~8.32	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
~7.7	7.53	7.07	6.73	~8.13	~8.11	~8.52	6.51	~8.45	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.63	5.83	5.33	5.03	6.00	5.49	6.89	5.27	6.46	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
6.87	6.71	6.34	6.11	7.14	7.22	7.87	5.87	8.06	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

256	257	254	255	253	252	251	250	249		Compuesto Nº
9.31	9.48	9.33	9.67	9.22	8.71	8.88	8.38	8.41	pIC_{50}	FGFR1
8.78	8.87	8.98	9.11	8.74	8.27	8.85	8.22	8.32	pIC_{50}	FGFR2
9.15	9.16	9.36	9.44	8.87	8.39	9.18	8.32	8.12	pIC_{50}	FGFR3
8.99	9.34	9.00	9.29	8.72	8.29	8.57	8.06	7.48	pIC_{50}	FGFR4
8.06	8.50	7.85	8.51	7.92	7.31	7.58	6.92	6.65	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.05	8.58	7.67	7.93	8.61	7.14	6.99	6.45	6.70	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.16	~8.66	8.08	8.38	~8.63	7.42	~7.6	~7.09	6.83	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.16	6.80	5.98	6.22	6.32	5.67	5.53	5.16	5.09	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.36	7.98	7.15	7.34	7.90	6.95	6.57	6.37	6.00	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

270	269	268	267	266	262	261	259	258		Compuesto Nº
9.11	8.79	9.04	9.01	8.84	8.14	8.83	8.68	9.26	pIC_{50}	FGFR1
8.68	8.49	8.55	8.37	8.65	8.14	~8.55	8.54	8.84	pIC_{50}	FGFR2
8.96	8.67	8.73	8.62	8.77	7.76	8.72	8.34	9.17	pIC_{50}	FGFR3
8.64	8.51	8.59	8.83	8.37	7.26	8.22	7.55	8.88	pIC_{50}	FGFR4
8.19	7.13	7.92	7.90	7.46	6.62	7.99	6.51	7.91	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.12	6.72	7.44	7.98	6.29	6.51	7.61	7.33	7.38	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.00	~7.1	7.74	8.16	6.35	~6.17	~7.74	7.18	7.91	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.56	5.12	5.55	6.37	<5	5.06	6.01	5.13	6.02	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
6.40	6.29	6.90	7.55	5.78	5.63	6.77	6.19	7.03	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

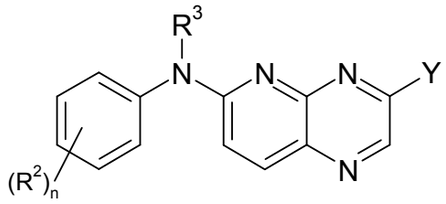
282	280	278	276	277	275	273	272	271		Compuesto Nº
7.48	9.07	8.79	7.84	9.06	8.23	8.94	9.01	8.34	pIC_{50}	FGFR1
7.72	8.69	8.38	8.04	8.68	8.46	8.42	8.59	8.40	pIC_{50}	FGFR2
7.59	8.73	8.53	8.08	8.97	8.47	8.50	8.84	8.61	pIC_{50}	FGFR3
6.98	8.63	8.31	7.16	8.33	7.92	8.55	8.28	8.11	pIC_{50}	FGFR4
6.18	7.50	7.80	6.85	7.82	6.85	7.69	8.00	6.76	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
<5	8.64	7.45	6.28	6.91	5.64	8.44	6.54	6.02	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
<5	~8.63	7.73	6.41	7.16	5.80	~8.60	6.73	6.27	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
<5	6.03	5.92	5.02	5.49	<5	6.44	5.68	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
<5	7.97	7.11	5.82	6.37	5.13	7.60	5.97	5.80	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

