

MACROCICLOS DE DIARILO COMO MODULADORES DE LA PROTEÍNA

QUINASA

Campo técnico

[001] La presente invención se refiere a ciertos derivados macrocíclicos de diarilo, composiciones farmacéuticas que los contienen, y métodos para usarlos en el tratamiento del cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunes e inflamación.

Antecedentes

[002] Las proteínas quinasas constituyen reguladores clave del crecimiento, proliferación y supervivencia de las células. Las alteraciones genéticas y epigenéticas se acumulan en las células de cáncer, lo cual conduce a la activación anormal de senderos de transducción de señales que conducen procesos malignos. Manning, G. *et al.*, *Science* 2002, 298, 1912-1934. La inhibición farmacológica de estos senderos de señalización presenta oportunidades de intervención prometedoras para las terapias de cáncer dirigidas. Sawyers, C., *Nature* 2004, 432, 294-297.

[003] MET, junto con RON, pertenecen a una subfamilia única de la tirosina quinasa receptora y se producen principalmente en las células de origen epitelial y endotelial. Park, M. *et al.*, *Cell* 1986, 45, 895-904. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF), es el único ligando natural de alta afinidad de MET y se

expresa principalmente en células de origen mesenquimal. Bottaro, D. P. *et al.*, *Science* 1991, 251, 802-804. La señalización de HGF/MET controla los procesos de proliferación, supervivencia y migración dependientes de MET que son esenciales para el crecimiento invasivo durante el desarrollo embrionario y la regeneración de órganos posnatal y son completamente activos en los adultos solamente para procesos de curación de heridas y regeneración de tejidos. Trusolino, L. *et al.*, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11, 834-848. El eje de HGF/MET con frecuencia se regula en forma ascendente en muchos cánceres a través la mutación activadora, amplificación de genes, paracrina anormal, producción de ligandos autócrinos y se encuentra ligado fuertemente con tumorigénesis, crecimiento invasivo, y metástasis. Gherardi, E. *et al.*, *Nature Rev. Cancer* 2012, 12, 89-103. Además, la activación de la señalización de HGF/MET emerge como un mecanismo importante en la resistencia a los tratamientos de inhibición de EGFR y BRAF por medio de la amplificación del *MET* y/o la regulación ascendente del HGF estromal. Engelman, J. A. *et al.*, *Science* 2007, 316, 1039-1043; Wilson, T.R. *et al.*, *Nature* 2012, 487, 505-509. Debido a la función de la señalización de HGF/MET anormal en la invasión de oncogénesis/metástasis humana y la resistencia, la inhibición del sendero de señalización de HGF/MET presenta una gran posibilidad en la terapia contra el cáncer.

[004] ALK, junto con la tirosina quinasa de leucocitos (LTK, por sus siglas en inglés), se agrupa dentro de la superfamilia del receptor de insulina (IR) de las tirosina quinasas receptoras. ALK se expresa principalmente en los sistemas nerviosos central y periférico, lo cual sugiere una función potencial en el desarrollo y función normales del sistema nervioso. Pulford, K. *et al.*, *Cell Mol. Life Sci.* 2004, 61, 2939. ALK se descubrió primero como una proteína de fusión, NPM (nucleofosmin)-ALK, codificada por un gen de fusión que surge de la translocación cromosómica (2;5)(p23;q35) en líneas celulares de linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL). Morris, S.W. *et al.*, *Science* 1994, 263, 1281. Se han descubierto más de veinte patrones distintos de translocación de ALK en muchos cánceres, que incluyen ALCL (60-90% de incidencia), tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT, 50-60%), carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, 3-7%), cánceres colorrectales (CRC, 0-2,4%), cánceres de mama (0-2,4%), y otros carcinomas. Grande, E. *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 569-579. Las proteínas de fusión de ALK se encuentran ubicadas en el citoplasma y los socios de fusión con ALK desempeñan una función en la dimerización u oligomerización de las proteínas de fusión a través de una interacción de serpentín-serpentín para generar la activación constitutiva de la función quinasa de ALK. Bischof, D. *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 1997, 17, 2312-2325. EML4-ALK, que comprende porciones del gen tipo proteína asociada al microtúbulo quinodermo (EML4,

por sus siglas en inglés) y el gen *ALK*, se descubrió primero en NSCLC, es altamente oncogénico y se demostró que causa adenocarcinoma de pulmón en ratones transgénicos. Soda, M. *et al.*, *Nature* 2007, 448, 561-566. Mutaciones puntuales oncogénicas de *ALK* en caso familiares y esporádicos de neuroblastoma. Mossé, Y. P. *et al.*, *Nature* 2008, 455, 930-935. La *ALK* constituye un objetivo molecular atractivo para la intervención terapéutica del cáncer en virtud de las importantes funciones en los tumores hematopoiéticos, sólidos y mesenquimales. Grande, *supra*.

[005] Las tirosina quinasas receptoras relacionadas con la tropomiosina (Trks) constituyen el receptor de alta afinidad para las neurotrofinas (NTs), una familia de proteínas de factor de crecimiento de los nervios (NGF). Los miembros de la familia Trk se expresan altamente en las células de origen neural. La activación de las Trks (TrkA, TrkB, y TrkC) por sus neurotrofinas preferidas (NGF a TrkA, factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF] y NT4/5 a TrkB, y NT3 a TrkC) media la supervivencia y diferenciación de las neuronas durante el desarrollo. Las funciones del sendero de señalización de NT/Trk como sistema endógeno protegen las neuronas luego de los insultos bioquímicos, la isquemia transitoria o la lesión física. Thiele, C. J. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 5962-5967. Sin embargo, la Trk se clonó originalmente como un oncogen fusionado con el gen tropomiosina en el dominio extracelular. Las mutaciones activadoras causadas por los

reordenamientos cromosómicos o mutaciones e NTRK1 (TrkA) se identificaron en el carcinoma de tiroides papilar y medular, y, recientemente, en el cáncer pulmonar de células no pequeñas. Pierotti, M. A. *et al.*, *Cancer Lett.* 2006, 232, 90-98; Vaishnavi, A. *et al.*, *Nat. Med.* 2013, 19, 1469-1472. Dado que las Trk desempeñan funciones importantes en la sensación de dolor así como también en el crecimiento de células tumorales y en la señalización de la supervivencia, los inhibidores de las quinasas receptoras Trk pueden proporcionar beneficios como tratamientos para el dolor y el cáncer.

[006] El AXL receptor de tirosina quinasa pertenece a la familia TAM de proteínas y se detectó originalmente en pacientes con leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés) como gen transformante no identificado. Verma, A. *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 1763-1773. El ligando primario para los receptores TAM es la proteína 6 específica de la detención del crecimiento (Gas6). AXL se expresa ubiquitosamente y se detectó en una amplia diversidad de órganos y células, que incluyen el hipocampo y el cerebelo, monocitos, macrófagos, plaquetas, células endoteliales (EC), corazón, músculo esquelético, hígado, riñón, y testículos. La regulación ascendente de Gas6/AXL se informó en muchos cánceres humanos que incluyen de colon, esófago, tiroides, de mama, pulmón, hígado y astrocitoma-glioblastoma. *Id.* La activación aumentada de AXL se observó en modelos de cáncer de pulmón de EGFR mutante *in vitro* e *in vivo* con resistencia adquirida a

erlotinib en ausencia de la alteración de EGFR T790M o activación de MET. Zhang, Z. *et al.*, *Nat. Genet.* 2012, 44, 852-860. La inhibición genética o farmacológica de AXL restauró la sensibilidad a erlotinib en estos modelos de tumores. La expresión aumentada de AXL y, en algunos casos, de su ligando Gas6 se halló en cánceres de pulmón de EGFR mutante obtenido de individuos con resistencia adquirida a los inhibidores de la tirosina quinasa. *Id.* Por lo tanto, AXL constituye un objetivo terapéutico prometedor para pacientes con cáncer pulmonar de EGFR mutante que adquirieron resistencia a los inhibidores de EGFR.

[007] Crizotinib (PF-02341066) es un fármaco de tirosina quinasa que apunta a MET/ALK/ROS1/RON con actividad moderada contra TRK y AXL. Cui, J. J. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 6342-6363. Se aprobó el tratamiento de ciertos pacientes con NSCLC de etapa tardía (localmente avanzado o metastásico). El NSCLC expresa el gen de fusión a ALK anormal identificado por una prueba de diagnóstico de compañía (Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit). Similar a los fármacos de imatinib y otros inhibidores de la quinasa, la resistencia se desarrolla invariablemente luego de cierto tiempo de tratamiento con crizotinib. Los mecanismos de resistencia incluyen la amplificación del gen ALK, las mutaciones secundarias de ALK, y la activación anormal de otras quinasas que incluyen KIT y EGFR. Katayama, R. *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2012, 4, 120ra17. En base al éxito clínico de los inhibidores de ABL de segunda

generación para el tratamiento de la resistencia a imatinib en pacientes con CML, está surgiendo una segunda generación de inhibidores de ALK. Estos fármacos apuntan al tratamiento de pacientes con NSCLC resistente o refractario al crizotinib con una inhibición más potente contra las proteínas ALK silvestres y mutantes. Gridelli, C. *et al.*, *Cancer Treat Rev.* 2014, 40, 300-306.

[008] Mediante la modulación de múltiples objetivos entre el grupo de tirosina quinasas estructuralmente relacionadas MET, ALK, AXL, y TRK, los compuestos descritos en la presente abordan la resistencia a crizotinib, la resistencia al fármaco inhibidor de EGFR, y otras indicaciones primarias con señalización celular anormal debida a las mutaciones de MET, ALK, AXL, y/o TRK y la amplificación de genes. Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de MET, ALK silvestres y mutantes, AXL, y TRK y serán útiles en el tratamiento de pacientes con cáncer con señalización anormal de uno o más de MET, ALK, AXL, o TRK.

[009] La familia Janus de quinasas (JAK) incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 y son tirosina quinasas citoplásicas requeridas para la señalización fisiológica de las citocinas y los factores de crecimiento. Quintas-Cardama, A. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10(2), 127-40; Pesu, M. *et al.*, *Immunol. Rev.* 2008, 223, 132-142; Murray, P.J., *J. Immunol.* 2007, 178(5), 2623-2329. Las JAK se activan mediante la oligomerización inducida por ligandos, que resulta en la

activación del sendero de señalización de la transcripción en corriente descendente denominado STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción). Los fosforilados se dimerizan y translocan en núcleos para conducir la expresión de genes específicos comprendidos en la proliferación, apoptosis, diferenciación, que son esenciales para la hematopoiesis, inflamación y respuesta inmune. Murray, *supra*.

[010] Los estudios de supresión de ratones implicaron las funciones principales de la señalización de JAK-STAT con alguna superposición entre ellos. La JAK1 desempeña una función esencial en la señalización de diversas citocinas proinflamatorias como, por ejemplo, IL-1, IL-4, IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Muller, M. *et al.*, *Nature* 1993, 366(6451), 129-135. JAK2 funciona para la señalización de los factores de crecimiento hematopoiéticos como, por ejemplo, Epo, IL-3, IL-5, GM-CSF, hormona de crecimiento de trombopoietina, y la señalización mediada por prolactina. Neubauer, H. *et al.*, *Cell* 1998 93(3), 397-409. JAK3 desempeña una función en la mediación de las respuestas inmunes y la TYK2 se asocia con JAK2 o JAK3 para transducir la señalización de citocinas, como, por ejemplo, IL-12. Nosaka, T. *et al.*, *Science* 1995, 270(5237), 800-802; Vainchenker, W. *et al.*, *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008, 19(4), 385-393.

[011] La regulación anormal de los senderos de JAK/STAT ha estado implicada en muchas enfermedades patológicas de los humanos, entre las que se incluyen el cáncer (JAK2) y la

artritis reumatoide (JAK1, JAK3). Se descubrió una mutación de ganancia de función de JAK2 (JAK2V617F) con una alta frecuencia en pacientes de MPN. Levine, R.L. *et al.*, *Cancer Cell* 2005, 7(4), 387-397; Kralovics, R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2005, 253(17), 1779-1790; James, C. *et al.*, *Nature* 2005, 434(7037), 1144-1148; Baxter, E.J. *et al.* *Lancet* 2005, 365(9464), 1054-1061. La mutación en el dominio pseudoquinasa JH2 de JAK2 conduce a una actividad constitutivamente quinasa. Las células que contienen mutación de JAK2V617F adquieren una capacidad de crecimiento independiente de las citoquinas y con frecuencia se convierten en tumores, lo cual provee una fuerte lógica para el desarrollo de inhibidores de la JAK como terapia objetivo.

[012] Múltiples inhibidores de la JAK en el ensayo clínico mostraron un beneficio importante en síntomas constitucionales relacionados con la esplenomegalia y enfermedades para los pacientes que padecen de mielofibrosis, con inclusión del primer ruxolitinib inhibidor de la JAK2 aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en el 2011. Quintas-Cardama, *supra*; Sonbol, M.B. *et al.*, *Ther. Adv. Hematol.* 2013, 4(1), 15-35; LaFave, L.M. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33(11), 574-582. Los datos clínicos recopilados recientemente relacionados con el tratamiento de ruxolitinib indicaron que los inhibidores de la JAK funcionan en casos tanto de tipo silvestre de la JAK2 y mutados por JAK2. Verstovsek, S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2012, 366(9), 799-807; Quintas-Cardama, A. *et al.*, *Blood* 2010,

115(15), 3109-3117. El descubrimiento de inhibidores selectivos de JAK2 contra JAK1/3 aún constituye un desafío sin resolver. Además, la hiperactivación de los transductores de señales/JAK2 y de los activadores de la transcripción 3 (JAK2/STAT3) es responsable de la diferenciación celular dendrítica anormal que conduce a la diferenciación celular dendrítica anormal y la acumulación de células mieloides inmunosupresoras en el cáncer (Nefedova, Y. et al., *Cancer Res* 2005; 65(20): 9525-35). En tumores senescentes de Pten nulo, la activación del sendero de Jak2/Stat3 establece un microambiente inmunosupresor del tumor que contribuye al crecimiento y quimiorresistencia tumoral (Toso, A. et al., *Cell Reports* 2014, 9, 75-89). Por lo tanto, la inhibición farmacológica del sendero de la JAK2/STAT3 puede ser una nueva estrategia terapéutica importante para mejorar la actividad antitumoral mediante la regulación de la inmunidad antitumoral.

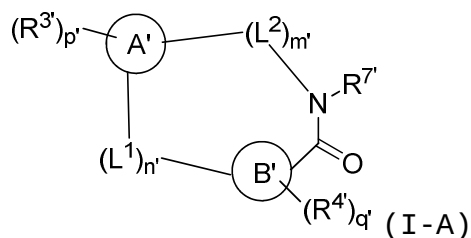
[013] La ROS1 quinasa es una tirosina quinasa receptora con un ligando desconocido. Las funciones normales de la quinasa humana de ROS1 no se han comprendido completamente. Sin embargo, se informó que la quinasa de ROS1 sufre reordenamientos genéticos para crear proteínas de fusión constitutivamente activas en una diversidad de cánceres humanos que incluyen glioblastoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), colangiocarcinoma, cáncer ovárico, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, tumor miofibroblástico inflamatorio, angiosarcoma, y

hemangioendotelioma epitelioides (Davies, K. D. et al., Clin Cancer Res 2013, 19 (15): 4040-4045). El direccionamiento de proteínas de fusión de ROS1 con crizotinib demostró una eficacia clínica prometedora en pacientes con NSCLC cuyos tumores son positivos para anormalidades genéticas de ROS1 (Shaw, A. T. et al., N Engl J Med. 2014, 371(21):1963-1971). Se observaron mutaciones resistentes adquiridas en pacientes bajo tratamiento con crizotinib (Awad, M. M. et al., N Engl J Med. 2013, 368(25):2396-2401). Es urgente desarrollar la segunda generación de inhibidores de ROS1 para superar la resistencia de ROS1 al crizotinib.

[014] Continúa la necesidad de inhibidores de moléculas pequeñas de estos objetivos de múltiples proteínas o tirosina-quinasa con propiedades farmacéuticas deseables. Ciertos compuestos macrocíclicos de diarilo se hallaron en el contexto de esta invención como poseedores de este perfil de actividad ventajoso.

SÍNTESIS

[015] En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (I-A):



[016] en donde:

[017] El anillo A' y el anillo B' son de manera independiente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde uno del anillo A' y el anillo B' es un arilo o heteroarilo monocíclico y el otro es un heteroarilo bicíclico; y al menos uno del anillo A' y el anillo B' comprende al menos un miembro del anillo de nitrógeno;

[018] cada L^1 y L^2 es, de manera independiente, $-C(R^{1'})(R^{2'})-$, $-O-$, $-N(R^{k'})-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$;

[019] cada $R^{1'}$ y $R^{2'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo monocíclico o bicíclico, $-OR^{a'}$, $-OC(O)R^{a'}$, $-OC(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)R^{a'}$, $-OS(O)_2R^{a'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-S(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)OR^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_2R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-C(O)R^{a'}$, $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-PR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_2R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)OR^{a'}$, $-P(O)_2OR^{a'}$, $-CN$, o $-NO_2$, o $R^{1'}$ y $R^{2'}$ tomados junto con el carbono o los carbonos a los que se hallan unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros se sustituye, de manera independiente, por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo

C_{1-6} , $-OR^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, $-CN$, o $-NO_2$;

[020] cada $R^{k'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde cada hidrógeno en el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo monocíclico o bicíclico, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, $-CN$, o $-NO_2$;

[021] cada $R^{3'}$ y $R^{4'}$ es, de manera independiente, deuterio, halógeno, $-OR^{c'}$, $-OC(O)R^{c'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OC(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)R^{c'}$, $-OS(O)_2R^{c'}$, $-OS(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-SR^{c'}$, $-S(O)R^{c'}$, $-S(O)_2R^{c'}$, $-S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}R^{d'}$,

$-\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{d}'}$, $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$,
 $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{NR}^{\text{c}'}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}'}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{PR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$,
 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}'}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{c}'}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo monocíclico o bicíclico, o dos grupos
 cualquiera $\text{R}^{3'}$ o dos grupos cualquiera $\text{R}^{4'}$ tomados junto con el anillo al que se encuentran unidos forman un cicloalquilo C_{5-8}
 forman un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo
 C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{5-8} heteroarilo monocíclico o
 bicíclico forman un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio,
 halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^{\text{e}'}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$,
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}'}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{SR}^{\text{e}'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}'}$,
 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}'}$, $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}'}$,
 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}'}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{PR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$,
 $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}'}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{e}'}$, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$;

[022] $\text{R}^{7'}$ es H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en

donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo monocíclico o bicíclico, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, $-OR^{i'}$, $-OC(O)R^{i'}$, $-OC(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-OS(O)R^{i'}$, $-OS(O)_2R^{i'}$, $-OS(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-OS(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-SR^{i'}$, $-S(O)R^{i'}$, $-S(O)_2R^{i'}$, $-S(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)R^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)OR^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)_2R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)NR^{i'}R^{j'}$, $NR^{i'}S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-C(O)R^{i'}$, $-C(O)OR^{i'}$, $-C(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-PR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)R^{i'}R^{j'}$, $-P(O)_2R^{i'}R^{j'}$, $-P(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)OR^{i'}$, $-P(O)_2OR^{i'}$, $-CN$, o $-NO_2$;

[023] cada $R^{a'}$, $R^{b'}$, $R^{c'}$, $R^{d'}$, $R^{e'}$, $R^{f'}$, $R^{i'}$ y $R^{j'}$, de manera independiente, se selecciona del grupo que consta de H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo;

[024] m' es 2, 3, 4, o 5;

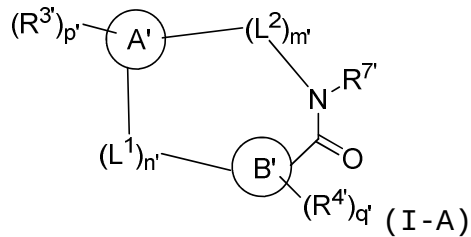
[025] n' es 2, 3, o 4;

[026] p' es 0, 1, 2, 3, o 4; y

[027] q' es 0, 1, 2, 3, o 4;

[028] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[029] En un aspecto, la invención se refiere a una entidad química de la siguiente fórmula (I-A):



[030] en donde:

[031] El anillo A' y el anillo B' son de manera independiente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[032] en donde uno del anillo A' y anillo B' es un arilo o heteroarilo monocíclico y el otro es un heteroarilo bicíclico; y al menos un anillo A' y anillo B' comprende al menos un miembro de anillo de nitrógeno;

[033] cada $R^{3'}$ y $R^{4'}$ es, de manera independiente, deuterio, halógeno, $-OR^{c'}$, $-OC(O)R^{c'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OC(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)_{0-2}R^{c'}$, $-OS(O)_{0-2}NR^{c'}R^{d'}$, $-S(O)_{0-2}R^{c'}$, $-S(O)_{0-2}NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}C(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)_{0-2}R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)_{0-2}NR^{c'}R^{d'}$, $-C(O)R^{c'}$, $-C(O)OR^{c'}$, $-C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-C(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_{0-2}R^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_{0-2}NR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_{0-2}OR^{c'}$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; o dos grupos cualesquiera $R^{3'}$ o dos grupos cualesquiera $R^{4'}$ tomados junto con el anillo al que se encuentran unidos forman un cicloalquilo C_{5-8} o un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

[034] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo monocíclico o bicíclico es no sustituido o

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^{e'}, -OC(O)R^{e'}, -OC(O)NR^{e'}R^{f'}, -OS(O)₀₋₂R^{e'}, -OS(O)₀₋₂NR^{e'}R^{f'}, -S(O)₀₋₂R^{e'}, -S(O)₀₋₂NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}C(O)R^{f'}, -NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}S(O)₀₋₂R^{f'}, -NR^{e'}S(O)₀₋₂NR^{e'}R^{f'}, -C(O)R^{e'}, -C(O)OR^{e'}, -C(O)NR^{e'}R^{f'}, -P(O)₀₋₂R^{e'}R^{f'}, -P(O)₀₋₂NR^{e'}R^{f'}, -P(O)₀₋₂OR^{e'}, -CN, y -NO₂; y

[035] cada R^{c'}, R^{d'}, R^{e'}, y R^{f'}, de manera independiente, se selecciona del grupo que consta de H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, y heteroarilo;

[036] R^{7'} es H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[037] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, o heteroarilo es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, -OR^{i'}, -OC(O)R^{i'}, -OC(O)NR^{i'}R^{j'}, -OS(O)₀₋₂R^{i'}, -OS(O)₀₋₂NR^{i'}R^{j'}, -S(O)₀₋₂R^{i'}, -S(O)₀₋₂NR^{i'}R^{j'}, -NR^{i'}R^{j'}, -NR^{i'}C(O)R^{j'}, -NR^{i'}C(O)NR^{i'}R^{j'}, -NR^{i'}S(O)₀₋₂R^{j'}, -NR^{i'}S(O)₀₋₂NR^{i'}R^{j'}, -C(O)R^{i'}, -C(O)OR^{i'}, -C(O)NR^{i'}R^{j'}, -P(O)₀₋₂R^{i'}R^{j'}, -P(O)₀₋₂NR^{i'}R^{j'}, -P(O)₀₋₂OR^{i'}, -CN, y -NO₂;

[038] en donde cada $R^{i'}$ y $R^{j'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[039] cada L^1 y L^2 es, de manera independiente, $-C(R^{1'})(R^{2'})-$, $-O-$, $-N(R^{k'})-$, o $-S(O)_{0-2}$;

[040] en donde cada $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; o $R^{1'}$ y $R^{2'}$ tomados junto con el carbono o los carbonos a los que se encuentran unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} cycloalkyl o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

[041] cada $R^{k'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[042] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, o heteroarilo en $R^{1'}$, $R^{2'}$, o $R^{k'}$ es, de manera independiente, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{a'}$, $-OC(O)R^{a'}$, $-OC(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)_{0-2}R^{a'}$, $-OS(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$, $-S(O)_{0-2}R^{a'}$, $-S(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_{0-2}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$, $-C(O)R^{a'}$, $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_{0-2}R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$,

$-P(O)_{0-2}OR^{a'}$, $-CN$, y $-NO_2$;

[043] en donde cada $R^{a'}$ y $R^{b'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo;

[044] m' es 3, 4, o 5;

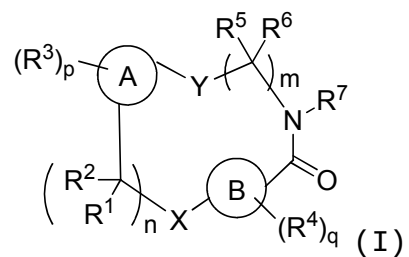
[045] n' es 2, 3, o 4;

[046] p' es 0, 1, 2, 3, o 4; y

[047] q' es 0, 1, 2, 3, o 4;

[048] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[049] En otro aspecto, la invención se refiere a una entidad química de la siguiente fórmula (I):



[050] en donde:

[051] El anillo A y el anillo B son cada uno de manera independiente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde uno del anillo A y el anillo B es monocíclico y el otro es bicíclico; y el anillo comprende al menos un miembro de anillo de nitrógeno;

[052] R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo,

naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; o R^1 y R^2 tomados junto con el carbono al que se hallan unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

[053] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, o heteroarilo es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_{0-2}R^a$, $-OS(O)_{0-2}NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_{0-2}R^b$, $-NR^aS(O)_{0-2}NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-P(O)_{0-2}R^aR^b$, $-P(O)_{0-2}NR^aR^b$, $-P(O)_{0-2}OR^a$, $-CN$, y $-NO_2$;

[054] en donde cada R^a y R^b es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo;

[055] cada R^3 y R^4 es, de manera independiente, deuterio, halógeno, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)_{0-2}R^c$, $-OS(O)_{0-2}NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_{0-2}R^d$, $-NR^cS(O)_{0-2}NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-P(O)_{0-2}R^cR^d$, $-P(O)_{0-2}NR^cR^d$, $-P(O)_{0-2}OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[056] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo monocíclico o bicíclico es no sustituido o

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)₀₋₂R^e, -OS(O)₀₋₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₀₋₂R^f, -NR^eS(O)₀₋₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -P(O)₀₋₂R^eR^f, -P(O)₀₋₂NR^eR^f, -P(O)₀₋₂OR^e, -CN, y -NO₂; y

[057] cada R^c, R^d, R^e, y R^f, de manera independiente, se selecciona del grupo que consta de H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, y heteroarilo;

[058] R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; o R⁵ y R⁶ tomados junto con el carbono al que se hallan unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

[059] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, o heteroarilo es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^g, -OC(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -OS(O)₀₋₂R^g, -OS(O)₀₋₂NR^gR^h, -NR^gR^h, -NR^gC(O)R^h, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gS(O)₀₋₂R^h, -NR^gS(O)₀₋₂NR^gR^h, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -C(O)NR^gR^h, -P(O)₀₋₂R^gR^h, -P(O)₀₋₂NR^gR^h, -P(O)₀₋₂OR^g, -CN, y -NO₂;

[060] en donde cada R^g y R^h es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[061] R^7 es H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[062] en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, o heteroarilo es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de deuterio, halógeno, $-OR^i$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-OS(O)_{0-2}R^i$, $-OS(O)_{0-2}NR^iR^j$, $-NR^iR^j$, $-NR^iC(O)R^j$, $-NR^iC(O)NR^iR^j$, $-NR^iS(O)_{0-2}R^j$, $-NR^iS(O)_{0-2}NR^iR^j$, $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$, $-C(O)NR^iR^j$, $-P(O)_{0-2}R^iR^j$, $-P(O)_{0-2}NR^iR^j$, $-P(O)_{0-2}OR^i$, $-CN$, y $-NO_2$;

[063] en donde cada R^i y R^j es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[064] X e Y son cada uno de manera independiente $-C(R^k)(R^k)-$, $-O-$, o $-N(R^k)-$;

[065] en donde cada R^k es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo, o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

[066] m es 2, 3, o 4;

[067] n es 1, 2, o 3;

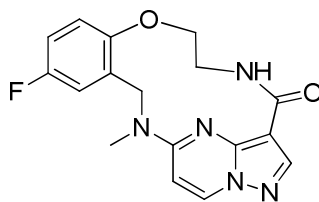
[068] p es 0, 1, 2, 3, o 4; y

[069] q es 0, 1, 2, 3, o 4;

[070] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

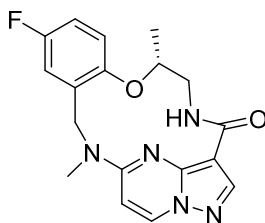
[071] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto seleccionado de las especies descritas o ejemplificadas en la siguiente descripción detallada.

[072] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que posee la fórmula:



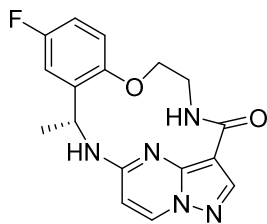
[073] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[074] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que posee la fórmula:



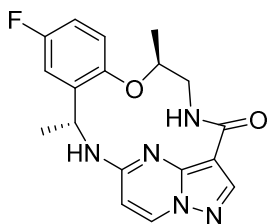
[075] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico

[076] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto de fórmula



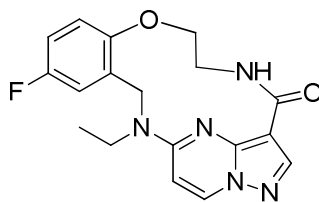
[077] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[078] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que posee la fórmula



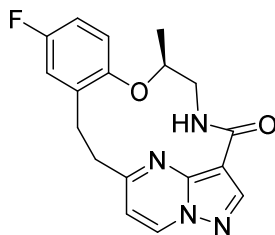
[079] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[080] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que posee la fórmula



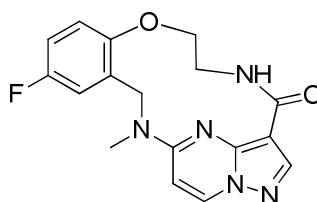
[081] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[082] En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que posee la fórmula

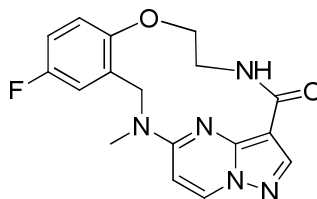


[083] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

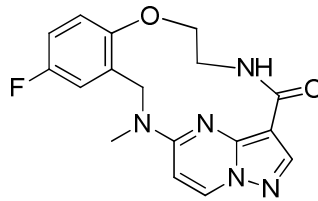
[084] En otro aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de la base libre del compuesto de la fórmula:



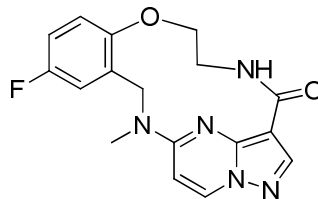
[085] que posee un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que la Fig. XX. En algunas modalidades, la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre del compuesto de la fórmula:



[086] en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo posee un pico en un ángulo de difracción (2θ) de 21,94. En algunas modalidades, la forma polimorfa 1 de la base libre del compuesto de la fórmula:



[087] en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo posee picos en ángulos de difracción (2θ) de 21,94 y 23,96. En algunas modalidades, la forma polimorfa 1 de la base libre del compuesto de la fórmula:



[088] en donde el patrón de difracción de rayos X posee picos en ángulos de difracción (2θ) de 21,94, 23,96 y 19,64.

[089] En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también consiste en un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar como medicamento.

[090] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar el cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunes, o inflamación, que comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento una

cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[091] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones médicas mencionadas, y al uso de tales compuestos y sales para el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones médicas.

[092] En incluso otro aspecto, la invención se refiere a un método para inhibir proteínas o tirosina quinasas, con inclusión de una o más de MET, ALK, ROS1, AXL, TRK, y JAK, que comprende poner en contacto una célula que comprende una o más de dichas quinasas con una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal del mismo, y/o con al menos una composición farmacéutica de la invención, en donde el paso de poner en contacto es *in vitro*, *ex vivo*, o *in vivo*.

[093] Las modalidades, características, y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

[094] Por razones de brevedad, las divulgaciones de las publicaciones citadas en esta memoria descriptiva, incluidas las patentes de invención, se incorporan a la presente por referencia.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[095] La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo-tridecin-4(5H)-ona (Ejemplo 20).

[096] La Fig. 2 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial de la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo-tridecin-4(5H)-ona (Ejemplo 20).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[097] Antes de describir en forma más detallada la presente invención, ha de entenderse que la presente invención no se limita a las modalidades particulares descriptas ya que tales modalidades pueden, por supuesto, variar. Ha de entenderse que la terminología utilizada en la presente tiene la finalidad de describir las modalidades particulares solamente y no se pretende que sea limitativa, dado que el alcance de la presente invención será limitará solamente por las reivindicaciones adjuntas.

[098] A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente poseen el mismo significado que el utilizado comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. Todas las patentes de invención, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente se incorporan

por referencia en su totalidad. Si una definición establecida en esta sección es contraria o de otro modo incoherente con una definición establecida en una patente de invención, solicitud u otra publicación que se incorpora a la presente por referencia, la definición establecida en esta sección prevalece sobre la definición incorporada en la presente por referencia.

[099] De acuerdo con su uso en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Se observa además que las reivindicaciones se pueden redactar de manera que excluyan algún elemento opcional. En este sentido, se pretende que esta declaración sirva como base antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva como “únicamente”, “solamente” y similares en relación a la mención de los elementos de las reivindicaciones, o al uso de una limitación “negativa”.

[0100] De acuerdo con su uso en la presente, los términos “que incluyen”, “que contienen” y “que comprenden” se utilizan en sentido abierto, no limitativo.

[0101] A los efectos de proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se emplean en la presente no están calificadas con el término “aproximadamente”. Se entiende que, si el término aproximadamente se utiliza o no explícitamente, toda cantidad indicada en la presente se refiere al valor real indicado así como también se refiere a la aproximación de ese valor indicado

que se inferiría razonablemente en base a la habilidad común en la técnica, con inclusión de los equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para ese valor dado. Siempre que se indique un rendimiento como porcentaje, ese rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se provee el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener bajo las condiciones de estequiometría particular. Las concentraciones que se indican como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indiquen de manera diferente.

[0102] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por aquellos que poseen un conocimiento común con la técnica a la que pertenece la invención. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente en la práctica o prueba de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan a la presente por referencia a los efectos de divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

[0103] Excepto que se observe otra cosa, los métodos y las técnicas de las modalidades de la presente generalmente se realizan de acuerdo con los métodos convencionales muy conocidos en la técnica y se describen en diversas referencias

generales y más específicas que se citan y explican a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, Cuarta Edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, páginas 360-361, 1084-1085; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta Edición, Wiley-Interscience, 2001.

[0104] La nomenclatura química para los compuestos descritos en la presente se derivó generalmente con el uso de ACD/Name 2014 (ACD/Labs) o ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer) disponibles en el comercio.

[0105] Se aprecia que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar en combinación con una única modalidad. Por el contrario, diversas características de la invención, que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única modalidad, también se pueden proporcionar de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las modalidades que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables se encuentran abarcadas específicamente por la presente invención y se divulgan en la presente como si cada combinación se divulgara individual y explícitamente hasta un grado tal que las combinaciones abarquen a los compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y probar

para determinar la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos mencionados en las modalidades que describen tales variables también se encuentran comprendidas específicamente por la presente invención y se divulgan en la presente como si cada una de tales subcombinaciones de grupos químicos se divulgara individual y explícitamente en la presente.

Definiciones químicas

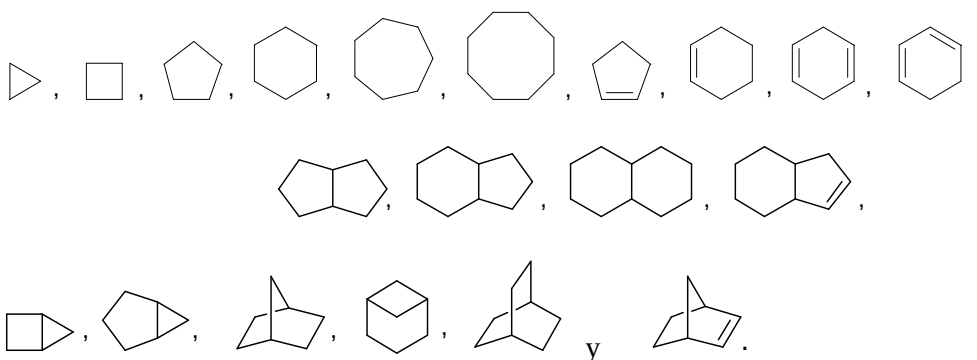
[0106] El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que posee de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, ter-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de la habilidad común en la técnica y las enseñanzas provistas en la presente se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos mencionados anteriormente.

[0107] El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que posee de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena, y que posee uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo (o vinilo), alilo, y but-3-en-1-ilo. Se incluyen en este término los isómeros cis y trans y sus mezclas.

[0108] El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que posee de 2 a 12

átomos de carbono en la cadena, y posee uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen acetilenilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

[0109] El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico que posee de 3 a 12 átomos de anillo. Los carbociclos policíclicos incluyen sistemas policíclicos fusionados, puenteados y espiro. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de fracciones unidos de manera adecuada:



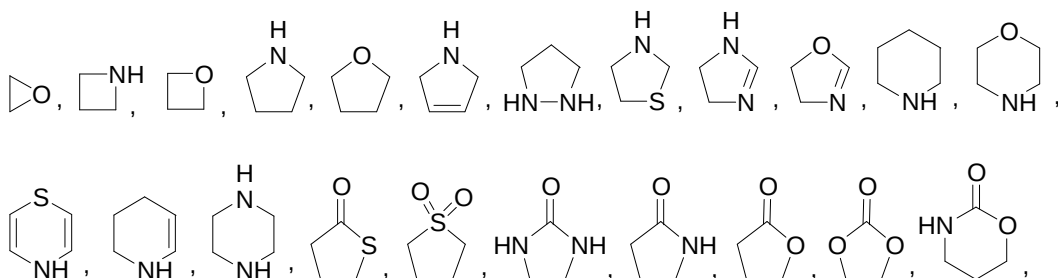
[0110] El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo, o yodo.

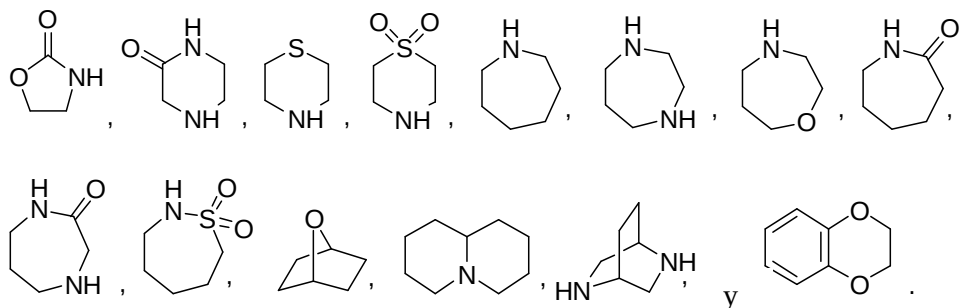
[0111] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo con uno o más sustituyentes halo, o uno, dos, o tres sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.

[0112] El término "arilo" se refiere a grupos policíclicos de anillo fusionado o monocíclicos todos de carbono de 6 a 14 átomos de carbono ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$) que poseen un sistema pi-electrones

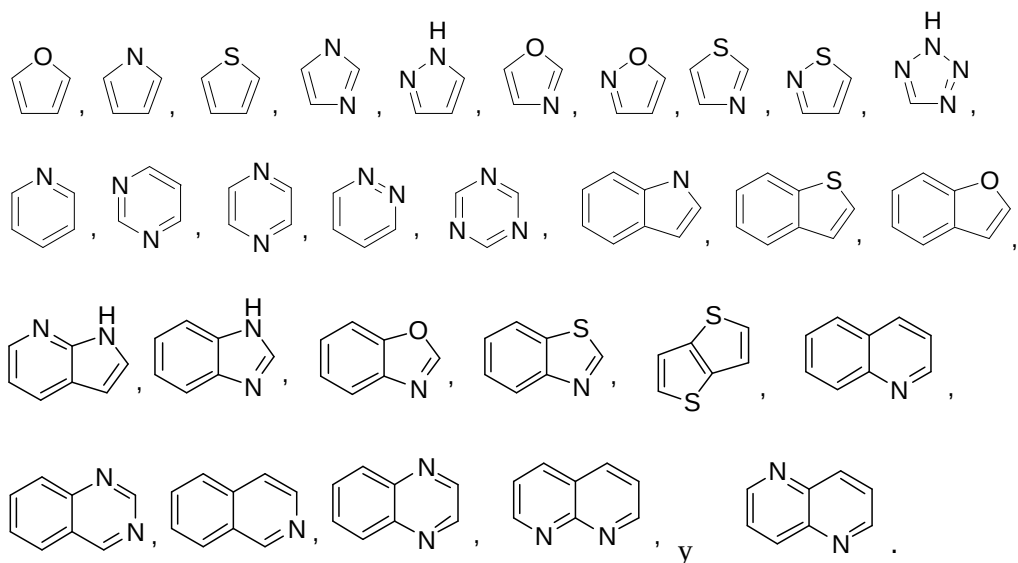
completamente conjugado. El arilo incluye grupos policíclicos de anillo fusionado o monocíclicos de carbono en su totalidad de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, "arilo C₆₋₁₀"). Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo se puede sustituir de acuerdo con lo descrito anteriormente por alquilo o no sustituirse. Los grupos sustituyentes también incluyen aquellos descritos en otras partes de la presente divulgación en relación a arilo.

[0113] El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico o policíclico que es saturado o parcialmente saturado y posee de 3 a 12 átomos de anillo, con 1 a 5 de los átomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas fusionados, puenteados y espiro. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre los miembros del anillo carbono o azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de fracciones enlazadas de manera adecuada:





[0114] El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico fusionado aromático (estructura de anillo que posee átomos de anillo o miembros seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que poseen de 3 a 12 átomos de anillo por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen a las siguientes entidades, en forma de fracciones enlazadas de manera adecuada:



Un heteroarilo "monocíclico" es un heterociclo aromático de cinco o seis miembros. Un heteroarilo de cinco miembros contiene hasta cuatro átomos de anillo de heteroátomo, en donde

(a) un átomo de anillo es oxígeno y azufre y cero, uno, o dos átomos de anillo es nitrógeno, o (b) cero átomos de anillo son oxígeno y azufre y hasta cuatro átomos de anillo son nitrógeno. En algunas modalidades, un heteroarilo de cinco miembros es furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, o tetrazol. Un heteroarilo de seis miembros contiene uno o dos átomos de anillo de nitrógeno. En algunas modalidades, un heteroarilo de seis miembros es piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, o triazina. Un "heteroarilo bicíclico" es un sistema bicíclico fusionado que comprende un anillo heteroarilo fusionado a un fenilo u otro anillo heteroarilo.

[0115] El término "oxo" representa un oxígeno carbonilo. Por ejemplo, un ciclopentilo sustituido con oxo es ciclopentanona.

[0116] El término "sustituido" significa que el grupo o fracción especificada porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta ningún sustituyente. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, se pretende que la sustitución se produzca en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En algunas modalidades, "sustituido" significa que el grupo o la fracción especificada porta uno, dos o tres sustituciones. En otras modalidades, "sustituido" significa que el grupo o la fracción que se especifica porta uno o dos sustituyentes. En incluso otras modalidades,

“sustituido” significa que el grupo o la fracción que se especifica porta un sustituyente.

[0117] Se pretende que toda fórmula ilustrada en la presente represente un compuesto de esa fórmula estructural así como también ciertas variaciones o formas. Por ejemplo, se pretende que una fórmula dada en la presente incluya una forma racémica, o uno o más isómeros enantioméricos, diastereoméricos o geométricos, o una mezcla de ellos. Adicionalmente, se pretende que toda fórmula dada en la presente se refiera también a un hidrato, solvato, o polimorfo de ese compuesto o una mezcla de ellos.

[0118] Se pretende también que toda fórmula dada en la presente represente las formas no etiquetadas así como también las formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente etiquetados poseen estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que posee una masa o número de masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , e ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos isotópicamente etiquetados son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o análisis por imágenes [como, por

ejemplo, tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computada de emisión de un único fotón (SPECT, por sus siglas en inglés)] que incluyen ensayos de distribución de tejidos de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Además, la sustitución con isótopos más pesados como, por ejemplo, el deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o requisitos de menores dosis. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención y sus profármacos pueden prepararse generalmente mediante la realización de los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones que se describen a continuación con la sustitución de un reactivo etiquetado de manera isotópica fácilmente disponible por un reactivo etiquetado de manera no isotópica.

[0119] La nomenclatura “(ATOM)_{i-j}” con $j > i$, cuando se aplica en la presente a una clase de sustituyentes, se refiere a las modalidades de la presente invención para la que, de manera independiente, se realiza cada uno del número de miembros de átomos, de i a j que incluyen i y j , es, de manera independiente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere en forma independiente a las modalidades que poseen un miembro de carbono (C_1), modalidades que poseen dos miembros de carbono (C_2), y modalidades que poseen tres miembros de carbono (C_3).

[0120] Todo disustituyente mencionado en la presente comprende las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, en donde $A \neq B$, se refiere en la presente a dicho disustituyente con A fijado a un primer miembro sustituido y B fijado a un segundo miembro sustituido, y se refiere también a ese disustituyente con A fijado al segundo miembro sustituido y B fijado al primer miembro sustituido.

[0121] La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I) o (I-A), con preferencia de aquellos descritos precedentemente y de los compuestos específicos ejemplificados en la presente y composiciones farmacéuticas que comprenden tales sales, y métodos para usar dichas sales.

[0122] Una "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa una sal de un ácido libre o una base de un compuesto representado en la presente que no es tóxico, es biológicamente tolerable o de otro modo biológicamente adecuado para la administración al individuo. Véase, en general, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son efectivas y adecuadas desde el punto de vista farmacológico para tomar contacto con los tejidos de los individuos sin una indebida toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto descrito en la presente puede poseer

un grupo lo suficientemente ácido, un grupo lo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales, o más de uno de cada tipo, y reaccionar en forma acorde con una cantidad de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

[0123] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilensulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, y mandelatos. Los listados de otras sales adecuadas aceptables desde el punto de vista farmacéutico se hallan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

[0124] Para un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) que contiene un nitrógeno básico, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable mediante cualquier método adecuado

disponible en la técnica, por ejemplo, mediante un tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, como, por ejemplo, ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido de piranosidilo, como, por ejemplo, ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, como, por ejemplo, ácido mandélico, ácido cítrico, o ácido tartárico, un aminoácido, como, por ejemplo, ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, como, por ejemplo, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como, por ejemplo, ácido laurilsulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, o ácido etansulfónico, o cualquier mezcla compatible de ácidos como, por ejemplo, aquellos datos como ejemplos en la presente y cualquier otro ácido y sus mezclas que se consideran equivalentes o sustituyentes aceptables a la luz del nivel común de habilidad en esta tecnología.

[0125] La invención se refiere también a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (I-A), y a métodos de tratamiento que emplean a dichos

profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, luego de la administración a un individuo, proporciona el compuesto *in vivo* mediante un proceso químico o fisiológico como, por ejemplo, solvolisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que al llevarse a un pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) o (I-A)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y, de otro modo biológicamente adecuado para administrarse al individuo. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados adecuados de profármacos se encuentran descritos, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" (Diseño de profármacos), ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

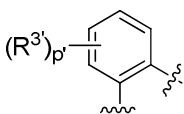
[0126] La presente invención también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I) o (I-A), y a los usos de los metabolitos en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo de metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una de sus sales. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar mediante técnicas de rutina conocidas o disponibles en el arte. Véanse, por ejemplo, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev.*

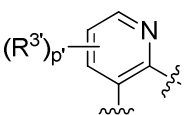
Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); y Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

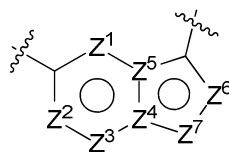
Modalidades Representativas

[0127] En algunas modalidades de Fórmula (I-A), el anillo A' es arilo o heteroarilo monocíclico y el anillo B' es heteroarilo bicíclico. En otras modalidades, el anillo A' es heteroarilo bicíclico y el anillo B' es arilo o heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, el anillo A' es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros. En otras modalidades, el anillo B' es heteroarilo bicíclico que contiene 1, 2, o 3 átomos de anillo de nitrógeno. En otras modalidades, el anillo A' es fenilo o piridilo.