293	291	290	289	287	264	286	285	283		Compuesto Nº
8.79	9.06	8.45	8.36	9.07	9.26	~8.81	8.63	~8.15	pIC_{50}	FGFR1
8.74	8.81	8.35	8.07	8.51	8.73	8.69	8.39	8.29	pIC_{50}	FGFR2
8.80	8.92	8.35	7.89	8.67	8.85	8.87	8.56	8.29	pIC_{50}	FGFR3
8.32	8.47	7.89	7.24	8.67	8.86	8.41	8.14	7.67	pIC_{50}	FGFR4
6.63	7.05	7.26	7.01	7.76	8.03	7.96	7.45	6.98	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
7.59	8.03	7.09	6.66	8.87	7.66	7.07	6.38	5.18	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
7.59	7.73	7.06	6.92	~8.54	8.09	7.66	6.84	5.26	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
5.31	5.68	5.81	5.28	6.62	5.58	6.23	5.36	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
									pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
									pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
6.82	7.08	6.32	6.07	8.08	7.18	6.69	6.12	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

60	299	297	295		Compuesto Nº
9.13	8.75	9.10	9.25	pIC_{50}	FGFR1
9.00	8.33	8.75	8.76	pIC_{50}	FGFR2
9.28	8.45	8.77	8.89	pIC_{50}	FGFR3
9.14	8.05	8.52	8.62	pIC_{50}	FGFR4
8.05	6.92	7.79	8.03	pIC_{50}	VEGFR2 (KDR)
8.43	6.05	7.70	8.47	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR1 (PLUS IL3)
8.15	5.94	7.69	8.17	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–FGFR3 (PLUS IL3)
6.58	<5	6.08	6.45	pIC_{50}	BAF3–KDR (MIN IL3)
<5	<5	<5	<5	pIC_{50}	BAF3–KDR (PLUS IL3)
				pIC_{50}	BAF3–FLT3 (MIN IL3)
				pIC_{50}	BAF3_FLT3 (PLUS IL3)
7.76	5.32	6.99	7.61	pIC_{50}	BAF3–FGFR4

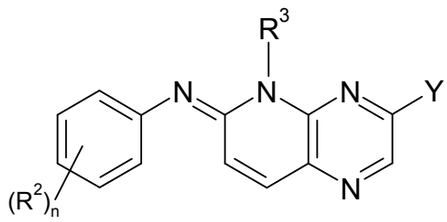
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I–A) o (I–B):



(I–A)

o



(I–B)

incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, caracterizado porque

cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo de $C_{1–4}$, alquenilo de $C_{2–4}$, alquinilo de $C_{2–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$, hidroxialquilo de $C_{1–4}$, hidroxialcoxi de $C_{1–4}$, haloalquilo de $C_{1–4}$, haloalcoxi de $C_{1–4}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–4}$, hidroxihaloalcoxi de $C_{1–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, haloalcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, en donde cada alquilo de $C_{1–4}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, R^{13}, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con R^{13}, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –C(=O)–R^{13}, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con R^{13}, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con –C(=O)–R^{13}, –C(=O)–R^{13}, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –NR^7R^8, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con –C(=O)–NR^7R^8, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con –NR^7R^8, alcoxi de $C_{1–4}$ 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;

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

D representa un carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros del anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde tal carbociclilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^1;

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

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

R^3 representa hidroxilo, alcoxi de $C_{1–6}$, hidroxialcoxi de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$ sustituido con $–NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$,

haloalquilo de $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$ opcionalmente sustituido con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquenilo de $C_{2–6}$, hidroxialquinilo de $C_{2–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, cianoalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con carboxilo, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$–O–C(=O)–, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$–C(=O)–, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$ sustituido con alcoxi de $C_{1–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con alcoxi de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con –O–C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con hidroxilo y R^9, alquenilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, alquenilo de $C_{2–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con hidroxilo y **–**$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con uno o dos halógenos y –$NR^{10}R^{11}$, –alquilo de $C_{1–6}$–$C(R^{12})$=N–O–R^{12}, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –O–C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, –$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, –$S(=O)_2$–haloalquilo de $C_{1–6}$, –$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$S(=O)_2$–haloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NR^{12}–$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NH–$S(=O)_2$–haloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NR^{12}–$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$P(=O)(OH)_2$ o alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –P(=O)(O-alquilo de $C_{1–6}$)$_2$;

R^4 y R^5 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{14}R^{15}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, haloalquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, en donde cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos

grupos hidroxilo, –S(=O)$_2$–alquilo de C$_{1–6}$, –S(=O)$_2$–haloalquilo de C$_{1–6}$, –S(=O)$_2$–NR^{14}R^{15}, –C(=O)–NR^{14}R^{15}, –C(=O)–O– alquilo de C$_{1–6}$, –C(=O)–R^{13}, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –S(=O)$_2$–alquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –S(=O)$_2$–haloalquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –S(=O)$_2$–NR^{14}R^{15}, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –NH–S(=O)$_2$–alquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –NH–S(=O)$_2$–haloalquilo de C$_{1–6}$, alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con –NH– S(=O)$_2$–NR^{14}R^{15}, R^{13} o alquilo de C$_{1–6}$ sustituido con R^{13};

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

R^9 representa cicloalquilo de C$_{3–8}$, cicloalquenilo de C$_{3–8}$, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tal cicloalquilo de C$_{3–8}$, cicloalquenilo de C$_{3–8}$, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5

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

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

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

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

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

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

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

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

R^{19} representa hidrógeno; alquilo de C_{1-6}; cicloalquilo de C_{3-8}; alquilo de C_{1-6} sustituido con –$O–R^{20}$; –$(CH_2)_r$–CN; –$(CH_2)_r$–$CONR^{20}R^{21}$; –$(CH_2)_{r1}$–$NR^{20}R^{21}$; –$(CH_2)_{r1}$–$NR^{20}COR^{21;}$ –$(CH_2)_{r1}$–NR^{20}–$(CH_2)_s$–SO_2–R^{21}; –$(CH_2)_{r1}$–NH–SO_2–$NR^{20}R^{21;}$ –$(CH_2)_{r1}$–$NR^{20}CO_2R^{21;}$ –$(CH_2)_r$–$SO_2NR^{20}R^{21}$; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes cada uno seleccionado, de modo independiente, de halógeno, alquilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}–oxi, ciano o amino; un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando tal heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes cada uno seleccionado, de modo independiente, de halógeno, alquilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}–oxi, ciano o amino; en donde tal alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-8}, puede estar opcionalmente

sustituido con uno o varios grupos R^{20}

R^{20} y R^{21} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alcanol de C_{1-6}, $–(CH_2)_n–O–$alquilo de C_{1-6} o cuando se unen a un átomo de nitrógeno R^{20} y R^{21} se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, S o N;

R^{22} y R^{23} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o hidroxialquilo de C_{1-6};

m representa, de modo independiente, un número entero igual a 0, 1 ó 2;

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

s representa, de modo independiente, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

r representan, de modo independiente, un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4;

r1 representan, de modo independiente, un número entero igual a 2, 3 ó 4;

uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I–A).

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I–B).

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque Y representa $–CR^{18}=N–OR^{19}$.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Y es –E–D.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque E representa un enlace, alquendiilo de C_{2-4}, –CO–

$(CR^{22}R^{23})_s$–, –$(CR^{22}R^{23})_s$–CO–, –NR^{22}–$(CR^{22}R^{23})_s$–, –$(CR^{22}R^{23})_s$–NR^{22}–, –$(CR^{22}R^{23})_s$–CO–NR^{22}–$(CR^{22}R^{23})_s$– o –$(CR^{22}R^{23})_s$–NR^{22}–CO–$(CR^{22}R^{23})_s$–.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque E representa un enlace.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque D es pirazolilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^2 está seleccionado, de modo independiente, de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo de $C_{1–4}$, alquenilo de $C_{2–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$, hidroxialquilo de $C_{1–4}$, hidroxialcoxi de $C_{1–4}$, haloalcoxi de $C_{1–4}$, alcoxi de $C_{1–4}$–alquilo de $C_{1–4}$, R^{13}, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con R^{13}, –C(=O)–R^{13}, alquilo de $C_{1–4}$ sustituido con NR^7R^8, alcoxi de $C_{1–4}$ sustituido con NR^7R^8, –NR^7R^8 o –C(=O)–NR^7R^8.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ o halógeno.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^3 representa alquilo de $C_{1–6}$, hidroxialquilo de $C_{1–6}$, hidroxihaloalquilo de $C_{1–6}$, haloalquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, alcoxi de $C_{1–6}$–alquilo de $C_{1–6}$, caracterizado porque cada alquilo de $C_{1–6}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con R^9, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con hidroxilo y –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con uno o dos halógenos y –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–O–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –O–C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con carboxilo, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NR^{12}–$S(=O)_2$–alquilo de $C_{1–6}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –NR^{12}–$S(=O)_2$–$NR^{14}R^{15}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con hidroxilo y R^9, –alquilo de $C_{1–6}$–$C(R^{12})$=N–O–R^{12}, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de $C_{1–6}$ sustituido con –C(=O)–R^9, alquinilo de $C_{2–6}$ sustituido con R^9, hidroxialcoxi de $C_{1–6}$, alquenilo de