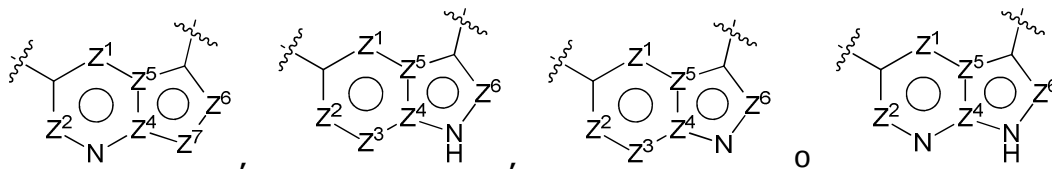
[0128] En incluso otras modalidades, el anillo A' es fenilo. En incluso otras modalidades, el anillo A' sustituido con -

(R^{3'})_{p'} es . En incluso otras modalidades, el anillo

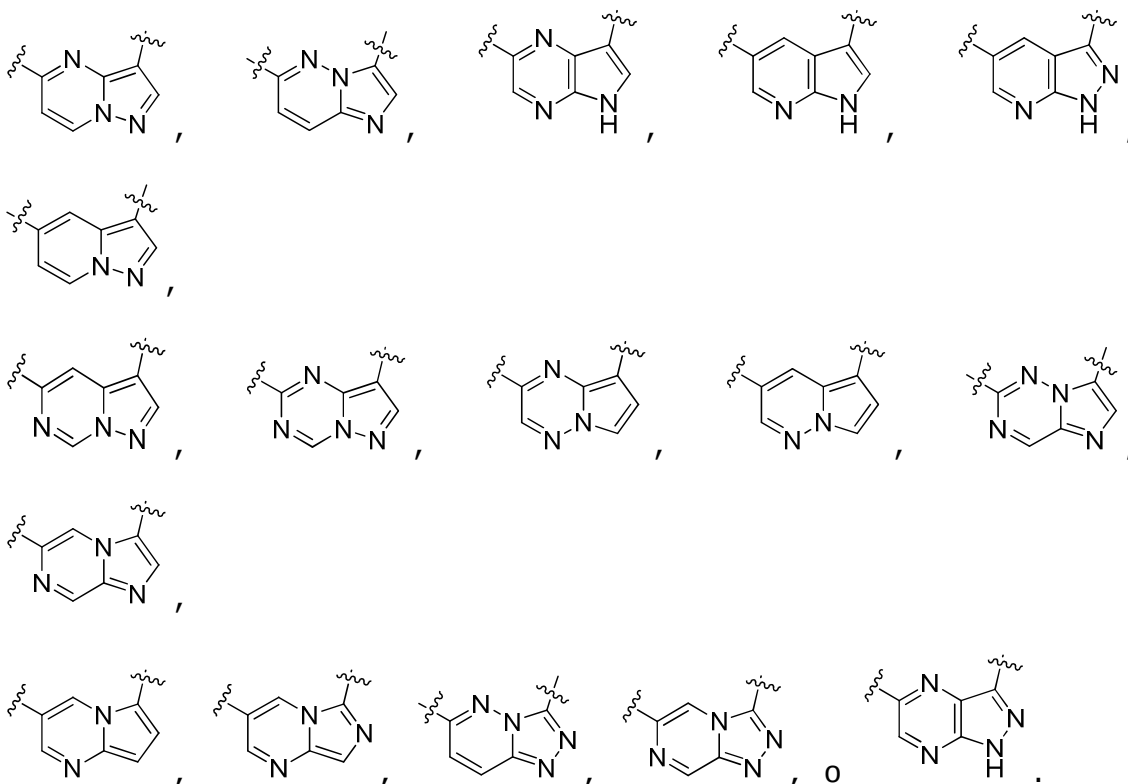
A' sustituido con -(R^{3'})_{p'} es . En algunas modalidades, el anillo B' es:



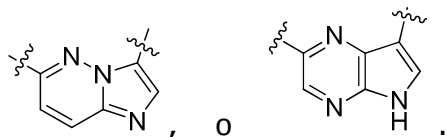
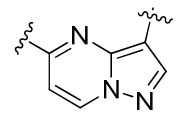
en donde Z^1-Z^7 se definen de acuerdo con lo descripto en la presente. En incluso otras modalidades, el anillo B' es:



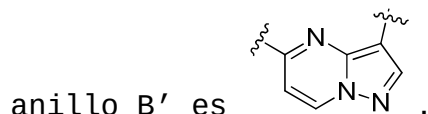
en donde Z^{1-7} se definen de otro modo de acuerdo con lo descripto en la presente. En incluso otras modalidades, el anillo B' es:



En incluso otras modalidades, el anillo B' es

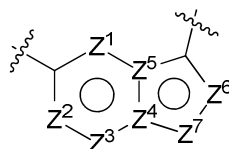


En incluso otras modalidades, el

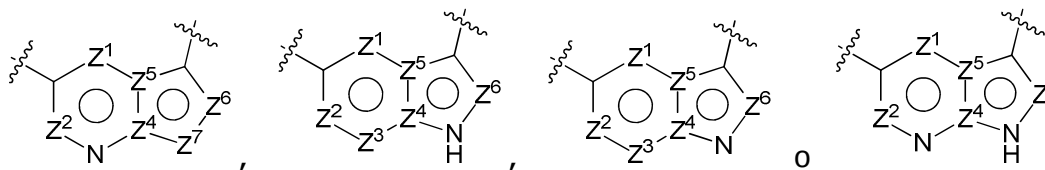


anillo B' es

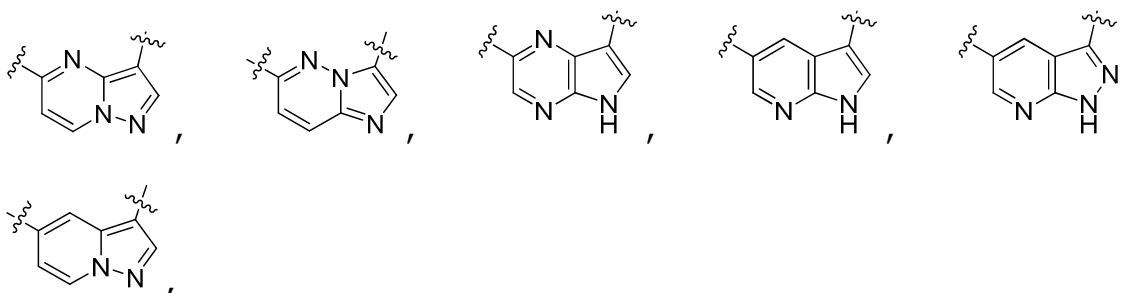
[0129] En otras modalidades de Fórmula (I-A), el anillo A' es un grupo heteroarilo bicíclico, y es:

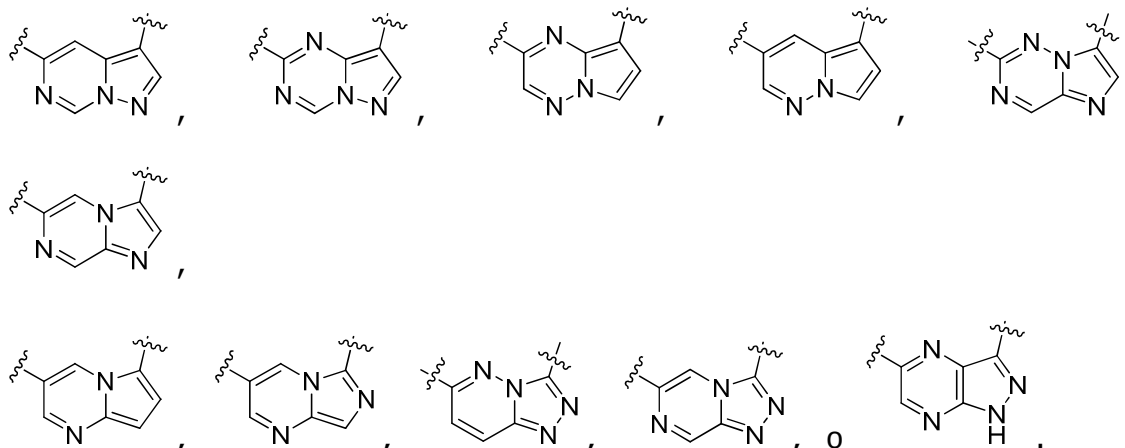


en donde Z^1 - Z^7 se definen de acuerdo con lo descripto en la presente. En incluso otras modalidades, el anillo A' es:

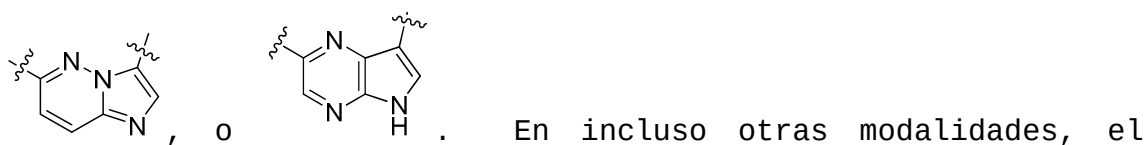
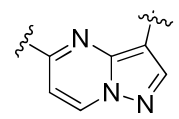


en donde Z^{1-7} se definen de otro modo de acuerdo con lo descripto en la presente. En incluso otras modalidades, el anillo A' es:



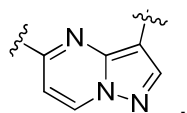


En incluso otras modalidades, el anillo A' es



En incluso otras modalidades, el

anillo A' es



[0130] En algunas modalidades, el anillo B' es el arilo o heteroarilo monocíclico. En otras modalidades, el anillo B' es fenilo. En otras modalidades, el anillo B' es piridilo.

[0131] En algunas modalidades, cada $R^{3'}$ es, de manera independiente, deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -NHC(O) alquilo C₁₋₄, -SO₂ alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo. En incluso otras modalidades, cada $R^{3'}$ es, de manera

independiente, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, o -CF₃. En incluso otras modalidades, cada R^{3'} es flúor o cloro.

[0132] En algunas modalidades, R^{7'} es H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I-A). En otras modalidades, R^{7'} es H, o es metilo, etilo, propilo, isopropilo, o ciclopropilo, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I-A). En incluso otras modalidades, R^{7'} es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico. En incluso otras modalidades, R^{7'} es H, metilo, hidroxietilo, -CH₂CONH₂, o 3-pirrolidinilmetilo. En incluso otras modalidades, R^{7'} es H o metilo.

[0133] En algunas modalidades, R^{1'} y R^{2'} son cada uno de manera independiente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I-A). En otras modalidades, R^{1'} es H. En incluso otras modalidades, R^{2'} es deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I-A). En incluso otras modalidades, $R^{2'}$ es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C_{1-4} , -CONH₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico. En incluso otras modalidades, $R^{2'}$ es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo. En incluso otras modalidades, $R^{2'}$ es H. En incluso otras modalidades, $R^{2'}$ es metilo.

[0134] En algunas modalidades, cada $R^{k'}$ es, de manera independiente, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o ciclopropilo. En otras modalidades, cada $R^{k'}$ es, de manera independiente, H o metilo.

[0135] En algunas modalidades, cada L^1 y L^2 es, de manera independiente, -CH₂- o -CH(metil)-, -CH(metilo sustituido)-, -CH(C₃₋₆ciclopropilo)-, -CH(OH)-, -O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, -N(ciclopropilo C_{3-6})-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-. En algunas modalidades, $-(L^1)_{n'}$ - es -CH₂-O-, -CH(alquilo C_{1-4})-O-, o -CH(cicloalquilo C_{3-6})-O-. En otras modalidades, $-(L^1)_{n'}$ - es -CH(H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido)-N(H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido)-, -CH(CO₂ alquilo C_{1-4} o C(O)N(H o alquilo C_{1-4})₂)-N(H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido). En incluso otras modalidades, $-(L^1)_{n'}$ - es -CH₂S(O)₀₋₂-. En otras

modalidades, $-(L^1)_{n'}$ es $-SO_2-N(H \text{ o alquilo } C_{1-4})$. En algunas modalidades, $-(L^1)_{n'}$ es $-(CH_2)_3$. En algunas modalidades, $-(L^1)_{n'}$ es $-(CH_2)_2$. En algunas modalidades, $-(L^1)_{n'}$ es $-CH(CH_3)CH_2$.

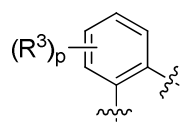
[0136] En algunas modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-O-(C(R^{1'})(R^{2'}))_{2-3}$. En otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-O-(CH_2)_{2-3}$. En otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-N(R^{k'})-(C(R^{1'})(R^{2'}))_{2-3}$. En otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-N(H \text{ o alquilo } C_{1-4})-(CH_2)_{2-3}$. En otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-S-(C(R^{1'})(R^{2'}))_{2-3}$. En otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-SO_2-(C(R^{1'})(R^{2'}))_{2-3}$. En incluso otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-SO_2-N(R^{k'})-(C(R^{1'})(R^{2'}))_2$. En incluso otras modalidades, $-(L^2)_{m'}$ es $-(C(R^{1'})(R^{2'}))_3$.

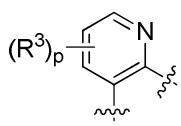
[0137] En algunas modalidades, m' es 3. En otras modalidades, m' es 4. En incluso otras modalidades, m' es 5. En algunas modalidades, n' es 2. En otras modalidades, n' es 3. En incluso otras modalidades, n' es 4. En algunas modalidades, p' es 0, 1, o 2. En otras modalidades, p' es 1 o 2. En algunas modalidades, q' es 0. En otras modalidades, q' es 1. En incluso otras modalidades, q' es 2.

[0138] En algunas modalidades de Fórmula (I-A), son compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otras modalidades, los compuestos de Fórmula (I-A) son compuestos de Fórmula (I), en donde cada variable, de manera independiente, se define como se indica a continuación para la Fórmula (I). En algunas modalidades, las variables de Fórmula (I-A) se mapean sobre la Fórmula (I) de la siguiente

manera: A' es A ; B' es B ; $R^{1'}$ es R^1 ; $R^{2'}$ es R^2 ; $R^{3'}$ es R^3 ; $R^{4'}$ es R^4 ; $R^{7'}$ es R^7 ; $R^{a'}-R^{f'}$ y $R^{i'}-R^{k'}$ mapean sobre R^a-R^f y R^i-R^k , respectivamente; y L^1 y L^2 son $-Y-(C(R^5)(R^6))_m-$ y $-C((R^1)(R^2))_n-X-$, respectivamente.

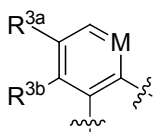
[0139] En algunas modalidades de Fórmula (I), el anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros. En otras modalidades, el anillo A es fenilo o piridilo. En incluso otras modalidades, el anillo A es fenilo. En incluso otras

modalidades, el anillo A sustituido con $-(R^3)_p$ es . En incluso otras modalidades, el anillo A sustituido con $-(R^3)_p$

es .

[0140] En algunas modalidades, cada R^3 es, de manera independiente, deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2H$, $-NHC(O)$ alquilo C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo. En incluso otras modalidades, cada R^3 es, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-CN$, o $-CF_3$. En incluso otras modalidades, cada R^3 es flúor o cloro.

[0141] En incluso otras modalidades, el anillo A sustituido

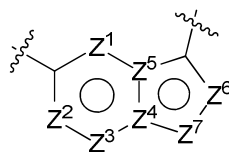
con $-(R^3)_p$ es , en donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, flúor, o cloro y M es CH o N. En algunas modalidades, R^{3a} es flúor.

[0142] En algunas modalidades, p es 1 o 2. En otras modalidades, p es cero. En incluso otras modalidades, p es 1. En incluso otras modalidades, p es 2.

[0143] En algunas modalidades, el anillo B es un heteroarilo bicíclico. En otras modalidades, el anillo B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

[0144] En algunas modalidades, cada R^4 es, de manera independiente, deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -NHC(O) alquilo C₁₋₄, -SO₂ alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo. En incluso otras modalidades, cada R^4 es, de manera independiente, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, o -CF₃.

[0145] En otras modalidades, el anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es:



en donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , y Z^6 son cada uno de manera independiente $-C(R^x)-$ o N;

en donde cada R^x es, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , -O- alquilo C_{1-4} , -OH, $-NH_2$, - NH alquilo C_{1-4} , -NH-fenilo, -NH-heteroarilo, CN, o $-CF_3$;

[0146] Z^4 y Z^5 son cada uno de manera independiente $-C-$ o $-N-$; y

[0147] Z^7 es $-CH-$, $-N-$, o $-NH-$;

[0148] En otras modalidades:

[0149] (a) Z^1 , Z^4 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0150] (b) Z^1 , Z^5 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0151] (c) Z^1 y Z^3 son cada uno $-N-$ y Z^7 es $-NH-$;

[0152] (d) Z^3 es $-N-$ y Z^7 es $-NH-$;

[0153] (e) Z^3 y Z^6 son cada uno $-N-$ y Z^7 es $-NH-$;

[0154] (f) Z^2 , Z^4 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0155] (g) Z^1 , Z^2 , Z^4 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0156] (h) Z^1 , Z^3 , y Z^4 son cada uno $-N-$;

[0157] (i) Z^3 y Z^4 son cada uno $-N-$;

[0158] (j) Z^1 , Z^2 , Z^5 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0159] (k) Z^2 , Z^5 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0160] (l) Z^3 y Z^5 son cada uno $-N-$;

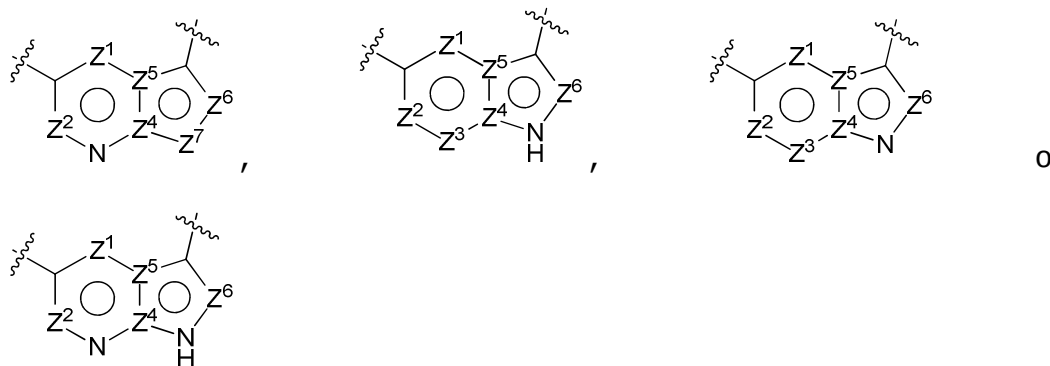
[0161] (m) Z^3 , Z^5 , y Z^6 son cada uno $-N-$;

[0162] (n) Z^1 , Z^5 , Z^6 , y Z^7 son cada uno $-N-$;

[0163] (o) Z^2 , Z^5 , Z^6 , y Z^7 son cada uno -N-; o

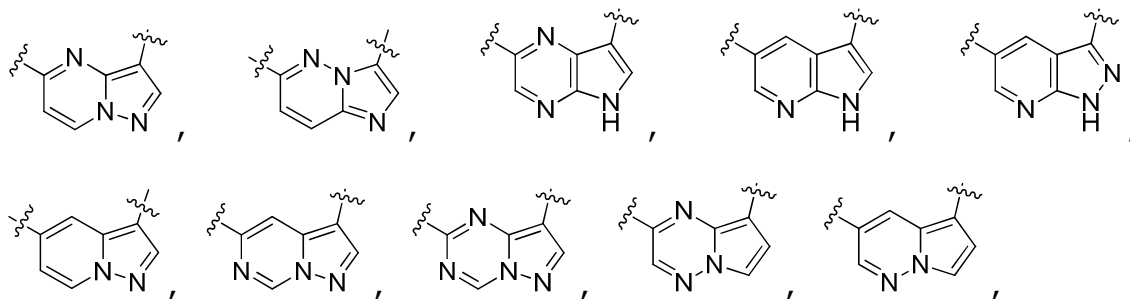
[0164] (p) Z^1 , Z^3 , y Z^6 son cada uno -N- y Z^7 es -NH-.

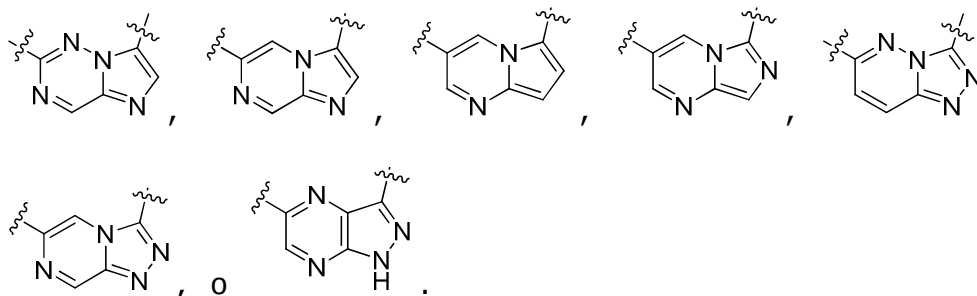
[0165] En incluso otras modalidades de (a)-(p), cada átomo de anillo Z que no se encuentra expresamente definido es, de manera independiente, -C- o -C(R^x)- (consistente con la definición de dicho átomo de anillo). En incluso otras modalidades, Z^3 es -N-. En otra modalidad, Z^7 es -N- o -NH-. En incluso otras modalidades, Z^3 es -N- y Z^7 es -N- o -NH-. En incluso otras modalidades, el anillo B sustituido con -(R⁴)_q es:



[0166] en donde Z^{1-7} se definen de otro modo como se definieron anteriormente.

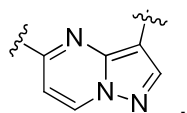
[0167] En incluso otras modalidades, el anillo B sustituido con -(R⁴)_q es:





[0168] En incluso otras modalidades, el anillo B sustituido

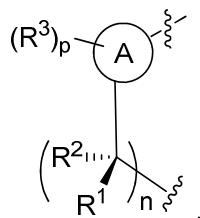
con $-(R^4)_q$ es En incluso otras modalidades, el anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es



[0169] En algunas modalidades, q es 0. En otras modalidades, q es 1.

[0170] En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I). En otras modalidades, R^1 es H. En incluso otras modalidades, R^2 es deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I). En incluso otras modalidades, R^2 es H

o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico. En incluso otras modalidades, R² es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo. En incluso otras modalidades, R² es H. En incluso otras modalidades, R² es metilo. En incluso otras modalidades, R¹ es H, y R² no es H y es la configuración estereoquímica que se muestra a continuación:



[0171] En incluso otras modalidades, R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆. En otras modalidades, R¹ y R² se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

[0172] En algunas modalidades, n es 1 o 2. En incluso otras modalidades, n es 1.

[0173] En algunas modalidades, R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I). En otras modalidades, cada R⁵ es H. En incluso otras modalidades,

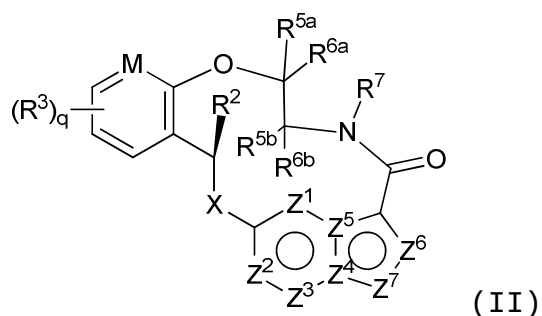
cada R^6 es, de manera independiente, H, o es metilo, etilo o ciclopropilo, cada uno sustituido o no sustituido como en la Fórmula (I). En incluso otras modalidades, cada R^6 es, de manera independiente, H o metilo, no sustituido o sustituido con -OH. En incluso otras modalidades, cada R^6 es H o metilo. En incluso otras modalidades, R^5 y R^6 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} . En otras modalidades, R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

[0174] En algunas modalidades, m es 2 o 3. En otras modalidades, m es 2.

[0175] En algunas modalidades, R^7 es H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, o heteroarilo monocíclico, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I). En otras modalidades, R^7 es H, o es metilo, etilo, propilo, isopropilo, o ciclopropilo, cada uno no sustituido o sustituido como en la Fórmula (I). En incluso otras modalidades, R^7 es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C_{1-4} , - NH_2 , -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C_{1-4} , -CONH₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico. En incluso otras modalidades, R^7 es H, metilo, hidroxietilo, -CH₂CONH₂, o 3-pirrolidinilmetilo. En incluso otras modalidades, R^7 es H o metilo.

[0176] En algunas modalidades, cada X e Y es, de manera independiente, -O- o -N(R^k)-. En algunas modalidades, X es -O- o -N(R^k)-. En algunas modalidades, Y es -O-. En algunas modalidades, cada R^k es, de manera independiente, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o ciclopropilo. En otras modalidades, cada R^k es, de manera independiente, H o metilo.

[0177] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (II):

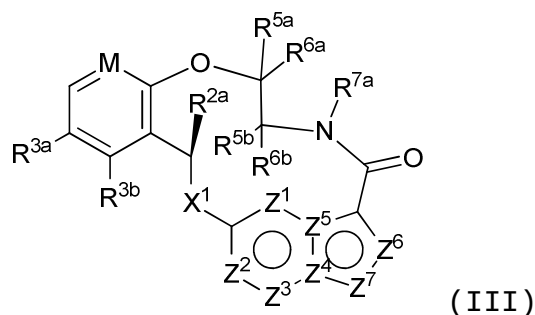


[0178] en donde M, R³, q, R², X, R⁷, y Z¹⁻⁷ son cada uno como se definen en cualquiera de las varias maneras mencionadas en la presente;

[0179] R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, y R^{6b} son cada uno R⁵ y R⁶ como se definieron en cualquiera de las varias maneras mencionadas anteriormente;

[0180] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0181] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (III):



[0182] en donde:

[0183] M es CH o N;

[0184] R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, o -CF₃;

[0185] R^{2a} es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

[0186] X^1 es O o -N(CH₃)-;

[0187] R^{5a} , R^{6a} , R^{5b} , y R^{6b} son cada uno de manera independiente H, o metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

[0188] R^{7a} es H o es metilo o etilo, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

[0189] Z^{1-7} son cada uno como se definieron en cualquiera de las varias maneras mencionadas anteriormente;

[0190] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0191] En algunas modalidades de Fórmula (III), M es CH.

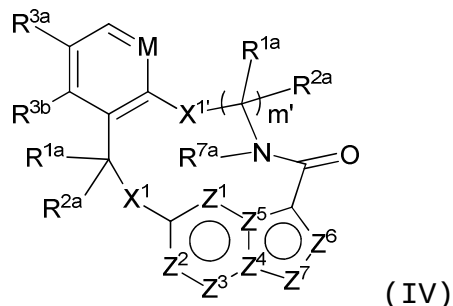
[0192] En otras modalidades, R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, flúor, o cloro. En incluso otras modalidades, R^{3a} es H o flúor. En incluso otras modalidades, R^{3a} es flúor. En incluso otras modalidades, R^{3b} es H o cloro.

[0193] En algunas modalidades de Fórmula (III), R^{2a} es H, metilo, fluormetilo, o ciclopropilo.

[0194] En algunas modalidades o Fórmula (III), X^1 es O. En otras modalidades, X es $-N(CH_3)-$.

[0195] En algunas modalidades, R^{7a} es H, metilo, hidroxietilo, $-CH_2CONH_2$, o 3-pirrolidinilmetilo. En otras modalidades, R^{7a} es H o metilo.

[0196] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (IV):



[0197] en donde:

[0198] M es CH o N;

[0199] X^1 y $X^{1'}$ son, de manera independiente, $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ o $-N(R^{k'})-$;

[0200] cada R^{1a} y R^{2a} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)_2NR^{a'}$ o $-OR^{a'}$ en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_{1-6} , de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4a})₂, $NHC(O)$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-NHC(O)NH$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$ alquilo C_{1-4} , $NHC(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-NHC(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4})₂, $-Salquilo$ C_{1-4} , $-S(O)$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, cicloalquilo C_{3-6} , o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

[0201] R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-CN$, o $-CF_3$;

[0202] R^{7a} es H, alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, $-CN$, $-OH$,

-O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

[0203] cada R^{k'} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico en el R^{k'} es, de manera independiente, sustituido opcionalmente por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o -OR^{a'};

[0204] en donde cada R^{a'} y R^{b'} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo;

[0205] cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es, de manera independiente, N, NH, o C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O- alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN, o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es N o NH; y

[0206] m' es 2 o 3;

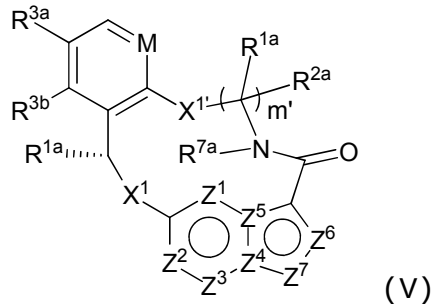
[0207] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0208] En algunas modalidades, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, y Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 y Z^3 son N, Z^7 es NH y Z^2 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^3 y Z^6 son N, Z^7 es NH y Z^2 , Z^4 y Z^5 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 es N, Z^7 es NH y Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 y Z^6 son N, Z^7 es NH y Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^4 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^5 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^7 son N y Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^2 , Z^5 y Z^7 son N y Z^3 , Z^4 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 , Z^5 y Z^6 son N y Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 y Z^4 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^2 y Z^4 son N y Z^3 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^3 y Z^4 son N y Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En

algunas modalidades, Z^3 y Z^4 son N y Z^1 , Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^5 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 y Z^5 son N y Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 y Z^4 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H.

[0209] En algunas modalidades, $R^{k'}$ se selecciona del grupo que consta de H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunas modalidades, M es CH. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, y Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, y X^1 es $-N(R^{k'})-$. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, X^1 es $-N(R^{k'})-$, y $X^{1'}$ es $-O-$. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, X^1 es $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, y $X^{1'}$ es $-O-$.

[0210] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (V):



[0211] en donde:

[0212] M es CH o N;

[0213] X^1 y $X^{1'}$ son, de manera independiente, $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ o $-N(R^{k'})-$;

[0214] cada R^{1a} y R^{2a} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)_2NR^{a'}$ o $-OR^{a'}$ en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-6} , de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-NHC(O)NH$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$ alquilo C_{1-4} , $NHC(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-NHC(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-N$ alquilo $(C_{1-4})C(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, cicloalquilo C_{3-6} , o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

[0215] R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, o -CF₃;

[0216] R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

[0217] cada $R^{k'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico en el $R^{k'}$, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o -OR^{a'};

[0218] en donde cada $R^{a'}$ y $R^{b'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo;

[0219] cada Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 o Z^7 es, de manera independiente, N, NH, o C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es, de manera independiente, H, deuterio, halógeno,

alquilo C₁₋₄, -O- alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN, o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ sea N o NH; y

[0220] m' es 2 o 3;

[0221] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

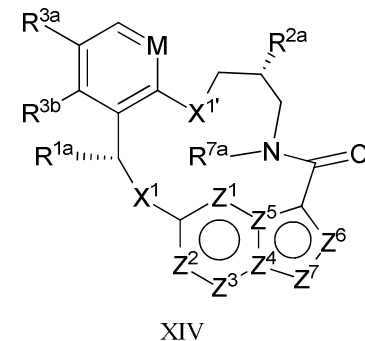
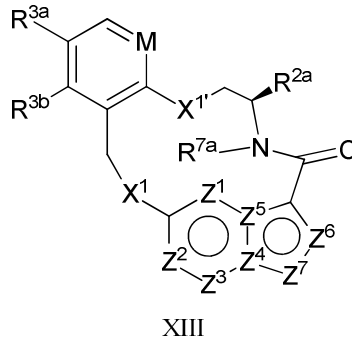
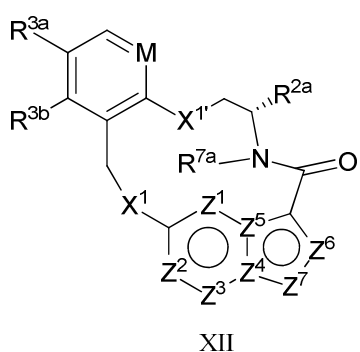
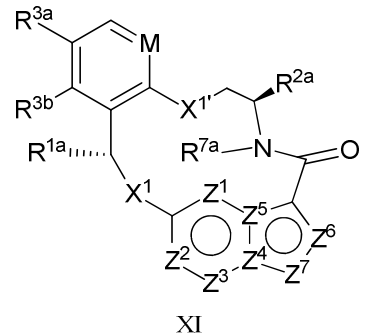
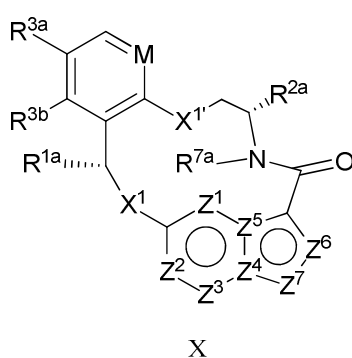
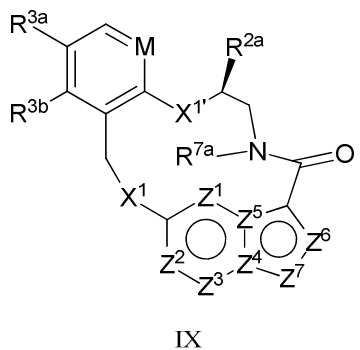
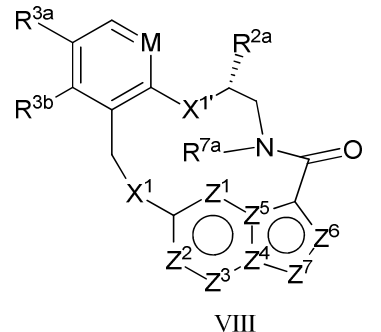
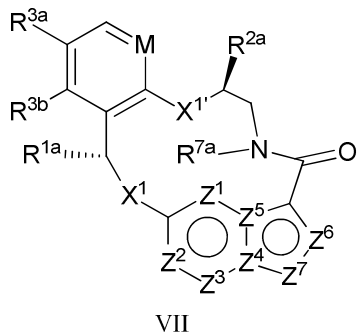
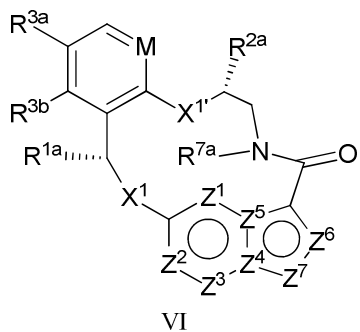
[0222] En algunas modalidades, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En

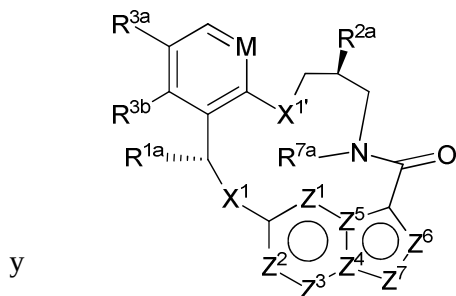
algunas modalidades, Z^1 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 y Z^4 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^2 y Z^4 son N y Z^3 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^3 y Z^4 son N y Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 y Z^4 son N y Z^1 , Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^5 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 y Z^5 son N y Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 y Z^4 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H.

[0223] En algunas modalidades, $R^{k'}$ se selecciona del grupo que consta de H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunas modalidades, M es CH. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, y Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, y X^1 es $-N(R^{k'})-$. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, X^1 es $-N(R^{k'})-$, y $X^{1'}$ es $-O-$. En algunas

modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H, X^1 es $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, y $X^{1'}$ es $-O-$.

[0224] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos seleccionados del grupo que consta de:





XV

[0225] en donde:

[0226] M es CH o N;

[0227] X^1 y $X^{1'}$ son, de manera independiente, $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ o $-N(R^{k'})-$;

cada R^{1a} y R^{2a} es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)_2NR^{a'}$ o $-OR^{a'}$ en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-6} , de manera independiente, se sustituye opcionalmente por deuterio, halógeno, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-NHC(O)NH$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$ alquilo C_{1-4} , $NHC(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-NHC(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $C(O)O$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, cicloalquilo C_{3-6} , o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

[0228] R^{3a} y R^{3b} son cada uno de manera independiente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN, o -CF₃;

[0229] R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, de manera independiente, se sustituye opcionalmente por halógeno, -OH, -O alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂ alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

[0230] cada $R^{k'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo monocíclico o bicíclico en el $R^{k'}$ es, de manera independiente, opcionalmente substituido por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o -OR^{a'};

[0231] en donde cada $R^{a'}$ y $R^{b'}$ es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo;

[0232] cada Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 o Z^7 es, de manera independiente, N, NH, o C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla

presente es, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O- alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN, o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ sea N o NH; y

[0233] m' es 2 o 3;

[0234] o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0235] En algunas modalidades, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son

$C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 y Z^4 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^2 y Z^4 son N y Z^3 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^1 , Z^3 y Z^4 son N y Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 y Z^4 son N y Z^1 , Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^5 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^3 y Z^5 son N y Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^6 y Z^7 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 y Z^4 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H.

[0236] En algunas modalidades, $R^{k'}$ se selecciona del grupo que consta de H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunas modalidades, M es CH. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, y Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, y X^1 es $-N(R^{k'})-$. En algunas modalidades, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son $C(R^x)$, en donde cada R^x cuando se halla presente es H, X^1 es $-N(R^{k'})-$, y $X^{1'}$ es $-O-$. En algunas

modalidades, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando se halla presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})-, y X^{1'} es -O-.

[0237] En otras modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consta de (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida; 2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida;

(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4

(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-
etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-
4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-
etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-
4(5H)-ona; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-
etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclo tridecin-
17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-
etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclo tridecin-
17(14H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-
3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzo
dioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-7-metil-
14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]
benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5-
metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-
k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona;
3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido
[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-
ona; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-
(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriaza
ciclotridecin-12(10H)-ona; 3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-
tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-
d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona; (13R)-12-cloro-
11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-
(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-
4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-
1,15-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclo

tridecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrol[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrol[3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona;

9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazol[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazol[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; 10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona; y 9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona.

ciclotridecin-16(13H)-ona; o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0238] En otras modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consta de 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; 10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona; 14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol

[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxilato de metilo; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxamida; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclo

tridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 14,14-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][10,1,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13,13-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(14H)-ona; 13,13-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(14H)-ona; 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-

ona; 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (14*R*)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-*e*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-*e*][7,2,4,10]benzoxatriazaciclotridecin-8(5H)-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-*e*][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-*e*][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5H)-ona; 4,4-dióxido de 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-*e*][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5H)-ona; y 4,4-dióxido de 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9H-1,16-etenopirazol[3,4-*e*][7,2,4,8,11]benzotiatetraazaciclotetradecin-9-ona; o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0239] En otras modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consta de 11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; 13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-

tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza
 ciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-²H₄)-
 6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxa
 triazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 11-fluoro-13-fenil6,7,13,14-
 tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza
 ciclotridecin-4(5*H*)-ona; 13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-
 6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]
 benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-
 hidroxil-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-
 etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-
 ona; (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxil-14-metil-5,6,7,8,14,15-
 hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriaza
 ciclotetradecin-4-ona; (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-
 6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*,13*R*)-11-
 fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol
 [4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*)-11-
 fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol
 [4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*)-11-
 fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol
 [4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-
 fluoro-7-hidroxil-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-
 etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-
 ona; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-
 ona; 11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-

etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-
 ona; 12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-
 1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin
 -4-ona; 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-
 ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-
 tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza
 ciclotridecin-4(5*H*)-ona; 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-
 1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9]benzoxadiazaciclotetradecin-4-
 ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-
 ona; 11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-
 tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 8-óxido de
 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; 8,8-dióxido
 de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol
 [4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*)-
 11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-
f][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*S*,13*R*)-11-
 fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol
 [4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona;
 (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-
 etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-
 ona; (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-
 tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza

ciclotridecin-4(5H)-ona; y 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazacicotridecin-4(5H)-ona; o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0240] En otras modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona del grupo que consta de (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-5(4H)-il]acetamida; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacicotridecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclo

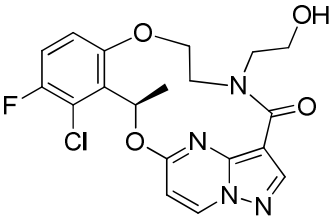
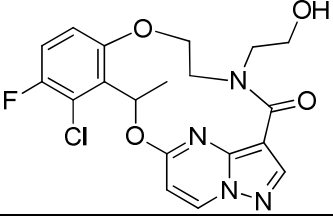
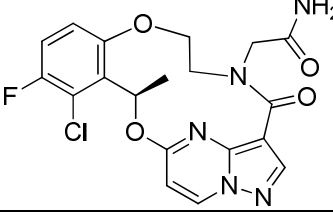
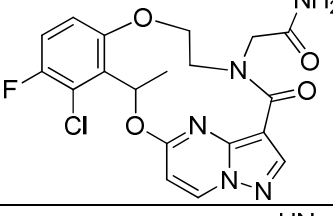
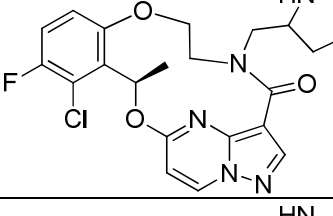
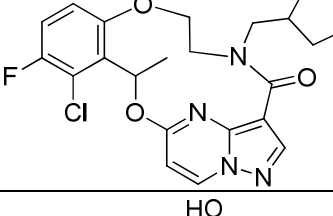
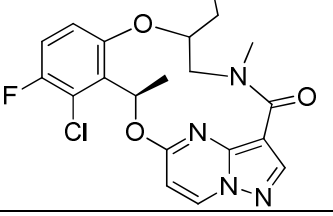
tridecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza

ciclotridecin-4(5*H*)-ona; (14*R*)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona; (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona; (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5*H*)-ona; (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxa triazaciclotridecin-4(5*H*)-ona; y (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3-

f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona; o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

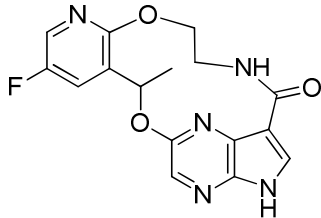
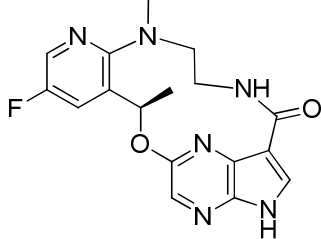
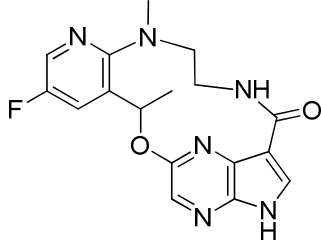
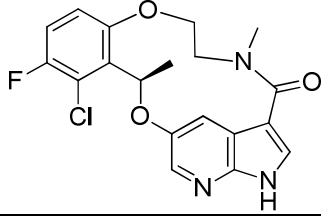
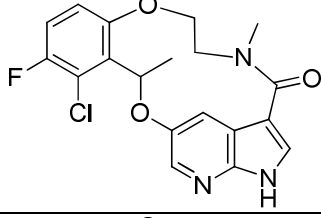
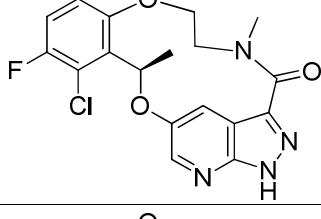
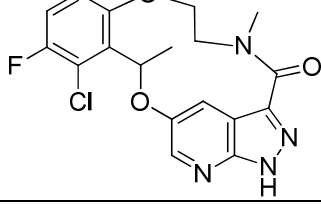
[0241] A continuación, se representan las modalidades ilustrativas de los compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

Ej.	Estructura	Denominación química
1		(13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
1-1		5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
2		(13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
2-1		11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
3		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
3-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

4		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
4-1		12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
5		2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida
5-1		2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida
6		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
6-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
7		(13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

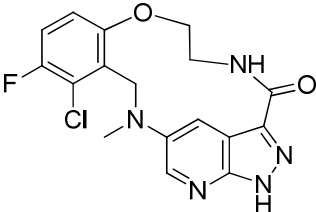
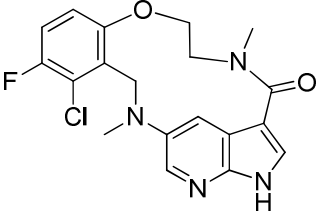
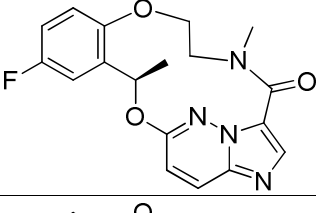
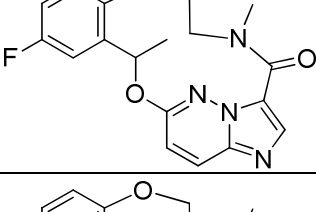
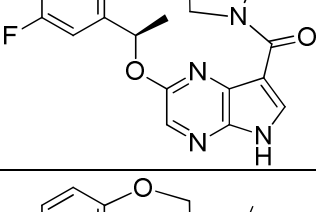
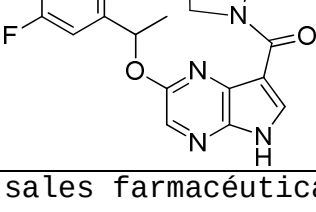
7-1		12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
8		(13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
8-1		11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
9		(13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
9-1		13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
10		(13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
10-1		11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
11		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

11-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotriecin-4(5H)-ona
12		12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotriecin-4(5H)-ona
13		12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotriecin-4(5H)-ona
14		(8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriaza ciclotridecin-17(14H)-ona
14-1		9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
15		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotriecin-16(13H)-ona
15-1		8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona
16		(5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona

16-1		3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiaza ciclotridecin-12(13H)-ona
17		(5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,3,7,10]oxatriaza ciclotridecin-12(10H)-ona
17-1		3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrol[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona
18		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona
18-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-4(5H)-ona
19		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona
19-1		8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclotridecin-16(13H)-ona

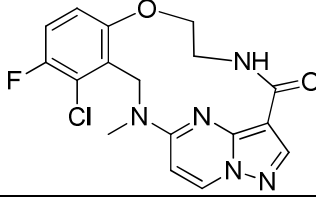
20		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
21		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
21-1		12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
22		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
23		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahydro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
24		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-(azenometeno)pirrol[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
25		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-(azenometeno)pirrol[3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
26		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahydro-3,6-etenoidimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona

27		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona
28		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
29		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
30		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
31		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazol[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona
32		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazol[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
33		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-16(13H)-ona
34		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-16(13H)-ona

35		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona
36		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
37		(8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
37-1		10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
38		(7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona
38-1		9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0242] A continuación se representan las modalidades ilustrativas de los compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

Ej.	Estructura	Denominación química
39		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenoipirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

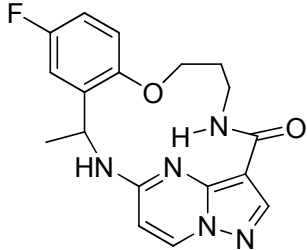
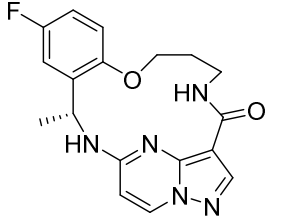
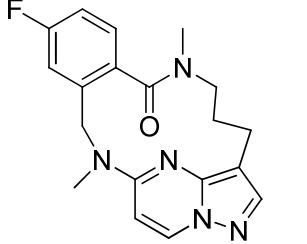
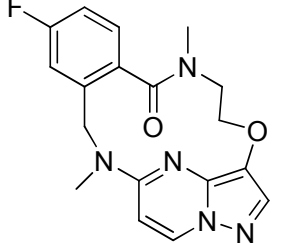
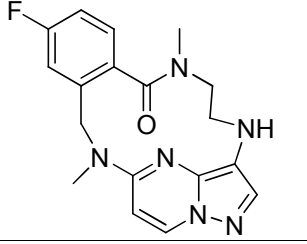
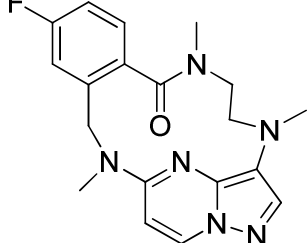
40		11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
41		10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
42		10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona
43		14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
44		11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
45		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
46		14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
47		11-fluoro-14-(2-hidroxietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

48		11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
49		14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
50		11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
51		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
51-1		(13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
52		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
53		11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida
54		11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

55		11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida
56		11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
57		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-7-carboxamida
58		11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
59		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxilato de metilo
60		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecina-13-carboxamida
61		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona

62		11-fluoro-14-(propan-2-il)- 6,7,13,14-tetrahidro-1,15- etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2- l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin- 4(5H)-ona
63		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14- tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona
64		11-fluoro-13-(propan-2-il)- 6,7,13,14-tetrahidro-1,15- etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2- l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin- 4(5H)-ona
65		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14- tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriaza ciclotridecin-4(5H)-ona
66		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14- tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotride cin-4(5H)-ona
67		11-fluoro-13-(propan-2-il)- 6,7,13,14-tetrahidro-1,15- etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)- ona
68		11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15- etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)- ona

69		14,14-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiazaciclo tridecin-4(5H)-ona
70		6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][10,1,4,8]benzoxatiazaciclo tridecin-4(5H)-ona
71		14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclo tridecin-4(5H)-ona
72		13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclo tridecin-4(5H)-ona
73		13,13-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiazaciclo tridecin-4(14H)-ona
74		13,13-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiazaciclo tridecin-4(14H)-ona
75		12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclo tetradecin-4-ona

76		12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
76-1		(14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
77		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8-ona
78		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzoxatriazaciclotridecin-8(5H)-ona
79		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona
80		11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona

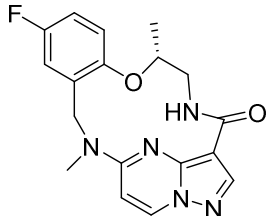
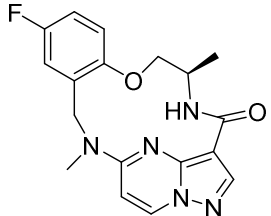
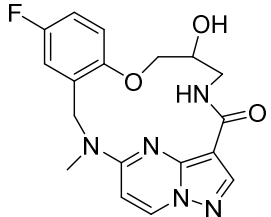
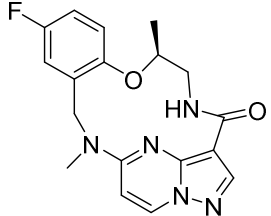
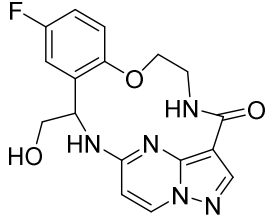
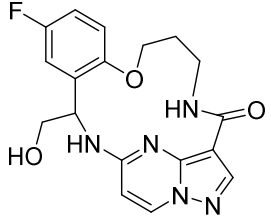
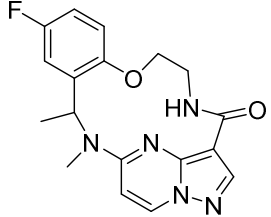
81		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclo tridecin-8(5H)-ona
82		4,4-dióxido de 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclo tridecin-8(5H)-ona
83		4,4-dióxido de 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9H-1,16-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,8,11]benzotiatetraazaciclo tetradecin-9-ona

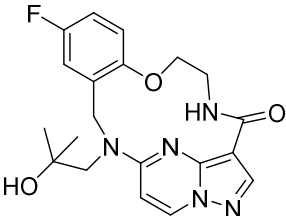
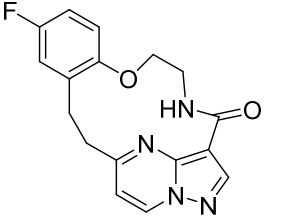
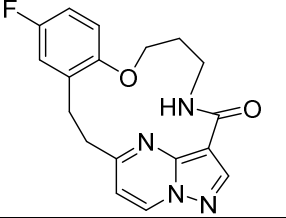
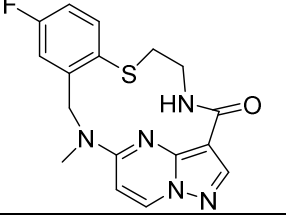
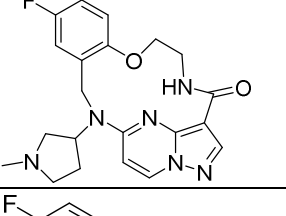
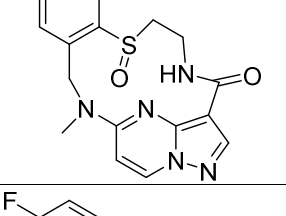
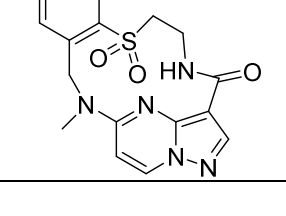
[0243] y sus sales farmacéuticamente aceptables.