C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6} o R^{13}.

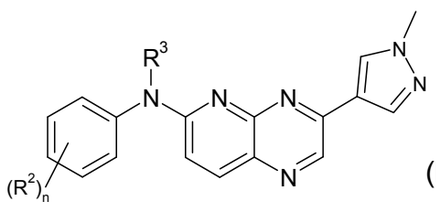
12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O– o halógeno, por ejemplo, fluoro; R^3 representa hidroxialquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con **–**$NR^{10}R^{11}$, alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de C_{1-6}, alquinilo de C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo de C_{2-6}; Y representa –E–D, en donde E representa un enlace y D representa pirazolilo sustituido con alquilo de C_{1-6}; R^{10} y R^{11} representan hidrógeno o alquilo de C_{1-6}; R^9 representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros tales como, por ejemplo, imidazolilo o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4; y cada R^2 representa alcoxi de C_{1-4}, por ejemplo, CH_3O–, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, hidroxilo, alquilo de C_{1-4}, por ejemplo, metilo o –C(=O)–NR^7R^8, por ejemplo, –C(=O)–NH–CH_3; R^3 representa alquilo de C_{1-6}, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, cianoalquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–O–alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –C(=O)–$NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} sustituido con –$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con –O–C(=O)–alquilo de C_{1-6}, alquinilo de C_{2-6} sustituido con R^9, alquinilo de C_{2-6}; Y representa –E–D, en donde E representa un enlace y D representa un carbociclilo monocíclico opcionalmente sustituido de 6 miembros, por ejemplo, fenilo o un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros, por ejemplo,

un heterociclilo saturado o aromático opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros tales como, por ejemplo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo, en particular, D representa pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-6}, más en particular, D representa pirazolilo sustituido con alquilo de C_{1-6}.

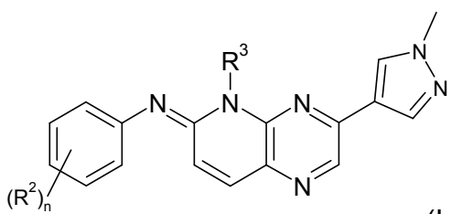
14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^1 representa alquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, hidroxihaloalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, caracterizado porque cada alquilo de C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con $–NR^4R^5$, alquilo de C_{1-6} sustituido con $–S(=O)_2$–alquilo de C_{1-6}, R^6, alquilo de C_{1-6} sustituido con R^6; R^9 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 4 miembros, un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros, un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros, un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 6 miembros, un heterociclo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido o cicloalquilo de C_{3-6}; R^{10} y R^{11} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, $–C(=O)–$alquilo de C_{1-6} o R^6; R^6 representa un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros o un heterociclilo saturado monocíclico de 6 miembros o un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros; R^4 y R^5 representan hidrógeno; R^7 y R^8 representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6}, R^{14} y R^{15} representan cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I–C) o (I–D)



(I–C)

o



(I–D)

incluyendo cualquiera de sus formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas;