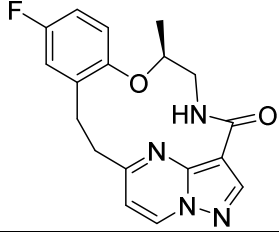
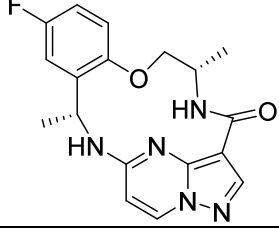
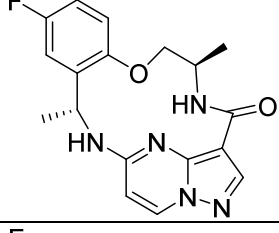
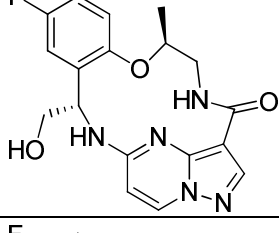
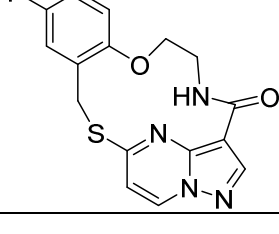
[0244] A continuación se representan las modalidades ilustrativas de los compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

Ej.	Estructura	Denominación química
84		11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxa triazaciclo tridecin-4(5H)-ona
85		13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclo tridecin-4(5H)-ona
86		13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo tridecin-4(5H)-ona

87		11-fluoro-14-metil(6,6,7,7- ² H ₄)-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
88		11-fluoro-13-fenil6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
89		13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
90		(7 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazol[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
91		(7 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazol[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
92		(7 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
93		(7 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

94		(7R)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
95		(6R)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
96		12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona
97		(7S)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
98		11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
99		12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotridecin-4-ona
100		11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

101		11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
102		11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
103		12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazol [4,3- <i>g</i>][1,5,9]benzoxadiazacicotetradecin-4-ona
104		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotiatriaza ciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
105		11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
106		8-óxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotiatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
107		8,8-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol [4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

108		(7S)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
109		(6 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
110		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
111		(7 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
112		11-fluoro-6,7-dihidro-13 <i>H</i> -1,15-etenopirazol[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

[0245] y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0246] Los expertos en la técnica reconocerán que las especies mencionadas o ilustradas en la presente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

Composiciones farmacéuticas

[0247] A los efectos de tratamientos, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente pueden comprender además o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y que es por el contrario biológicamente adecuada para la administración a un individuo. Estos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en la presente y son compatibles con el ingrediente activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes voluminizantes, emulsionantes, o agentes modificadores del sabor. En las modalidades preferidas, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante técnicas de composición conocidas o que se tornan disponibles por los expertos en la técnica.

[0248] Las composiciones estériles también se encuentran contempladas en la invención, incluso las composiciones que cumplen con las normas nacionales y locales que rigen para tales composiciones.

[0249] Las composiciones farmacéuticas y los compuestos que se describen en la presente se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones, o dispersiones en solventes o

vehículos farmacéuticos adecuados o como píldoras, comprimidos, pastillas, supositorios, saches, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución, o cápsulas junto con vehículos sólidos de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte para la preparación de diversas formas de dosis. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía de administración adecuada, como, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, nasal, tópica, u ocular, o mediante inhalación. Con preferencia, las composiciones se formulan para la administración intravenosa u oral.

[0250] Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma sólida, como, por ejemplo, un comprimido o una cápsula, o como solución, emulsión o suspensión. A los efectos de preparar las composiciones orales, los compuestos de la invención se pueden formular para proporcionar una dosis diaria de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg a 1 g, aproximadamente 1 mg a 50 mg, aproximadamente 50 a 250 mg, o aproximadamente 250 mg a 1 g. Los comprimidos orales pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen sodio y carbonato de calcio, sodio y fosfato de calcio, lactosa, almidón, azúcar,

glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Los excipientes orales líquidos de ejemplos incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. El almidón, la polivinil-pirrolidona (PVP), almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, y ácido algínico son agentes desintegrantes ejemplares. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si se hallare presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Si se deseara, los comprimidos se pueden recubrir con un material como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o distereato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

[0251] Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. A los efectos de preparar cápsulas duras de gelatina, uno o más ingredientes activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas blandas de gelatina se pueden preparar mediante la mezcla del ingrediente activo con agua, un aceite, como, por ejemplo, aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

[0252] Los líquidos para la administración oral pueden hallarse en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, o jarabes, o se pueden liofilizar o presentar como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes

de usarse. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol de etilo, o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes como, por ejemplo, lecitina; y, si se desee, agentes saborizantes o colorantes.

[0253] Para uso parenteral, con inclusión de las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, o subcutánea, los agentes de la invención se pueden proporcionar en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas hasta un pH e isotonicidad adecuados o en aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Estas formas se pueden presentar en forma de una sola dosis como, por ejemplo, ampollas o dispositivos de inyección desechables, formas de varias dosis como, por ejemplo, matraces desde los cuales se puede retirar la dosis adecuada, en forma sólida o como preconcentrado que se puede usar para preparar como formulación inyectable. La dosis de infusión ilustrativa se halla en el orden de aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de

agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que oscila desde varios minutos a varios días.

[0254] Para la administración nasal, por inhalación, u oral, las composiciones farmacéuticas inventivas se pueden administrar, por ejemplo, con el uso de una formulación de atomización que también contiene un vehículo adecuado. Las composiciones inventivas se pueden formular para la administración rectal como supositorio.

[0255] Para las aplicaciones tópicas, los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como cremas, ungüentos o como un vehículo similar adecuado para la administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos inventivos se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención pueden utilizar una formulación en un parche para la administración transdérmica.

[0256] De acuerdo con su uso en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" comprenden ambos tratamientos "conservante" y "curativo". El tratamiento "conservante" indica una postergación del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o una afección médica, donde se eliminan los síntomas que pueden aparecer o se reduce el riesgo de desarrollo o recurrencia de una enfermedad o un síntoma. El tratamiento "curativo" incluye la reducción de la gravedad o la supresión del empeoramiento de una enfermedad, síntoma o

afección existente. Por ende, el tratamiento incluye aliviar o prevenir el empeoramiento de los síntomas existentes de una enfermedad, prevenir síntomas adicionales, mitigar o prevenir las causas de los síntomas, inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, mediante la detención del desarrollo del trastorno o la enfermedad, el alivio del trastorno o la enfermedad u ocasionando la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o el trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

[0257] El término “individuo” se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, como, por ejemplo, un humano.

[0258] Las enfermedades ejemplares incluyen cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunes, e inflamación. El cáncer incluye, por ejemplo, cáncer pulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular, carcinoma de células renales, cánceres gástricos y esófago-gástricos, glioblastoma, cánceres y de cabeza y cuello, tumores miofibroblásticos inflamatorios, y linfoma de células grandes anaplásicas. El dolor incluye, por ejemplo, dolor de cualquier fuente o etiología, que incluye dolor por cáncer, dolor por tratamiento quimioterapéutico, dolor de nervio, dolor de lesiones, u otras fuentes. Las enfermedades autoinmunes incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, diabetes tipo I, y lupus. Las

enfermedades neurológicas ejemplares incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, y enfermedad de Huntington. Las enfermedades inflamatorias ejemplares incluyen aterosclerosis, alergia e inflamación por infección o lesión.

[0259] En un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención tienen como objetivo específicamente a las tirosina quinasas receptoras, en particular MET, ALK, AXL, TRKs, y JAKs. Por ende, estos compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden usar para evitar, revertir, ralentizar o inhibir la actividad de una o más de estas quinasas. En las modalidades preferidas, los métodos de tratamiento tienen como objetivo el cáncer. En otras modalidades, los métodos tienen por fin el tratamiento del cáncer pulmonar o el cáncer pulmonar de células no pequeñas.

[0260] En los métodos inhibitorios de la invención, una "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para inhibir la proteína objetivo. La medición de tal modulación objetivo se puede realizar mediante métodos analíticos de rutina como, por ejemplo, los descritos en la presente a continuación. Dicha modulación es útil en diversas situaciones en las que se incluyen los ensayos *in vitro*. En estos métodos, la célula es, con preferencia, una célula de cáncer con señalización anormal debido a la regulación ascendente de MET, ALK, AXL, TRK, y/o JAK.

[0261] En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para causar generalmente el beneficio terapéutico deseado en individuos que necesitan dicho tratamiento. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la invención se pueden estimar mediante métodos de rutina, como, por ejemplo, modelado, escalado de dosis, o ensayos clínicos, en consideración de factores de rutina, por ejemplo, el modo o la vía de administración del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y curso de la infección, el estado de salud, afección y peso del individuo, y el criterio del médico interviniente. Una dosis ejemplar se halla en el rango de aproximadamente 0,1 mg a 1 g por día, aproximadamente 1 mg a 50 mg por día, aproximadamente 50 a 250 mg por día, o aproximadamente 250 mg a 1 g por día. La dosis total se puede administrar en una única dosis o en unidades de dosis divididas (por ejemplo, BID, TID, QID).

[0262] Una vez que se produjo la mejora de la enfermedad del paciente, la dosis se puede ajustar para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, se puede reducir como una función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se aliviaron hasta un nivel adecuado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir el tratamiento intermitente a largo plazo ante la

recurrencia de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir un tratamiento crónico de largo plazo.

Combinaciones de fármacos

[0263] Los compuestos inventivos descritos en la presente se pueden usar en las composiciones farmacéuticas o en métodos en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que se describen en la presente. Otros ingredientes activos adicionales incluyen otros agentes terapéuticos o agentes que mitigan los efectos adversos de las terapias para las enfermedades objetivo. Estas combinaciones pueden servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida de un compuesto inventivo. Los ingredientes activos adicionales se pueden administrar en una composición farmacéutica separada de un compuesto de la presente invención o se pueden incluir con un compuesto de la presente invención en una única composición farmacéutica. Los ingredientes activos adicionales se pueden administrar en forma simultánea, previa o posterior a la administración de un compuesto de la presente invención.

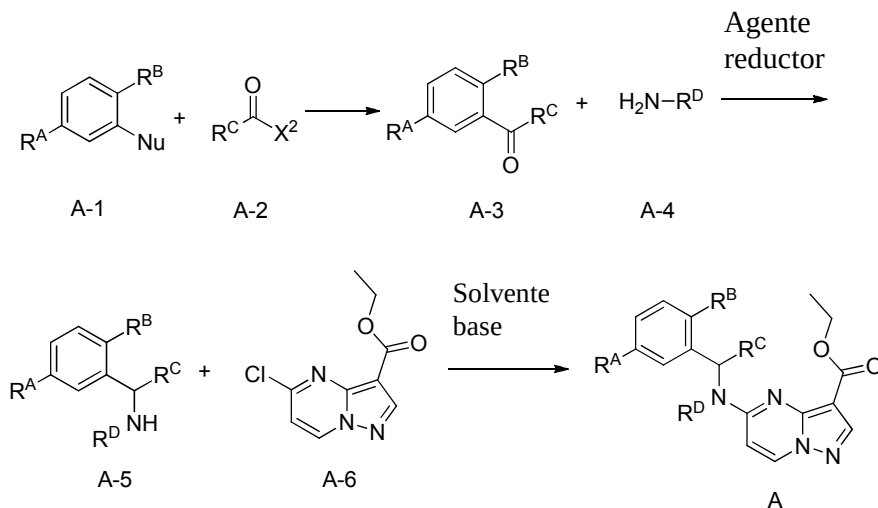
[0264] Los agentes de combinación incluyen ingredientes activos adicionales que son conocidos o descubiertos como efectivos en el tratamiento de las enfermedades o trastornos aquí descritos, con inclusión de aquellos activos contra otro

objetivo asociado con la enfermedad. Por ejemplo, las composiciones y formulaciones de la invención, así como también los métodos de tratamiento, pueden comprender además otros fármacos o productos farmacéuticos, por ejemplo, otros agentes activos útiles para el tratamiento o paliativos para las enfermedades objetivo o los síntomas o afecciones relacionadas. Para las indicaciones del cáncer, los agentes adicionales incluyen, en forma no taxativa, inhibidores de quinasas, como, por ejemplo, inhibidores de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib), inhibidores de Raf (por ejemplo, vemurafenib), inhibidores del VEGFR (por ejemplo, sunitinib), agentes de quimioterapia estándar como, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, fármacos de platino, inhibidores mitóticos, anticuerpos, terapias hormonales, o corticosteroides. Para las indicaciones del dolor, los agentes de combinación adecuados incluyen antiinflamatorios como, por ejemplo, NSAID. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más de tales agentes activos y los métodos de tratamiento pueden comprender adicionalmente la administración de una cantidad efectiva de uno o más agentes activos.

Síntesis química

[0265] Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán a continuación con

referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y los siguientes ejemplos específicos. Los expertos reconocerán que, a los efectos de obtener los diversos compuestos de la presente, se pueden seleccionar materiales de partida en forma adecuada de manera que los sustituyentes finalmente deseados sean portados a través del esquema de reacción con o sin protección según corresponda para proporcionar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que puede ser portado a través del esquema de reacción y reemplazado en forma adecuada con el sustituyente deseado. Más aún, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los siguientes esquemas se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos pendientes particulares. Cada una de las reacciones ilustradas en los esquemas generales se ejecuta preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente orgánico utilizado. A menos que se especifique otra cosa, las variables son como se definieron anteriormente con referencia a la Fórmula (I). Los compuestos etiquetados isotópicamente como se describen en la presente se preparan de acuerdo con los métodos descritos a continuación, con el uso de materiales de partida etiquetados adecuadamente. Estos materiales se hallan disponibles generalmente de proveedores comerciales de reactivos químicos radioetiquetados.

[0266] Método general A:

[0267] Se apreciará que los compuestos de la fórmula A o A-1 se pueden realizar de acuerdo con el Método General A con el uso de materiales de partida e intermediarios funcionalizados adecuadamente.

[0268] Paso 1. A una solución de un compuesto adecuadamente funcionalizado **A-1** (~1,00 eq.), en donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descriptas en la presente y Nu es un grupo nucleófilo como, por ejemplo, un anión o un grupo capaz de formar un nucleófilo, como, por ejemplo, un haluro, en un reactivo capaz de promover la conmutación de polos ("compoling") de **A-1** y **A-2**, como, por ejemplo, un ácido (por ejemplo, TfOH (0,6 M)) o un haluro de alquilo (por ejemplo, n-BuLi) se puede agregar a **A-2**, en donde R^C es un grupo compatible con las condiciones de reacción descriptas en la presente y X^2 es, por ejemplo, un grupo saliente (~1,00 eq.) a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). La mezcla se puede agitar a una temperatura adecuada

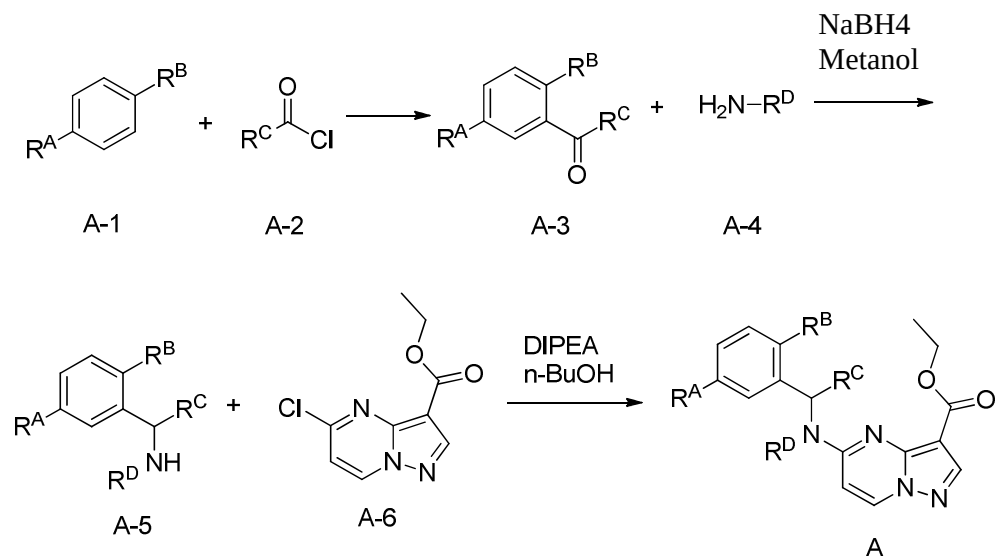
(por ejemplo, 60°C) hasta que se completa la reacción. La reacción se puede regresar entonces a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se puede templar, neutralizar, lavar, extraer, secar y/o concentrar bajo vacío según se necesite para proporcionar **A-3**.

[0269] Paso 2. Una mezcla de **A-3**, en donde R^A , R^B y R^C son grupos compatibles con las condiciones de reacción descriptas en la presente (en algunas modalidades ejemplares descriptas en la presente, **A-3** puede ser un aldehído o cetona disponible en el comercio, o **A-3** se puede preparar a partir del paso 1, ~1,00 eq.) y amina **A-4** disponible en el comercio, en donde R^C es un grupo compatible con las condiciones de reacción descriptas en la presente, (~1,50 eq.) en un solvente adecuado (por ejemplo, metanol (0,5 M)) se puede agitar a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un período de tiempo adecuado o hasta que se completa la formación de imina mediante TLC o LC-MS. A la solución de reacción, se puede agregar un agente reductor (por ejemplo, NaBH_4 (~2,00 eq.)) en porciones. La mezcla se puede agitar a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) hasta que la TLC o LC-MS muestra que se completó la reducción. La reacción se puede templar, lavar, extraer, secar y/o concentrar bajo vacío según se necesite para proporcionar **A-5**.

[0270] Paso 3. Una mezcla de un **A-5** disponible en el comercio o preparado, en donde R^A , R^B y R^C son grupos compatibles con las condiciones de reacción descriptas en la

presente (~1 eq.), 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1 eq.) y una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina (~5 eq.)) en un solvente adecuado (por ejemplo, butanol (0,4 M)) se puede agitar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 110°C) durante un período de tiempo establecido o hasta que se muestra que la reacción está completa. La reacción se puede regresar a la temperatura ambiente y diluir con agua según se necesite. La mezcla se puede extraer, lavar, secar, concentrar bajo presión reducida y/o purificar mediante métodos cromatográficos según se necesite para proporcionar **A**.

[0271] En algunas modalidades ejemplares, el método general A se puede realizar de la siguiente manera:



[0272] Paso 1. A una solución de **A-1** (1,00 eq.) en TfOH (0,6 M) se le puede agregar **A-2** (1,00 eq.) a 0°C. La mezcla se puede agitar a 60°C durante 4 horas o hasta que la reacción se haya completado. Luego de enfriar hasta la temperatura

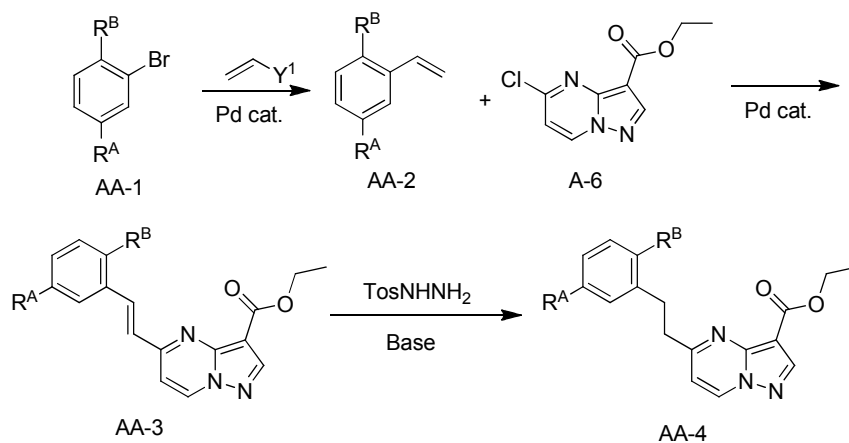
ambiente, la mezcla de reacción se puede verter en hielo-agua (p/p = 1/1), neutralizada con NaHCO_3 hasta pH ~9, y se extrajo con EtOAc tres veces según lo necesario. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar con salmuera, secar sobre Na_2SO_4 anhidro se necesite, y concentrar para proporcionar **A-3**.

[0273] Paso 2. Una mezcla de **A-3** (aldehído o cetona disponible en el comercio, o preparado a partir del Paso 1, 1,00 eq.) y amina **A-4** disponible en el comercio (1,50 eq.) en metanol (0,5 M) se puede agitar a temperatura ambiente durante 2 hora o hasta que se muestra que la formación de imina se ha completado mediante TLC o LC-MS. A la solución de reacción se puede agregar NaBH_4 (2,00 eq.) en porciones. La mezcla se puede agitar a temperatura ambiente hasta que la TLC o LC-MS muestra que se completó la reducción. La reacción se puede templar con agua y extraerse tres veces con diclorometano según se necesite. La fase orgánica combinada se puede lavar con salmuera, secar con Na_2SO_4 anhidro, filtrar y concentrar bajo vacío para proporcionar **A-5**.

[0274] Paso 3. El **A-5** preparado o disponible en el comercio (1 eq.), 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, 1 eq.) y diisopropiletilamina (5 eq.) en butanol (0,4 M) se puede calentar a 110°C durante 30 minutos o hasta que se muestra que se ha completado la reacción. La reacción se puede enfriar y diluir con agua. La mezcla se puede extraer con diclorometano cuatro veces (según se necesite) y los extractos combinados se pueden secar sobre sulfato de sodio anhidro.

Luego de la filtración, la mezcla se puede concentrar bajo presión reducida y el residuo se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **A**.

[0275] Método general alternativo A:



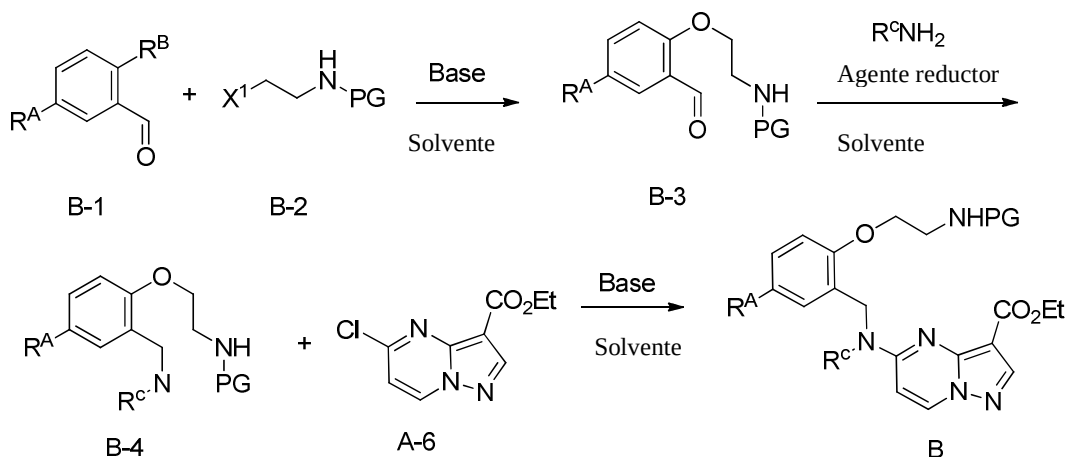
[0276] Paso de apareamiento 1. La mezcla de un **AA-1** funcionalizado en forma adecuada (~1,00 eq.), un reactivo de apareamiento de vinilo funcionalizado adecuadamente (~1,00-1,50 eq.) y un catalizador de paladio (~0,05 eq.) en condiciones de reacción adecuadas se puede calentar hasta una temperatura adecuada (por ejemplo, ~ 90°C) durante un período de tiempo adecuado en una atmósfera inerte hasta que la TLC indica que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se puede verter en H₂O según se necesite. La mezcla se puede extraer y la fase orgánica se puede lavar, secar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice según se necesite para proporcionar **AA-2**.