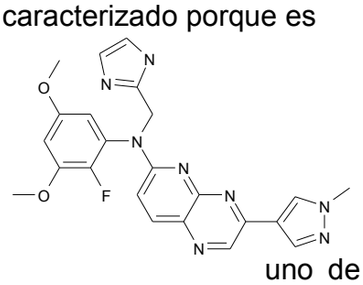
en donde n, R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones precedentes;

uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R^2 representa alcoxi de $C_{1–4}$ (por ejemplo, CH_3O–) o halógeno (por ejemplo, fluoro) o hidroxilo; R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, –CH_2– o –CH_2–CH_2–CH_2–) sustituido con R^9 (por ejemplo, caracterizado porque R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 miembros, por ejemplo, imidazolilo no sustituido (por ejemplo, imidazol–2–ilo) o triazolilo no sustituido (por ejemplo, triazol–3–ilo) o R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado opcionalmente sustituido de 5 miembros, por ejemplo, 2–pirrolidinonilo (por ejemplo, 2–pirrolidinon–5–ilo o 2–pirrolidinon–1–ilo) o 2–oxazolidinonilo (por ejemplo, 2–oxazolidinon–5–ilo)) o R^3 representa alquilo de $C_{1–4}$ (por ejemplo, –CH_2CH_2–) sustituido con –$NR^{10}R^{11}$, en donde uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, –CH_3 o –$CH(CH_3)_2$ (por ejemplo, R^3 representa –$CH_2CH_2NHCH_3$ o –$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$) o –C(=O)–alquilo de $C_{1–6}$, por ejemplo, –C(=O)–CH_3 (por ejemplo, R^3 representa –CH_2CH_2NH–C(=O)–CH_3) o R^6 (por ejemplo, en donde R^6 representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 4 miembros (por ejemplo, oxetanilo)); n es 2,

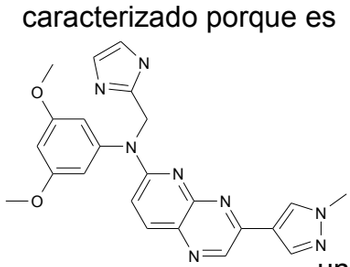
3 ó 4.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es



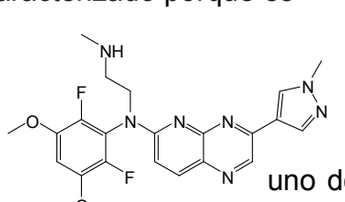
uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es



uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

19. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es



uno de sus N–óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

21. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I–A) o (I–B) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

22. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para usarse en terapia.

23. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 20, para usarse en la prevención o el tratamiento de un estado patológico o afección mediada por una FGFR cinasa.

24. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para usarse en la prevención o tratamiento de cáncer.

25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 24, para usarse en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer está seleccionado de cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón tales como NSCLC, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer hepático.

26. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un estado patológico o afección mediada por una FGFR cinasa.

27. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer.

28. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un estado patológico o condición tal como se describe en la presente.

29. Un método para la prevención o el tratamiento de un estado patológico o afección mediada 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 20.

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/GB2012/052672, 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
BERDINI, Valerio

Astex Therapeutics Limited is entitled by virtue of an assignment from Janssen Pharmaceutica NV effective from 28 October 2011, Janssen Pharmaceutica NV is entitled as employer of inventor:

MEERPOEL, Lieven

Astex Therapeutics Limited is entitled by virtue of an assignment from Janssen Pharmaceutica NV effective from 28 October 2011 and Janssen Pharmaceutica NV is entitled by virtue of an assignment from JANSSEN - CILAG effective from 28 October 2011, JANSSEN - CILAG is entitled as employer of inventors:

ANGIBAUD, Patrick René
QUEROLLE, Olivier Alexis Georges
PONCELET, Virginie Sophie
ROUX, Bruno

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 471/04**
(22) Fecha de solicitud: 23-04-14	(71) Solicitante(s): **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 1118656.6 28-10-11 GB 61/552,888 28-10-11 US	(72) Inventor(es): BERDINI, Valerio; SAXTY, Gordon; ANGIBAUD, Patrick René; QUEROLLE, Olivier Alexis Georges; PONCELET, Virginie Sophie; ROUX, Bruno y MEERPOEL, Lieven.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-05-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 26-10-12 No. de solicitud: ***PCT/GB2012/052672***	(87) Publicación internacional Fecha: ***02-05-13*** No. publicación: ***WO 2013/061080 A1***