[0277] Paso de apareamiento 2. La mezcla de un compuesto del tipo **AA-2** (~1,00 eq.), 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1.00 eq.) y un catalizador de

paladio en condiciones de reacción adecuadas se puede calentar hasta una temperatura adecuada (por ejemplo, 120°C) durante un período de tiempo adecuado en una atmósfera inerte hasta que la TLC indica que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se puede verter en H₂O según se necesite. La mezcla se puede extraer y la fase orgánica se pueden lavar, secar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice según se necesite para proporcionar **AA-3**.

[0278] Paso 3. A una mezcla de **AA-3** (~1,00 eq.) y 4-metilbencensulfonohidrazida (en exceso molar) en un solvente adecuado, se puede agregar una base adecuada (en exceso molar) a una temperatura adecuada en una atmósfera inerte. La mezcla se puede calentar hasta una temperatura adecuada (por ejemplo, 65°C) y agitar durante un período de tiempo adecuado hasta que la TLC indique que la reacción está completa. La mezcla se puede enfriar y concentrar bajo presión reducida según se necesite. La mezcla de reacción concentrada se puede diluir con agua según se necesite y extraer. La fase orgánica combinada se puede lavar, secar, filtrar, concentrar bajo vacío y purificar para proporcionar **AA-4**.

[0279] Método general B:



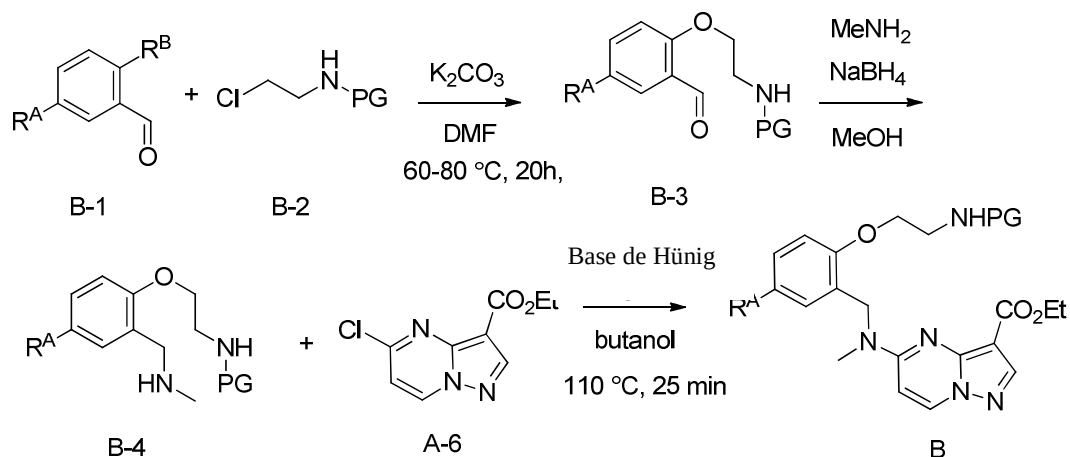
[0280] Paso 1. Una solución de aldehído **B-1** (~1,0 eq) en la que R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descriptas en la presente, **B-2** (~1,0 eq), en donde X^1 es un grupo saliente y PG es un grupo protector, una base adecuada (en exceso molar) y un catalizador en un solvente adecuada se puede calentar y agitar durante un período de tiempo adecuado hasta que se complete la reacción. Se puede agregar **B-2** adicional y se puede aplicar un calentamiento adicional según se necesite. La mezcla se puede enfriar hasta la temperatura ambiente y diluir con agua según se necesite. La mezcla se puede extraer y los extractos combinados se pueden lavar, secar, y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El producto de reacción bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-3**.

[0281] Paso 2. El aldehído **B-3** (~1,0 eq) y una amina adecuadamente funcionalizada (~2,0-4,0 eq), donde R^C es un grupo compatible con las condiciones de reacción descriptas en la presente en un solvente adecuado, se pueden calentar y

agitar durante un período de tiempo adecuado. La mezcla se puede enfriar hasta la temperatura ambiente y se puede agregar un agente reductor adecuado (~1,0 eq). La mezcla se puede agitar durante un período de tiempo adecuado, luego se puede templar mediante la adición de agua según lo necesario. La mezcla se puede extraer con un solvente orgánico adecuado y los extractos combinados se pueden lavar, secar y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El producto bruto de la reacción se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida según se necesite para proporcionar **B-4**.

[0282] Paso 3. El compuesto **B-4** (~1,0 eq), 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,0 eq) y una base adecuada (en exceso molar) en un solvente adecuado se pueden calentar durante un período de tiempo adecuado. La reacción se puede enfriar y diluir con agua según se necesite. La mezcla se puede extraer con un solvente orgánico adecuado y los extractos combinados se pueden secar y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El producto bruto de la reacción se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B1**.

[0283] En algunas modalidades ejemplares, el método general B se puede realizar de la siguiente manera:

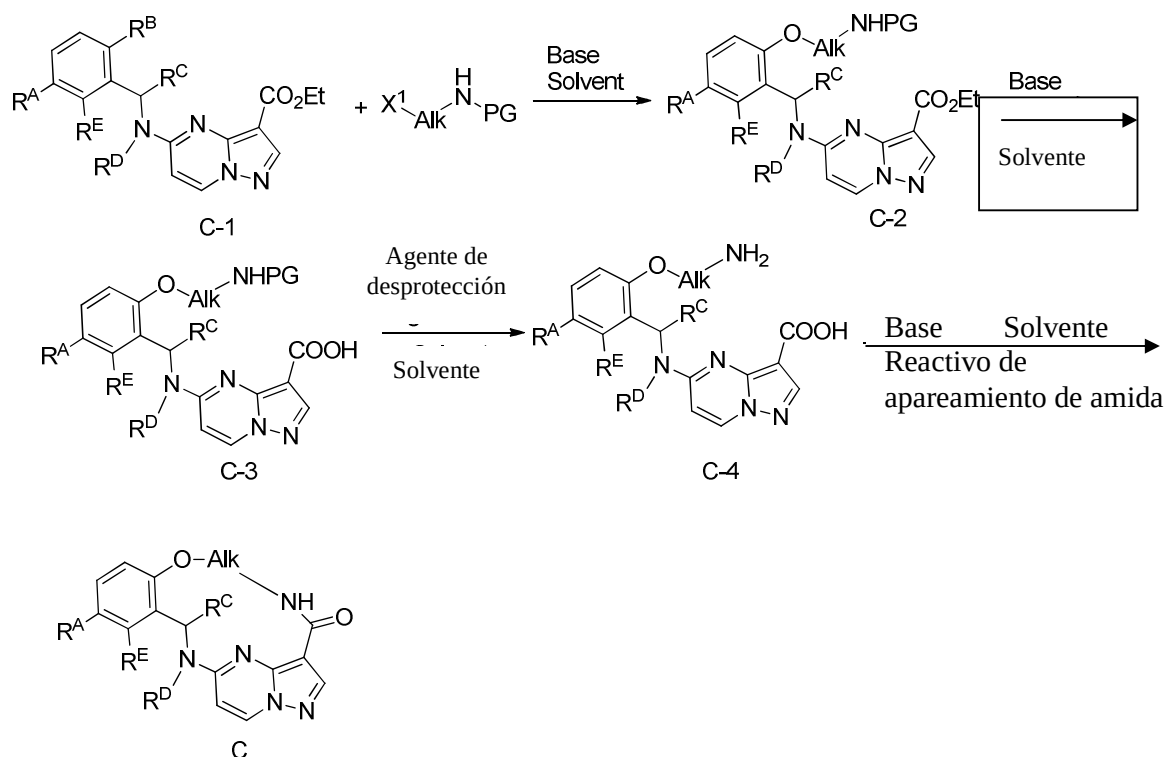


[0284] Paso 1. Una solución de aldehído **B-1** (~1,0 eq) en la que R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descriptas en la presente, **B-2** (~1,0 eq), en donde X^1 es un grupo saliente y PG es un grupo protector, carbonato de potasio (en exceso molar) y yoduro de potasio (cantidad catalítica) en DMF se pueden calentar hasta 60°C y agitar durante ~15 horas. Se puede agregar cloruro adicional **B-2** y se puede aplicar un calentamiento adicional al 80°C según se necesite hasta que se muestra que se completó la reacción. La mezcla se puede enfriar hasta la temperatura ambiente y diluir mediante la adición de agua (250 mL) según lo necesario. La mezcla se puede extraer con acetato de etilo (3×300 mL) y los extractos combinados se pueden lavar con agua (200 mL) y salmuera (100 mL), se pueden secar con sulfato de sodio y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El producto bruto de la reacción se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-3**.

[0285] Paso 2. El aldehído **B-3** (~1,0 eq) y metilamina (~2,5 eq) en metanol se pueden calentar hasta 60°C y agitar durante ~1 hora. La mezcla se puede enfriar hasta la temperatura ambiente y se puede agregar borohidruro de sodio (~1,0 eq). La mezcla se puede agitar durante ~30 minutos, luego templar con la adición de agua (200 mL) según lo necesario. La mezcla se puede extraer con diclorometano y los extractos combinados se pueden lavar con salmuera (50 mL), secar con sulfato de sodio y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El producto bruto de la reacción se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-4**.

[0286] Paso 3. Amina **B-4** (~1,0 eq), 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,0 eq) y base de Hünig (en exceso molar) en butanol se pueden calentar a 110°C durante ~25 minutos. La reacción se puede enfriar y diluir con agua (250 mL). La mezcla se puede extraer con diclorometano y los extractos combinados se pueden secar con sulfato de sodio según lo necesario. La mezcla se puede concentrar bajo presión reducida según corresponda. El producto bruto de la reacción se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B**.

[0287] Método general C



[0288] Paso 1. A una solución de **C-1** (~1,0 eq.) en donde R^A , R^B , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en la presente, $X^1\text{AlkNHPG}$ (~1,5-2,0 eq.) en donde X^1 es un grupo saliente, Alk es un grupo alquilo funcionalizado adecuadamente y PG es un grupo protector en un solvente adecuado se puede agregar una base adecuada (~3,0 eq.). La mezcla se puede calentar hasta una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado en una atmósfera inerte hasta que la LC-MS muestra la completa la conversión del material de partida al producto. La mezcla se puede enfriar hasta la temperatura ambiente, diluir con agua y extraer con un solvente orgánico adecuado según se necesite. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 , y concentrar según se necesite. El residuo

resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice según corresponda para proporcionar **C-2**.

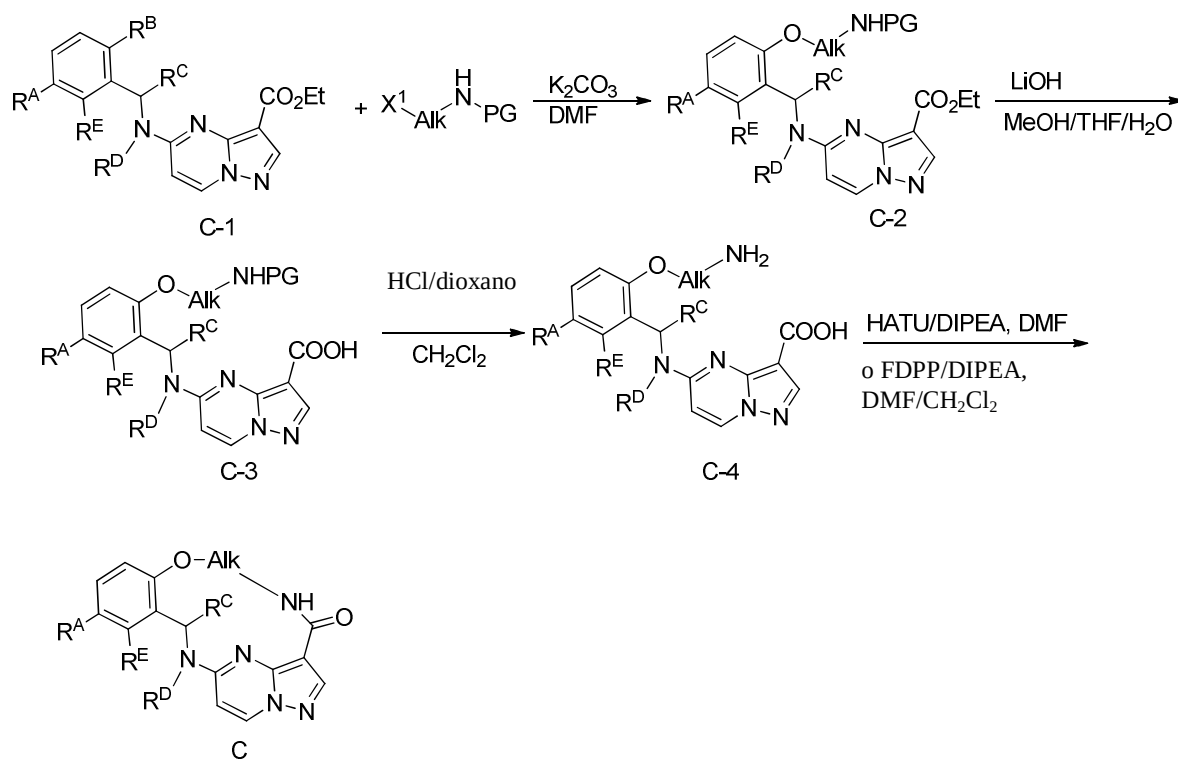
[0289] Paso 2. A una solución de **C-2** (1 eq.), en donde R^A , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en la presente, Alk es un grupo alquilo adecuadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en un solvente adecuado, se puede agregar una base adecuada (en exceso molar). La solución se puede calentar hasta una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado. La reacción se puede neutralizar con un ácido adecuado hasta un $pH < 5$ y la mezcla de reacción se puede extraer con un solvente orgánico adecuado. Los orgánicos combinados se pueden lavar y secar según se necesite. El producto bruto de la mezcla de reacción se puede filtrar, concentrar bajo presión reducida y secar en alto vacío según se necesite para proporcionar **C-3**.

[0290] Paso 3. A una solución de **C-3** (~1,0 eq.) en un solvente orgánico adecuado se puede agregar un ácido adecuado (~4 eq.) a una temperatura adecuada (por ejemplo, $0^{\circ}C$). La mezcla de reacción se puede agitar a una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado hasta que se muestra mediante LC-MS que la reacción se ha completado. El producto bruto se puede filtrar, lavar, y secar bajo alto vacío para proporcionar a **C-4** .

[0291] Paso 4a. A una solución de **C-4** (~1,0 eq.) en un solvente adecuado se puede agregar una base adecuada (en exceso molar). La solución se puede enfriar en un baño de agua helada

y se puede agregar un agente de apareamiento adecuado para producir un éster activado. La solución se puede entibiar hasta la temperatura ambiente lentamente y agitar hasta que se muestra que el material de partida se convierte al producto mediante LC-MS. La mezcla se puede diluir con agua y extraer con un solvente orgánico adecuado según se necesite. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar, secar, y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar **C**.

[0292] En algunas modalidades ejemplares, el método general C se puede realizar de la siguiente manera:



[0293] Paso 1. A una solución de **C-1** (~1,0 eq.), en donde R^A , R^B , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones

de reacción descriptas en la presente, $X^1\text{AlkNHPG}$ ($\sim 1,5\text{-}2,0$ eq.) en donde X^1 es un grupo saliente, Alk es un grupo alquilo adecuadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en DMF ($0,5$ M) se puede agregar K_2CO_3 ($\sim 3,0$ eq.). La mezcla se puede calentar a $\sim 80^\circ\text{C}$ durante ~ 2 horas o hasta que se pueda demostrar mediante LC-MS la conversión completa del material de partida al producto. La mezcla se puede enfriar hasta la temperatura ambiente, se puede diluir con agua según se necesite y extraer tres veces con EtOAc según se necesite. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 , y concentrar según se necesite. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexano ($5\text{-}100\%$, 10CV) para proporcionar **C-2**.

[0294] Paso 2. A una solución de **C-2** (~ 1 eq.) en metanol/THF/ H_2O ($3\text{:}1\text{:}1$, $0,2\text{M}$), se puede agregar $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ($\sim 5,0$ eq.). La solución se puede calentar a $\sim 70^\circ\text{C}$ durante ~ 2 horas. La reacción se puede neutralizar a $\sim 0^\circ\text{C}$ con HCl ac. (2M) hasta $\text{pH} < 5$ y se puede extraer cuatro veces con CH_2Cl_2 según se necesite. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con salmuera y secar sobre Na_2SO_4 según se necesite. La mezcla de producto bruto se puede filtrar, concentrar bajo presión reducida y secar bajo alto vacío según se necesite para proporcionar **C-3**.

[0295] Paso 3. A una solución de **C-3** ($\sim 1,0$ eq.) en CH_2Cl_2 ($0,25\text{M}$) se puede agregar HCl en dioxano (4 M, ~ 4 eq.) a $\sim 0^\circ\text{C}$.

La reacción se puede agitar y dejar entibiar a partir de 0°C hasta la temperatura ambiente durante aproximadamente 27 horas o hasta que se pueda demostrar que la reacción se ha completado mediante LC-MS. La mezcla de reacción resultante se puede filtrar, lavar con CH₂Cl₂ y secar bajo alto vacío según se necesite para proporcionar **C-4**.

[0296] Paso 4a. Ciclado con HATU. A una solución de **C-4** (~1,0 eq.) en ~10 mL de DMF (~0,005M) se puede agregar DIPEA (~5,0 eq.). La solución se puede enfriar en un baño de agua helada y se puede agregar HATU (~1,5 eq.). La solución se puede dejar entibiar hasta la temperatura ambiente y agitar durante el tiempo necesario hasta que se pueda demostrar mediante LC-MS que se ha completado la conversión del material de partida al producto deseado. La mezcla se puede diluir con agua y extraer tres veces con EtOAc según se necesite. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na₂SO₄, y concentrar bajo presión reducida según se necesite. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% MeOH/DCM) para proporcionar **C**.

[0297] Paso 4b. Ciclado con FDPP. A una solución de DIPEA (~5 eq.) en DMF/CH₂Cl₂ (3:1, ~0,005M) se puede agregar **C-4** (~1,00 eq.). Una vez disuelto completamente el **C-4**, se puede agregar difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP, ~1,05 eq.). El apareamiento se puede dejar agitar durante 30 minutos o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado

mediante LC-MS. La solución de reacción se puede diluir con CH_2Cl_2 , lavar tres veces con agua, Na_2CO_3 acuoso (2 M) y salmuera, y secar sobre Na_2SO_4 según se necesite. Luego de la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice levigando con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0-5%) para proporcionar **C**.

EJEMPLOS

[0298] Los siguientes ejemplos se ofrecen a los efectos de ilustrar la invención, pero no para limitarla. Un experto en la técnica reconocerá que las siguientes reacciones sintéticas y los esquemas se pueden modificar mediante la elección de materiales de partida y reactivos adecuados a los efectos de acceder a otros compuestos de Fórmula (I) o (I-A). Los grupos heteroaromáticos bicíclicos con adecuada funcionalidad para usar en los métodos sintéticos se encuentran disponibles en el comercio.

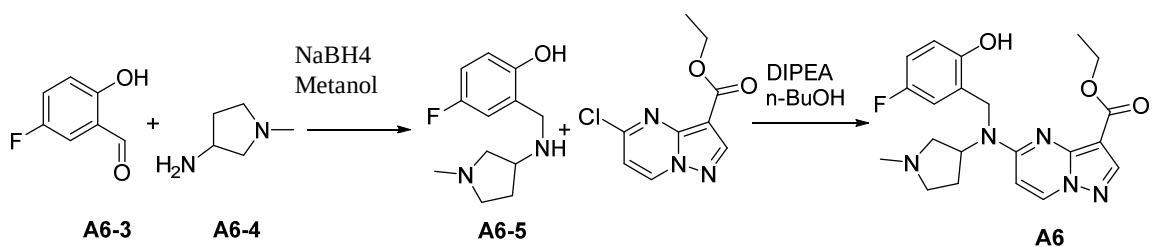
Abreviaturas: Los ejemplos descriptos en la presente utilizan materiales, que incluyen, en forma no taxativa, aquellos descriptos en las siguientes abreviaturas conocidos por los expertos en la técnica:

Abreviaturas	Denominación
TLC	cromatografía de capa delgada
PLC	cromatografía líquida preparatoria
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS, LC-MS	espectrometría de masa de cromatografía líquida
LRESIMS	espectrometría de masa de ionización por electroatomización de baja

Abreviaturas	Denominación
	resolución
ELISA	inmunoensayo unido a enzimas
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsufóxido
DIPEA, DIEA	di-isopropiletil amina
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
THF	tetrahidrofuran
XantFos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
TBSCl	cloruro de ter-butildimetilsililo
DMF	N,N-dimetilformamida
HATU	3-óxido hexafluorfosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio
ACN	acetonitrilo
EtOAc	acetato de etilo
DTAD	azodicarboxilato de di-ter-butilo
FDFP	difenilfosfinato de pentafluorofenilo
FBS	suero bovino fetal
BSA	albúmina de suero bovino
PBS	silano tamponado de fosfato
DMEM	medio de águila modificado de Dulbecco
EDTA	ácido de etilendiaminatetraacético
RIPA	ensayo de radioinmunoprecipitación

Abreviaturas	Denominación
HEPES	ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazintansulfónico)

Ejemplo A6

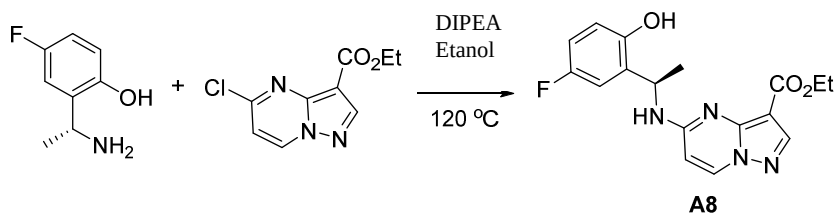


[0299] Paso 1. A una solución de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (500,00 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (20,00 mL) se agregó 1-metilpirrolidin-3-amina (357,43 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq.) en una porción a 16°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 16°C durante 10 horas bajo N₂. Luego, se agregó NaBH₄ (270,00 mg, 7,14 mmol, 2,00 eq.) y la mezcla se agitó a 16°C durante 6 horas bajo N₂. La TLC (DCM:MeOH=15:1) mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar A6-5 (350,00 mg, 1,56 mmol, 43,71% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ¹H

RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,94 (dd, $J=2,7, 9,3$ Hz, 1H), 6,86 (dt, $J=3,0, 8,6$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=4,7, 8,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,58 (dd, $J=7,1, 8,8$ Hz, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 4H), 2,05 - 1,82 (m, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 1H).

[0300] Paso 2. A una solución de A6-5 (300,00 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq.) y 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (302,34 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq.) en n-BuOH (40,00 mL) se agregó DIPEA (1,04 g, 8,04 mmol, 6,00 eq.) a 16°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. La TLC (PE:EtOAc =1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo por DCM (50 mLX3). La mezcla se purificó mediante Pre-PLC para proporcionar sal de ácido fórmico A6 (290,00 mg, 701,43 μ mol, 52,35% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

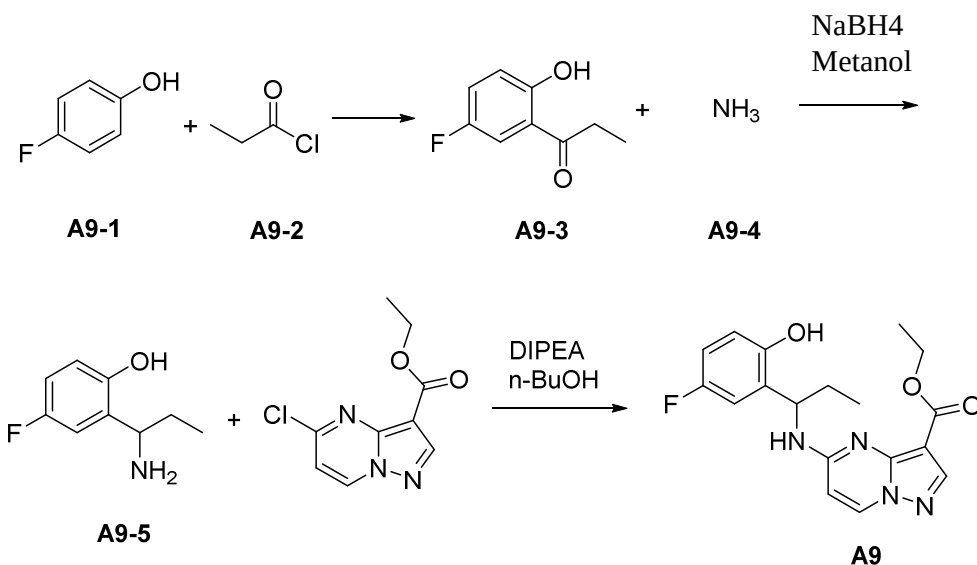
Ejemplo A8



[0301] A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,25 g, 5,54 mmol) y sal de HCl de (R)-2-(1-aminoetil)-4-fluorofenol (adquirido de NetChem, Inc.) en EtOH (15,83 mL) se agregó base de Hunig (3,58 g, 27,70 mmol) y se calentó hasta 70°C durante 1.5 hora. La reacción se

rotoevaporó hasta secarse, se suspendió en agua y se extrajo con DCM (5 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (40 g), 0-5% de metanol en diclorometano) proporcionó A8 (1,89 g, 5,49 mmol, 99% de rendimiento).