(54) Titulo: **"PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICION DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR)"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

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

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos fusionados derivados de piridopirazina y composiciones farmacéuticas que los comprenden, útiles en el tratamiento o prevención de estados o afecciones de enfermedad mediadas por tales tirosina cinasas, en particular el FGFR.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BARKER BRETTELL LLP
100 Hagley Road
Edgbaston
Birmingham, B16 8QQ
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)*
05 March 2014 (05.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
LPT61113P.WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2012/052672

International filing date *(day/month/year)*
26 October 2012 (26.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SAXTY, Gordon
c/o Astex Therapeutics Limited
436 Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA
United Kingdom

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SAXTY, Gordon
Prilaz Baruna Filipovića 29
HR-10000 Zagreb
Croatia

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Carrié Christine
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

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 DE 1989 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.

Notary Public (Notario Público)

Peter Cockman Fletcher
Notary Public Ward for
Cambridge City
My Commission expires at death.

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.

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.

Los abajo firmados,

Astex Therapeutics Ltd

con domicilio en
43C 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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 May 2013 (02.05.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/061080 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2012/052672

(22) International Filing Date:
26 October 2012 (26.10.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1118656.6 28 October 2011 (28.10.2011) GB
61/552,888 28 October 2011 (28.10.2011) US

(71) Applicant: **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA (GB).

(72) Inventors: **BERDINI, Valerio**; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **SAXTY, Gordon**; c/o Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **ANGIBAUD, Patrick René**; c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont, BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **QUEROLLE, Olivier Alexis Georges**; c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont, BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **PONCELET, Virginie Sophie**; c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont, BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **ROUX, Bruno**; c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche, Campus de Maigremont, BP 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). **MEERPOEL, Lieven**; c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

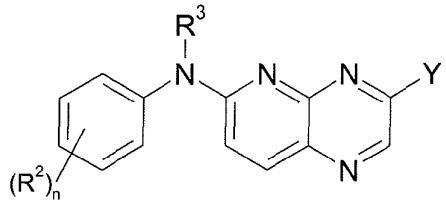
(74) Agent: **BARKER BRETTELL LLP**; 100 Hagley Road, Edgbaston, Birmingham, B16 8QQ (GB).

(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, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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,

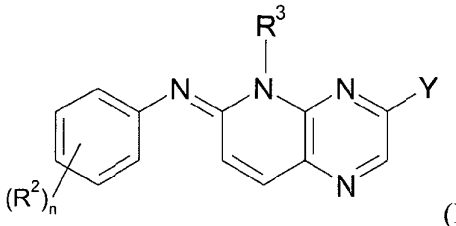
[Continued on next page]

(54) Title: ANTICANCER PYRIDOPYRAZINES VIA THE INHIBITION OF FGFR KINASES



(I-A)

or



(I-B)

(57) Abstract: The invention relates to new pyridopyrazine 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 2013/061080 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *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.
LPT61113P.WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2012/052672	26/10/2012	28/10/2011
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 6 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:

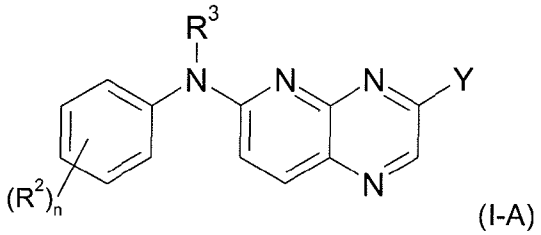
   ANTICANCER PYRIDOPYRAZINES VIA THE INHIBITION OF FGFR KINASES

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, 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

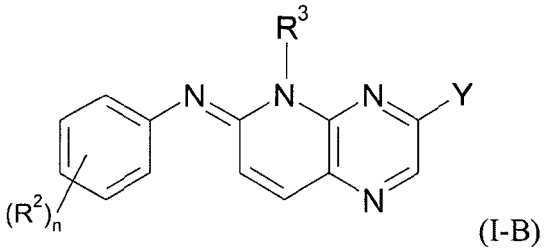
Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to new pyridopyrazine 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.



(I-A)

or



(I-B)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2012/052672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61P35/00 A61K31/4985
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

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/138878 A2 (AETERNA ZENTARIS GMBH [DE]) 20 November 2008 (2008-11-20) cited in the application claims 1, 11-16, 18	1,2,5,6, 8-28
X	WO 99/17759 A2 (ASTA MEDICA AG [DE]; MCMAHON GERALD [US]; KUTSCHER BERNHARD [DE]; GUNT) 15 April 1999 (1999-04-15) cited in the application claims 1-33	1,2, 5-21,23, 24,26,27
A	WO 2004/104002 A1 (ZENTARIS GMBH [DE]) 2 December 2004 (2004-12-02) cited in the application the whole document	1-28

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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
18 December 2012	07/01/2013

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	Sotoca Usina, E

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2012/052672

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/104003 A1 (ZENTARIS GMBH [DE]) 2 December 2004 (2004-12-02) cited in the application the whole document -----	1-28
A	WO 2007/079999 A2 (ZENTARIS GMBH [DE] AETERNA ZENTARIS GMBH [DE]) 19 July 2007 (2007-07-19) cited in the application the whole document -----	1-28

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2012/052672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008138878 A2	20-11-2008	AR 067315 A1	07-10-2009
		AU 2008250282 A1	20-11-2008
		CA 2686489 A1	20-11-2008
		CN 101715451 A	26-05-2010
		EP 1990342 A1	12-11-2008
		EP 2164849 A2	24-03-2010
		JP 2010526794 A	05-08-2010
		KR 20100016425 A	12-02-2010
		NZ 580268 A	28-09-2012
		RU 2009145811 A	20-06-2011
		SG 183692 A1	27-09-2012
		TW 200908979 A	01-03-2009
		US 2009275534 A1	05-11-2009
		US 2012209050 A1	16-08-2012
		US 2012214768 A1	23-08-2012
		US 2012277219 A1	01-11-2012
		WO 2008138878 A2	20-11-2008
		ZA 200906861 A	30-06-2010
WO 9917759 A2	15-04-1999	AR 013542 A1	27-12-2000
		AT 336250 T	15-09-2006
		AU 757585 B2	27-02-2003
		AU 9514198 A	27-04-1999
		BG 64969 B1	30-11-2006
		BG 104392 A	29-12-2000
		BR 9814814 A	03-10-2000
		CA 2306257 A1	15-04-1999
		CN 1274284 A	22-11-2000
		CZ 20001129 A3	11-10-2000
		DE 69835612 T2	16-08-2007
		DK 1028729 T3	11-12-2006
		EP 1028729 A2	23-08-2000
		ES 2268791 T3	16-03-2007
		HK 1031836 A1	01-04-2005
		HU 0100302 A2	28-06-2001
		IL 135103 A	17-06-2007
		JP 2001518496 A	16-10-2001
		MX PA03011007 A	27-02-2004
		NO 20001748 A	05-04-2000
		NZ 503431 A	26-07-2002
		PL 339860 A1	15-01-2001
		PT 1028729 E	29-12-2006
		RU 2223753 C2	20-02-2004
		SK 4722000 A3	04-06-2002
		TR 200000906 T2	21-11-2000
		TR 200100385 T2	21-06-2002
		TW I245765 B	21-12-2005
		UA 71555 C2	15-12-2004
		US 6180631 B1	30-01-2001
		US 6727252 B1	27-04-2004
		WO 9917759 A2	15-04-1999
		ZA 9808961 A	04-10-1999
WO 2004104002 A1	02-12-2004	AR 045685 A1	09-11-2005
		AU 2004240746 A1	02-12-2004
		BR PI0410632 A	13-06-2006
		CA 2524948 A1	02-12-2004
		CN 1795194 A	28-06-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2012/052672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 1795195 A	28-06-2006
		DE 10323345 A1	16-12-2004
		EP 1628976 A1	01-03-2006
		JP 2007500195 A	11-01-2007
		KR 20060015283 A	16-02-2006
		MX PA05012592 A	08-02-2006
		RS 20050864 A	04-04-2008
		RS 20050876 A	04-04-2008
		UA 78929 C2	25-04-2007
		US 2007275972 A1	29-11-2007
		WO 2004104002 A1	02-12-2004
		ZA 200508633 A	26-07-2006
		ZA 200508872 A	26-07-2006
WO 2004104003 A1	02-12-2004	AR 045686 A1	09-11-2005
		AT 411992 T	15-11-2008
		AU 2004240747 A1	02-12-2004
		BR PI0410633 A	13-06-2006
		CA 2524525 A1	02-12-2004
		DK 1636228 T3	23-02-2009
		EP 1636228 A1	22-03-2006
		ES 2316985 T3	16-04-2009
		HK 1090643 A1	10-12-2010
		HR P20090036 T3	31-03-2009
		JP 4571944 B2	27-10-2010
		JP 2006528223 A	14-12-2006
		JP 2010209121 A	24-09-2010
		KR 20060038376 A	03-05-2006
		MX PA05012645 A	08-02-2006
		NO 332005 B1	21-05-2012
		NZ 544112 A	29-01-2010
		PT 1636228 E	02-02-2009
		RS 51906 B	29-02-2012
		RU 2330851 C2	10-08-2008
		SI 1636228 T1	30-04-2009
		TW I341839 B	11-05-2011
		US 2004266777 A1	30-12-2004
		WO 2004104003 A1	02-12-2004
WO 2007079999 A2	19-07-2007	AR 056216 A1	26-09-2007
		AU 2006334721 A1	19-07-2007
		BR PI0618451 A2	30-08-2011
		CA 2628186 A1	19-07-2007
		CN 101330918 A	24-12-2008
		EP 1790342 A1	30-05-2007
		EP 1962854 A2	03-09-2008
		JP 2009515854 A	16-04-2009
		KR 20080068116 A	22-07-2008
		US 2007123494 A1	31-05-2007
		WO 2007079999 A2	19-07-2007
		ZA 200803867 A	27-05-2009