Ejemplo A9



[0302] Paso 1. A una solución de 4-fluorofenol (2,00 g, 17,84 mmol, 1,00 eq.) en TfOH (30,00 mL), se agregó cloruro de propanoilo (1,65 g, 17,84 mmol, 1,00 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 25°C, se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (120 mL), se neutralizó con NaHCO₃ para proporcionar pH ~ 9 y se extrajo con EtOAc (120 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para proporcionar

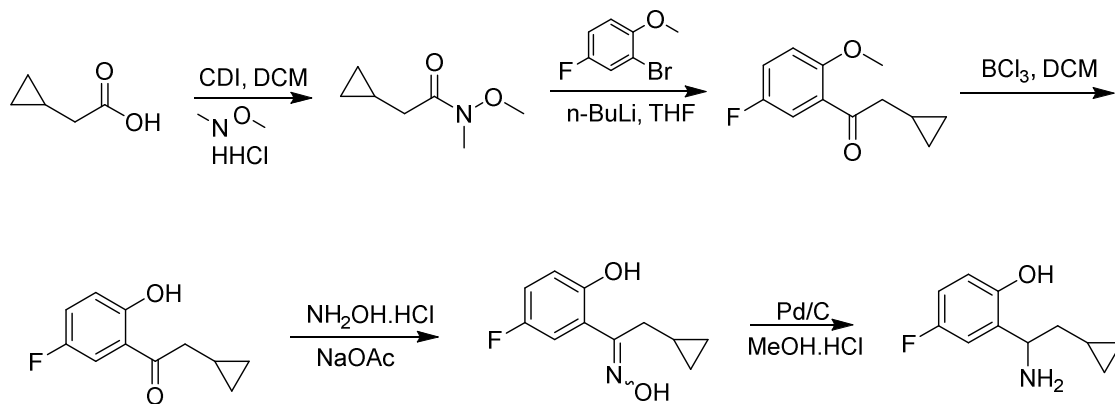
A9-3 (1,80 g, 10,70 mmol, 59,98% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,09 (s, 1H), 7,45 (dd, $J=3,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (dd, $J=4,5, 9,0$ Hz, 1H), 3,02 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

[0303] Paso 2. Se burbujeó gas de amoníaco en MeOH (20 mL) a -78°C durante 10 minutos. A9-3 (1,00 g, 5,95 mmol, 1,00 eq.) se agregó a la solución y se agitó a 25°C durante 1hr. A la mezcla de reacción, se agregó $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (1,63 g, 7,14 mmol, 1,20 eq.) y la mezcla se agitó durante otra hora. Posteriormente, se agregó NaBH_4 (449,93 mg, 11,89 mmol, 2,00 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La TLC mostró que se había consumido completamente el material de partida. El residuo se vertió en agua (50 mL) y se agitó durante 30 mins. La mezcla se filtró, el filtrado se ajustó con HCl (1 M) hasta pH ~ 1 y se extrajo con EtOAc (50 mL x2). Se agregó bicarbonato de sodio a la fase acuosa para ajustar el pH ~ 9 y se extrajo con DCM (50 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron bajo vacío para proporcionar A9-5 (310,00 mg, 1,83 mmol, 30,79% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (dt, $J=3,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,67 (dd, $J=2,9, 8,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 0,95 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

[0304] Paso 3. A9-5 se apareó con 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en presencia de DIPEA en n-

BuOH para proporcionar A9 de acuerdo con lo descrito en el Método General A.

Ejemplo A13-5: Preparación de 2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenol



A13-5

[0305] Paso 1. A una mezcla de ácido 2-ciclopropilacético (4,47 g, 44,60 mmol, 1,00 eq.) en DCM (150,00 mL) se agregó CDI (7,96 g, 49,10 mmol, 1,10 eq.) en una porción a 25°C en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hr. Posteriormente, se agregó clorhidrato de N-metoximetanamina (4,79 g, 49,06 mmol, 1,10 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante otras 12 horas. La reacción se templó con ácido clorhídrico acuoso 1N (50 mL) y se separó en capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado al 50% (50 mL) y salmuera saturada (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (6,00 g, 41,91 mmol, 93,96% de rendimiento) en forma de aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,33 (d,

$J=6,8$ Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,57 - 0,49 (m, 2H), 0,19 - 0,11 (m, 2H).

[0306] Paso 2. A una mezcla de 2-ciclopropil-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (6,00 g, 29,27 mmol, 1,00 eq.) en THF (100,00 mL) se agregó *n*-BuLi (2,5 M, 12,88 mL, 1,10 eq.) por goteo a -78°C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Posteriormente, la mezcla se trató con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno (4,19 g, 29,27 mmol, 1,00 eq.) en THF (20 mL) durante un período de 20 min. Luego de una agitación a -78°C durante 1 hr, la mezcla se dejó entibiar hasta 25°C y se agitó durante otra hora más. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en una solución acuosa de HCl al 10% (100 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mLx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 50/1, 10/1) para proporcionar 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (2,4 g, 39,38% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (dd, $J=3,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J=3,3, 7,5, 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=4,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 2,89 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,18 - 1,05 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 2H), 0,20 - 0,09 (m, 2H).

[0307] Paso 3. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (500,00 mg, 2,40 mmol, 1,00 eq.) en

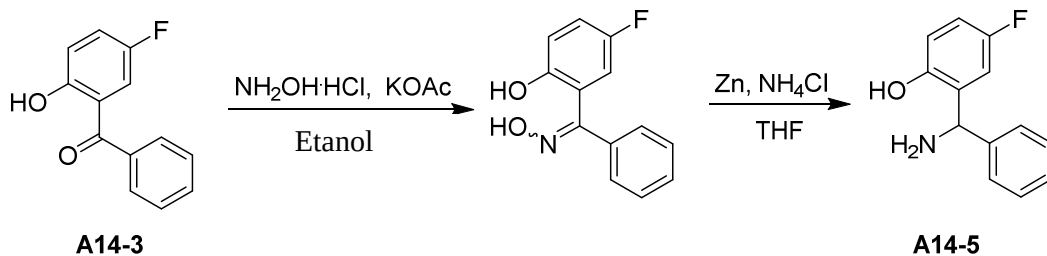
DCM (10,00 mL), se agregó BCl_3 (1 M, 3,00 mL, 1,25 eq.) por goteo a -78°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 hr. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se entibió hasta 25°C , se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (10 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (430,00 mg, 2,21 mmol, 92,3% de rendimiento) en forma de aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,12 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=3,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J=3,0, 7,8, 9,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=4,5, 9,3$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 1H), 0,70 - 0,63 (m, 2H), 0,25 (q, $J=5,0$ Hz, 2H).

[0308] Paso 4. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (400,00 mg, 1,92 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (20,00 mL) se agregó $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (160,18 mg, 2,31 mmol, 1,20 eq.) y AcONa (189,09 mg, 2,31 mmol, 1,20 eq.) a 25°C bajo N_2 durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =3:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La reacción se templó con agua y se extrajo luego con DCM (30 mL x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar el producto puro oxima de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (400,00 mg, 1,79 mmol, 93,32% de rendimiento) en forma de sólido

blanco. El sólido se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0309] Paso 5. A una solución de oxima de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (260,00 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq.) en MeOH/HCl (10,00 mL, 4N) se agregó Pd-C (10%, 100 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 50°C durante 12 horas. La LC-MS mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenol (200,00 mg, 955,75 μ mol, 82,39% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 - 9,82 (m, 1H), 8,52 (br, s, 2H), 7,36 (dd, *J*=2,8, 9,5 Hz, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 4,49 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 0,67 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), 0,12-0,06 (m, 1H), (-0,03)-(-0,09) (m, 1H).

Ejemplo A14-5: Preparación de 2-(amino(fenil)metil)-4-fluorofenol

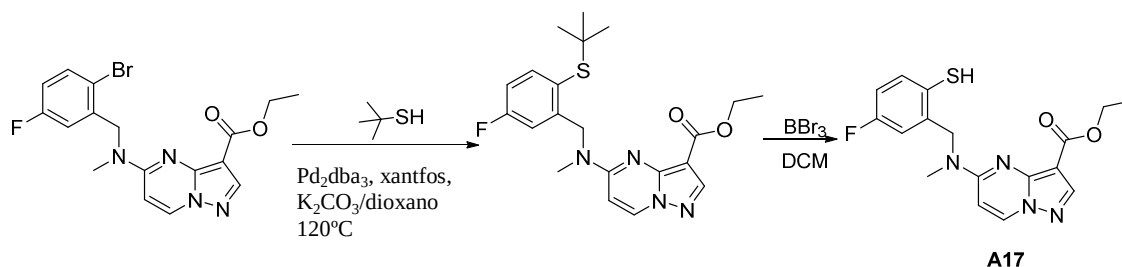


[0310] Paso 1. A una solución de A14-3 (2,00 g, 9,25 mmol, 1,00 eq.) y AcOK (1,10 g, 11,20 mmol, 1,20 eq.) en etanol (30,00 mL), se agregó NH₂OH.HCl (642,80 mg, 9,25 mmol, 1,00 eq.) en una porción a 25°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 mins., se calentó luego hasta 90°C y se agitó durante 5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se agregó agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró para proporcionar oxima de (5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metanona (1,50 g, 6,49 mmol, 70,13% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,37 (m, 5H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,71 (dd, J=2,9, 8,9 Hz, 1H).

[0311] Paso 2. A una mezcla de oxima de (5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metanona (900,00 mg, 4,18 mmol, 1,00 eq.) y polvo de Zn (1,09 g, 16,73 mmol, 4 eq.) en THF (10,00 mL) se agregó NH₄Cl (2,24 g, 41,82 mmol, 10,00 eq.) en una porción a 25°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 mins, se calentó luego hasta 60°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se concentró y se agregó agua (100 mL), seguido por la

extracción con acetato de etilo (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar A14-5 (630,00 mg, 2,90 mmol, 69,38% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 6,70 (dd, J=4,9, 8,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H).

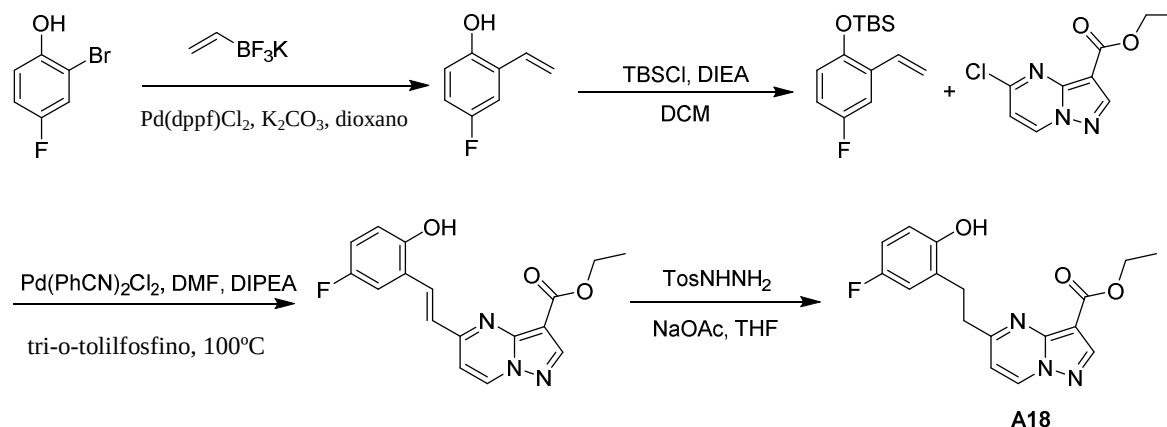
Ejemplo A17



[0312] Paso 1. A una solución de 5-((2-bromo-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el método general A) (300,00 mg, 0,736 mmol, 1,00 eq.), 2-metilpropan-2-tiol (166,10 mg, 1,84 mmol, 2,50 eq.), Pd₂(dba)₃ (84,72 mg, 0,147 mmol, 0,20 eq.) en dioxano (8,00 mL), se agregó XantFos (127,87 mg, 0,221 mmol, 0,30 eq.) y K₂CO₃ (101,81 mg, 0,736 mmol, 1,00 eq.). La mezcla se desgasificó y se calentó hasta 120°C durante 24 horas bajo N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50

mLx3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =2:1 a 1:1) para proporcionar 5-((2-(ter-butiltio)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (200,00 mg, 0,48 mmol, 65,18% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (br, s,, 1H), 7,60 (dd, J=5,9, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,29 (br, s,, 2H), 5,00 (br, s,, 2H), 4,37 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,41 (br, s,, 3H), 1,36-1,20 (m, 12H).

[0313] Paso 2. A una solución de 5-((2-(ter-butiltio)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (300,00 mg, 0,720 mmol, 1,00 eq.) en DCM (8,00 mL) se agregó BBr₃ (902,21 mg, 3,60 mmol, 5,00 eq.) por goteo a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 2.5 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante pre-HPLC (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um y Condición: 0,05% de HCl-ACN) y se liofilizó para proporcionar sal de HCl **A17** (38,00 mg, 0,098 mmol, 13,61% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Ejemplo A18

[0314] Paso 1. La mezcla of 2-bromo-4-fluorofenol (10,00 g, 52,36 mmol, 1,00 eq.), sal de potasio de trifluoro(vinil)-borano (9,84 g, 66,50 mmol, 1,27 eq.), Cs_2CO_3 (51,18 g, 157,08 mmol, 3,00 eq.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,84 g, 2,62 mmol, 0,05 eq.) en THF (90,00 mL) y H_2O (10,00 mL) se desgasificó y se calentó luego hasta 90°C durante 12 horas bajo N_2 . La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mLx3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice (levigado con EtOAc/éter de petróleo= 1/30) para proporcionar 4-fluoro-2-vinilfenol (3,50 g, 25,34 mmol, 48,39% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (dd, $J=3,0, 9,5$ Hz, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 5,75 (d, $J=17,6$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,39 (d, $J=11,3$ Hz, 1H).

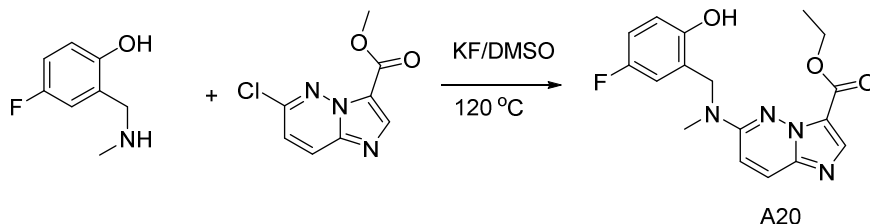
[0315] Paso 2. La mezcla of 4-fluoro-2-vinilfenol (1,95 g, 14,12 mmol, 1,00 eq.), TBSCl (6,38 g, 42,35 mmol, 3,00 eq.) y 1H-imidazol (5,77 g, 84,70 mmol, 6,00 eq.) en DCM (20,00 mL) se agitó a 20°C durante 5 horas bajo N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =10:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mLx3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice levigada con éter de petróleo para proporcionar tri-butil(4-fluoro-2-vinilbencil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 64,54% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

[0316] Paso 3. La mezcla of tri-butil(4-fluoro-2-vinilbencil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 1,00 eq.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (2,06 g, 9,11 mmol, 1,00 eq.), Pd(PhCN)₂Cl₂ (118,20 mg, 0,455,63 mmol, 0,05 eq.) y tris-o-tolilfosfano (277,36 mg, 0,911 mmol, 0,10 eq.), DIPEA (7,07 g, 54,68 mmol, 6,00 eq.) en DMF (25,00 mL) se desgasificó y, luego, se calentó hasta 120°C durante 24 horas bajo N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo=1:3) para proporcionar (E)-5-(5-fluoro-2-hidroxiestiril)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,26 mmol, 24,86% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (br, s, 1H), 8,50 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,28 (br, s, 1H), 7,84 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 6,69 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 3H).

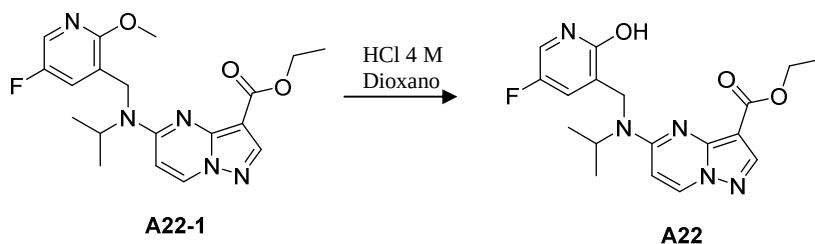
[0317] Paso 4. A una mezcla de (E)-5-(5-fluoro-2-hidroxiestiril)pirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (378,22 mg, 1,04 mmol, 1,00 eq.) y 4-metilbencensulfonohidrazida (3,29 g, 17,68 mmol, 17,00 eq.) en THF (4,00 mL) se agregó NaOAc (1,71 g, 20,80 mmol, 20,00 eq.) en una porción a 20°C bajo N_2 . La mezcla se calentó luego hasta 65°C y se agitó durante 12 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 20°C y se concentró bajo presión reducida a 45°C. Se agregó agua (100 mL) al residuo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mLx2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró bajo vacío, y se purificó por pre-HPLC (Columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm , 0,225% FA-ACN) para proporcionar A18 (120,00 mg, 0,347 mmol, 33,42% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Ejemplo A20



[0318] A una mezcla de 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (305,2 mg, 1,97 mmol) y etiléster del ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (230 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 mL), se agregó KF (180 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas bajo nitrógeno. La solución se enfrió luego hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó luego mediante una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (240 mg, 69%).

Ejemplo A22



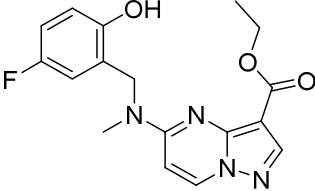
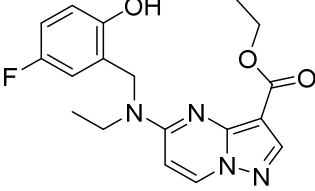
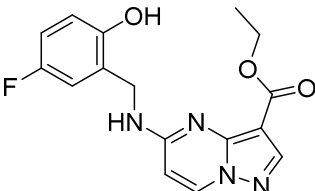
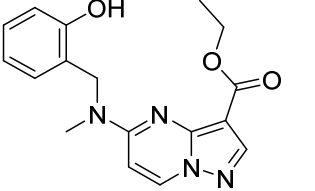
[0319] Se preparó A21-1 de acuerdo con el método general A. A una solución de A22-1 (150 mg, 0,387 mmol) en etanol (2 mL) se agregó HCl 4M en dioxano (2 mL) y la solución de reacción se

A23-1 + **1-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl 4-fluorobenzenesulfonate** $\xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{DIPEA}}$ **A23-2** $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{HCl}}$ **A23**

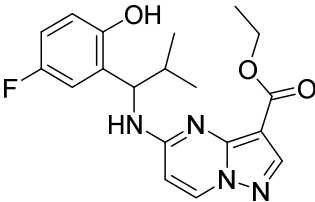
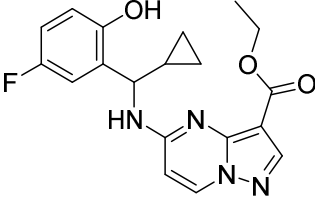
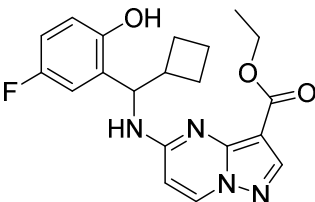
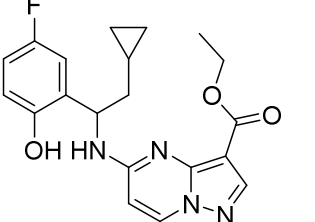
[0321] Paso 2. A una solución de **A23-2** (498,7 mg, 1,38 mmol) en metanol (100 mL) se agregó HCl 4M en dioxano (10 mL) y la solución de reacción se calentó a 75°C durante 2 horas. Los

solventes se evaporaron y el residuo se neutralizó con Et₃N y se purificó sobre un cartucho de gel de sílice levigando con metanol/CH₂Cl₂ (0-12,5%) para proporcionar **A23** (470 mg, 98%).

[0322] A1-A24 se prepararon de acuerdo con el método general A y los métodos descriptos en la presente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A1		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(metil) amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,71 (bs, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 6,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
A2		5-(etil(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,75 (bs, 1H), 8,30 – 8,27 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 3H), 6,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A3		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 331,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,61 (bs, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,28 (bt, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,81 – 6,77 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,20 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
A4		5-((2-hidroxi-bencil)(metil) amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 327,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,79 (s, 1H), 8,30 – 8,27 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,42 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,40 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),

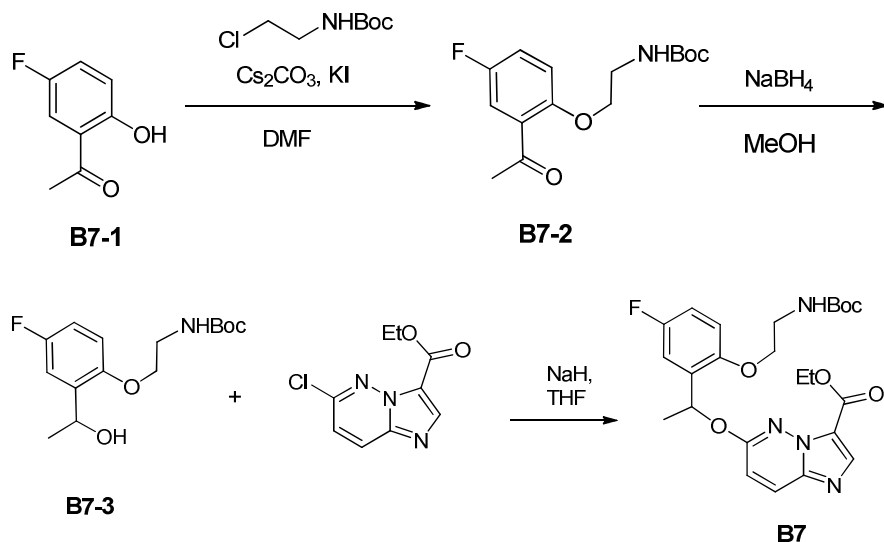
A5		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 403,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 3H), 6,59 (br, s., 1H), 5,06 (br, s., 2H), 4,43 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 3,62 (br, s., 2H), 1,60 (s, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 9H).
A6		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 414,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,67 (br, s., 2H), 8,35 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,83 (dt, <i>J</i> =2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (br, s., 1H), 6,60 (br, s., 1H), 5,13 (br, s., 1H), 4,75 - 4,62 (m, 2H), 4,34 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 3,88 (br, s., 3H), 3,41 (br, s., 1H), 3,04 (br, s., 3H), 2,54 (br, s., 2H), 1,40 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
A7		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,61 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 5,45 (bd, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A8		(R)-5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,2 (M+H) ⁺ .
A9		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)propil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,99 (br, s., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> =5,0, 8,8 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,13 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 5,41 (br, s., 2H), 4,57 - 4,40 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).

A10		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)-2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 373,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> =5,1, 8,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,14 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 5,11 (t, <i>J</i> =9,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,37 (m, 2H), 2,22 (qd, <i>J</i> =6,5, 17,1 Hz, 1H), 1,43 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,22 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 3H).
A11		5-((ciclopropil(5-fluoro-2-hidroxiifenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 371,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> =3,0, 9,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 5,69 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 4,70 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 4H), 0,83 - 0,74 (m, 1H), 0,72 - 0,63 (m, 1H), 0,57 (qd, <i>J</i> =4,8, 9,6 Hz, 1H), 0,48 - 0,40 (m, 1H).
A12		5-((ciclobutil(5-fluoro-2-hidroxiifenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 385,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,09 (br, s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> =5,0, 8,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,12 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 5,45 (t, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 5,27 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,29 (dd, <i>J</i> =3,8, 7,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H).
A13		5-((2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 385,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,00 (br, s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,82 (m, 3H), 6,15 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 5,57 (br, s, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 0,72 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 1H), 0,56 - 0,41 (m, 2H), 0,24 - 0,07 (m, 2H).