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: 23-04-14
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED**

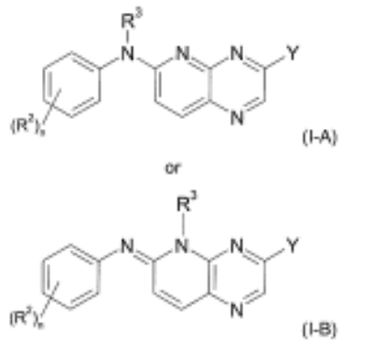
(72) Inventor(es): BERDINI, Valerio; SAXTY, Gordon; ANGIBAUD, Patrick René; QUEROLLE, Olivier Alexis Georges; PONCELET, Virginie Sophie; ROUX, Bruno y MEERPOEL, Lieven.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	1118656.6	28-10-11	GB
	61/552,888	28-10-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-05-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *26-10-12*
No. de solicitud: ***PCT/GB2012/052672***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***02-05-13***
No. Publicación: ***WO 2013/061080 A1***



(54) Titulo: **PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICION DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR).**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

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

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos fusionados derivados de piridopirazina y composiciones farmacéuticas que los comprenden, útiles en el tratamiento o prevención de estados o afecciones de enfermedad mediadas por tales tirosina cinasas, en particular el FGFR.

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: 23-04-14
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED.**

(72) Inventor(es): BERDINI, Valerio; SAXTY, Gordon; ANGIBAUD, Patrick René; QUEROLLE, Olivier Alexis Georges; PONCELET, Virginie Sophie; ROUX, Bruno y MEERPOEL, Lieven.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	1118656.6	28-10-11	GB
	61/552,888	28-10-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-05-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *26-10-12*
No. de solicitud: ***PCT/GB2012/052672***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***02-05-13***
No. Publicación: ***WO 2013/061080 A1***

(54) Titulo: **PIRIDOPIRAZINAS ANTICANCERIGENAS VIA LA INHIBICION DE CINASAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO (FGFR).**