A14		5-(((5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 407,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) □ 9,66 (s, 1H), 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 4H), 7,25 (qd, <i>J</i> =4,3, 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> =3,1, 9,7 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,18 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 1,30 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 4H).
A15		5-((1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 361,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) □□9,42 (br, s,, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> =2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 5,46 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
A16		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) □□9,61 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> =1,3, 6,1 Hz, 2H), 6,45 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
A17		5-((5-fluoro-2-mercaptobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 361,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) □□9,19 (br, s,, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,48 (dt, <i>J</i> =2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 4,29 (br, s,, 2H), 4,18 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 2,56 (br, s,, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
A18		5-(5-fluoro-2-hidroxifenetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 330,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) □□9,42 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> =3,0, 9,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 4,30

			(q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).
A19		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(metil) amino)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,2 (M+H) ⁺ ,
A20		6-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(metil) amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,00 - 6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (qd, $J = 7,2, 0,5$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 3H).
A21		5-(((5-fluoro-2-hidroxi-piridin-3-il)metil)(metil) amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 346,2 (M+H) ⁺ .
A22		5-(((5-fluoro-2-hidroxi-piridin-3-il)metil)(isopropil) amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 374,2 (M+H) ⁺ .
A23		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 348,2 (M+H) ⁺ .
A24		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil) amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 361,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo B7



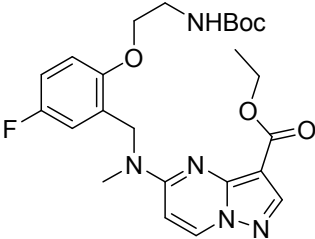
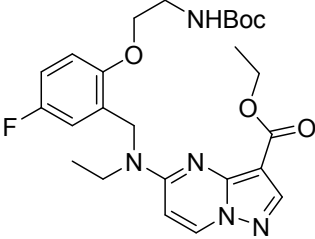
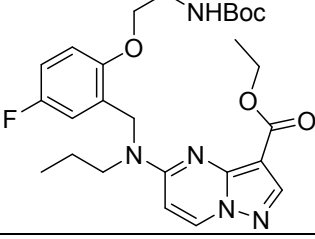
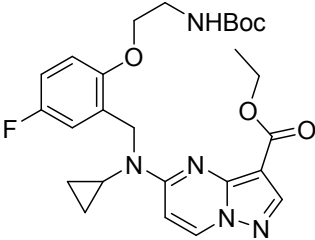
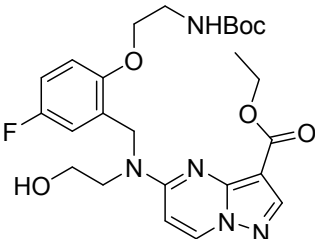
[0323] Paso 1. A una mezcla de *ter*butil-éster del ácido 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-etanona (773 mg, 5,0 mmol) y (2-cloroetil)-carbámico (1,80 g, 10,0 mmol) en DMF (20 mL) se agregaron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y Cs_2CO_3 (3,26 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió luego hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaOH 1 N (5 x 10 mL) hasta que la LCMS mostró que no quedaba ningún pico de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-etanona. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó luego mediante una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexano (0-30%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado B7-2 en forma de sólido amarillento (1,1 g, 73,8%): LC-MS (ESI) m/z 320,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

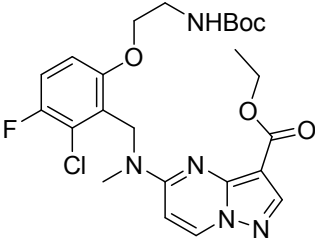
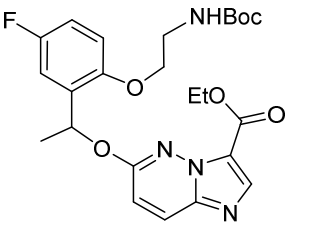
[0324] Paso 2. A una solución de B7-2 (1,0 g, 3,36 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó NaBH_4 (640 mg, 16,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que no quedó ningún material de partida mediante LCMS. La solución

se diluyó luego con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas combinadas de DCM se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante un columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado B7-3 en forma de sólido amarillo pálido (0,75g, 75%). LC-MS (ESI) *m/z* 322,3 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

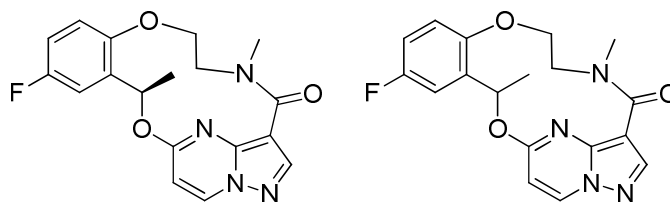
[0325] Paso 3: A una solución de B7-3 (600 mg, 2,0 mmol) y *ter*butil-éster del ácido {2-[4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-fenoxi]-etil}-carbámico (450 mg, 2,0 mmol) en THF seco (40,0 mL) a -78°C se agregó NaH (60%, 80 mg, 2,0 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a -78°C durante 4 h y se dejaron entibiar hasta 0°C y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se colocó luego en el congelador a -20°C durante la noche. La LC-MS mostró una buena conversión hasta el producto deseado. La mezcla se templó luego con una mezcla de hielo y HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó dos veces para proporcionar el producto deseado B7 en forma de sólido amarillo (240 mg, 25%):

[0326] B1-B7 se prepararon de acuerdo con el método general B y los métodos descriptos en la presente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
B1		5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 488,3,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, <i>J</i> = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,36 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41 – 1,35 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
B2		5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 502,2 (M+H) ⁺ .
B3		5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(propil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 516,3 (M+H) ⁺ .
B4		5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(ciclopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 514,2 (M+H) ⁺ .
B5		5-((2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(2-hidroxietil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	MS: 518,3 (M+H) ⁺ .

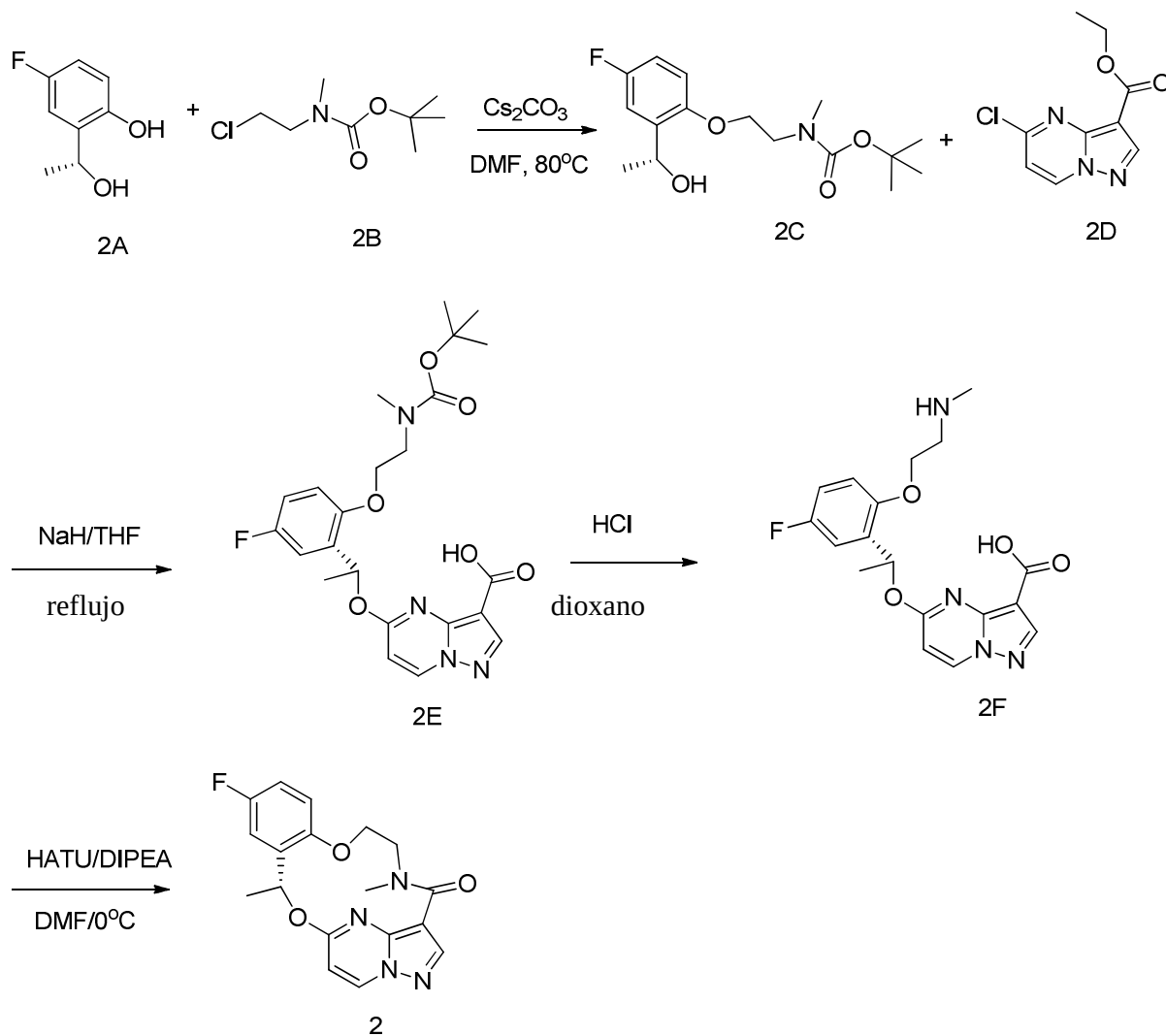
B6		5-((6-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)eto)eto)-2-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)pirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	MS: 522,5 (M+H) ⁺ .
B7		6-(1-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)eto)-5-fluorofenil)eto)imídazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 511,6 (M+Na) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 0,95 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 6,68 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 4,38 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,65 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplos 2 y 2-1.



Síntesis A:

[0327] El ejemplo 2 se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema, con materiales de partida enriquecidos enantioméricamente o racémicos:



[0328] Paso 1. A una mezcla de compuestos 2A (1 equiv.) y 2B (1,2 equiv.) en DMF anhidro (0,2 M) se agrega Cs_2CO_3 (1,5 equiv.) y la reacción se calienta en un baño de aceite a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua cinco veces, se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Luego de la condensación, el residuo se purifica en una columna ultrarrápida levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar el compuesto 2C.

[0329] Paso 2. A una solución del compuesto 2C (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M), se agrega NaH (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A la mezcla, se agrega el compuesto 2D y la reacción se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con una porción de agua (1/3 de volumen de THF) y NaOH (3 equiv.). La mezcla se agita y calienta a 70°C durante 2 horas o hasta que el éster se hidroliza completamente al ácido correspondiente. Luego del enfriamiento, la capa orgánica se separa y la capa de agua se neutraliza hasta un pH~5. El precipitado resultante se filtra, se lava tres veces con agua y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto 2E, que se usa sin purificación adicional.

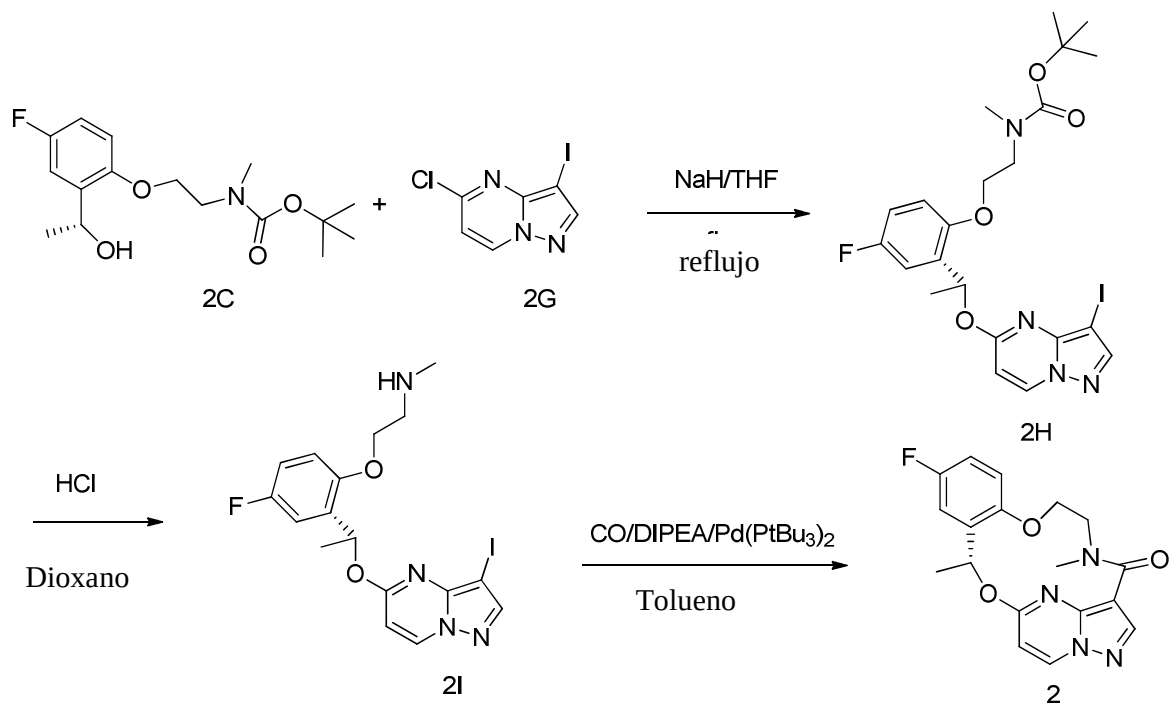
[0330] Paso 3. A una solución del compuesto 2E (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M) se agrega 4 M HCl/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que el compuesto 2E se convierte completamente al compuesto 2F. La mezcla se concentra, y el residuo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 2F.

[0331] Paso 4. Una solución de compuesto 2F (1 equiv.) y DIPEA (10 equiv.) en DMF (0,2 M) se agrega por goteo a una solución de HATU (1,4 equivalente) en DMF (0,1 M) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 0°C durante otros 30 min. Se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces

con NaHCO_3 saturado, luego con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar el ejemplo 2.

Síntesis B:

[0332] Los ejemplos 2 y 2-1 se pueden preparar también de acuerdo con el siguiente esquema, con materiales de partida racémicos o enriquecidos enantioméricamente:

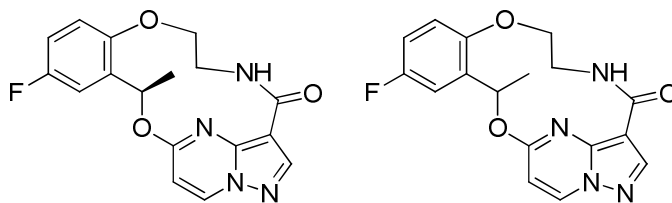


[0333] Paso 1. El compuesto 2C se hace reaccionar con el compuesto 2G en las condiciones descriptas en la Síntesis A, Paso 2, para proporcionar el compuesto 2H.

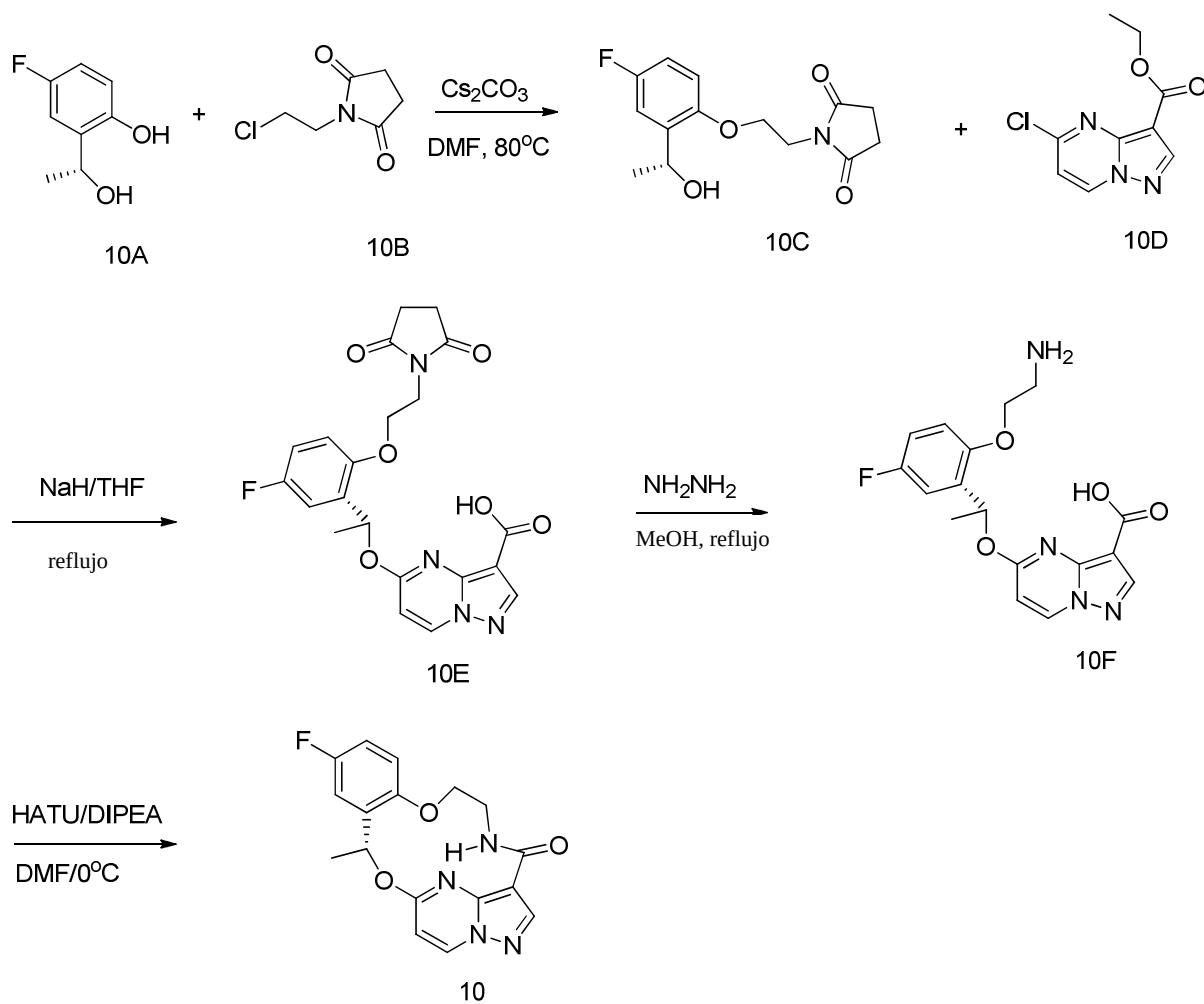
[0334] Paso 2. El compuesto 2H se convierte al compuesto 2I en las condiciones descriptas en la Síntesis A, Paso 3.

[0335] Paso 3. A una solución del compuesto 2I (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en el tolueno (0,01 M) se agrega $\text{Pd}(\text{P-tBu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100°C a 4 bar CO durante la noche, y se concentra luego. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexanos para proporcionar el ejemplo 2.

Ejemplos 10 y 10-1.



[0336] Los ejemplos 10 y 10-1 se pueden preparar como se muestra en el siguiente esquema con el uso de materiales de partida racémicos o enriquecidos enantioméricamente:

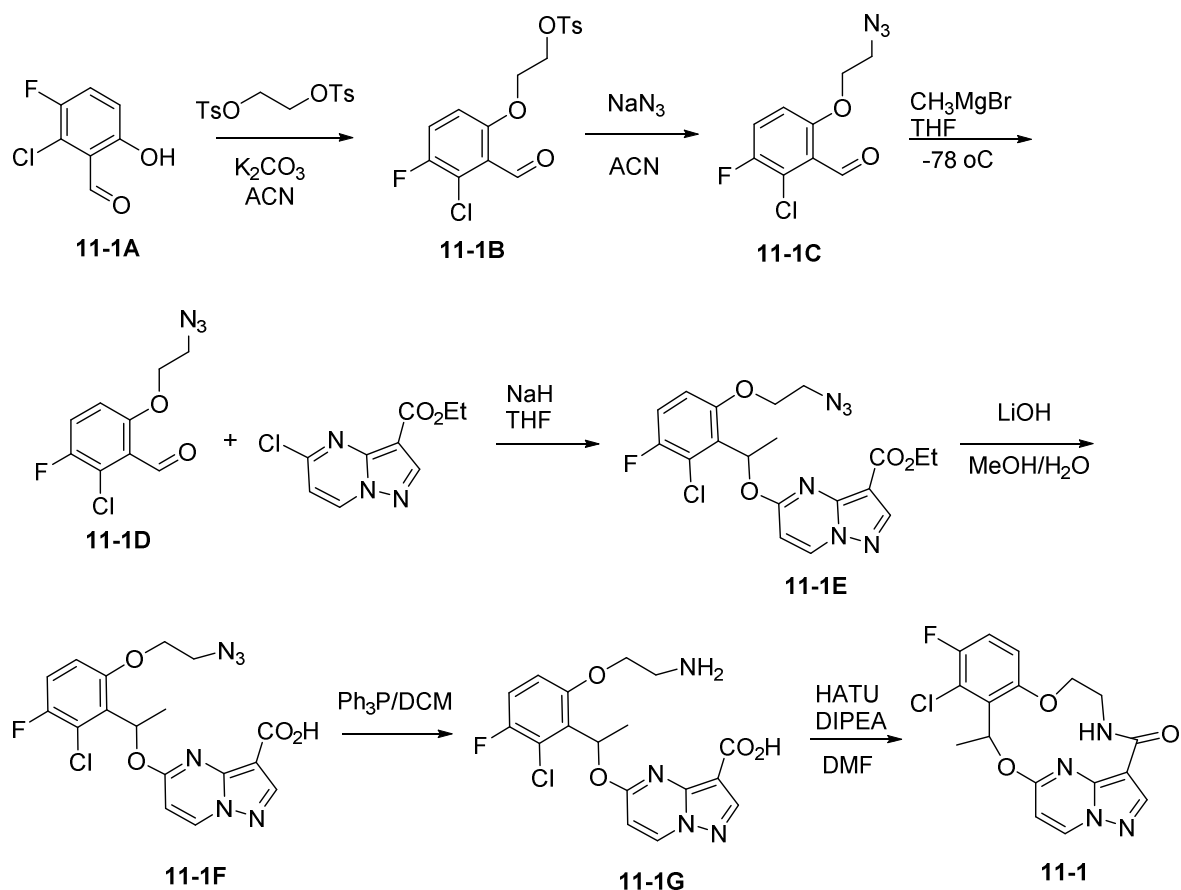


[0337] Paso 1. El compuesto 10C se prepara a partir de los compuestos 10A and 10B con el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Paso 1.

[0338] Paso 2. El compuesto 10E se prepara a partir de los compuestos 10C y 10D con el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Paso 2.

[0339] Paso 3. Una mezcla del compuesto 10E (1 equiv.) y $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ (10 equiv.) en metanol (0,2 M) se calienta a reflujo hasta que el compuesto 10E se convierte completamente en el compuesto 10F. La mezcla se concentra y el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 10F.

[0340] Paso 4. El compuesto 10F se convierte en el Ejemplo 10 de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 2, Síntesis A, Paso 4.



[0341] Paso 1: A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (175 mg, 1,0 mmol), se agregó bis-tosetilenglicol (740 mg, 2,0 mmol) en ACN (5 mL), K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) y KI (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 24 horas. El sólido se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado 11-1B en forma de sólido blanco. El material se usó directamente en el siguiente paso.

[0342] Paso 2: A una solución de 11-1B (373 mg, 1 mmol) en ACN (5 mL), se agregó NaN_3 (650 mg, 10 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 24 horas. El sólido se filtró y el

residuo se concentró y purificó mediante cromatografía columna para proporcionar 11-1C en forma de sólido blanco (200 mg, 82%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 5,4, 4,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 5,4, 4,5 Hz, 2H).

[0343] Paso 3: A una solución de 11-1C (100 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5 mL) a -78°C , se agregó bromuro de metilmagnesio (1N en Et_2O , 0,82 mL, 0,82 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas hasta que la TLC mostró que no quedaba ningún material de partida. La solución se enfrió luego hasta 0°C y se templó con NH_4OAc acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). El orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo 11-1D se usó directamente en el siguiente paso. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,97 (dd, J = 9,2, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 5,27 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[0344] Paso 4: A una solución de etiléster del ácido 5-cloro-pirazol[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (100 mg, 0,44 mmol) y 11-1D (110 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5,0 mL) a -78°C , se agregó NaH (60%, 17 mg, 0,44 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas hasta que se formó una buena cantidad de producto deseado. La mezcla se diluyó luego con agua/hielo y se extrajo

con DCM (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 11-1E en forma de líquido amarillo (20 mg, 0,045 mmol, 6%), que se usó directamente en el siguiente paso.

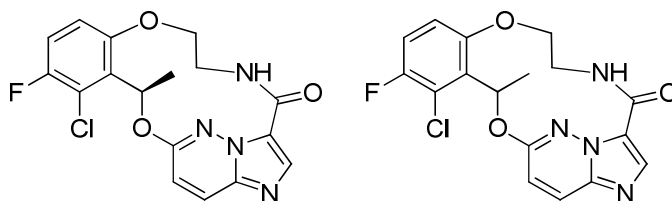
[0345] Paso 5: A una solución de 11-1E (20 mg, 0,045 mmol) en MeOH (1mL), se agregó LiOH (16 mg, 0,38 mmol), seguido por 1 mL de H_2O . La mezcla se dejó agitar a 60°C durante 4 horas hasta que la LCMS y la TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se aciduló mediante HCl 1 N hasta que se obtuvo un pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo 11-1F se usó directamente en el siguiente paso.

[0346] Paso 6: A una solución de 11-1F (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (5mL), se agregó PPh_3 (24 mg, 0,09 mmol). La solución se agitó durante 1hr hasta que la TLC muestra una conversión completa del material de partida al producto deseado. La mezcla se usó luego directamente en el siguiente paso sin caracterización adicional. 11-1G MS ESI⁺ m/z 417.7 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

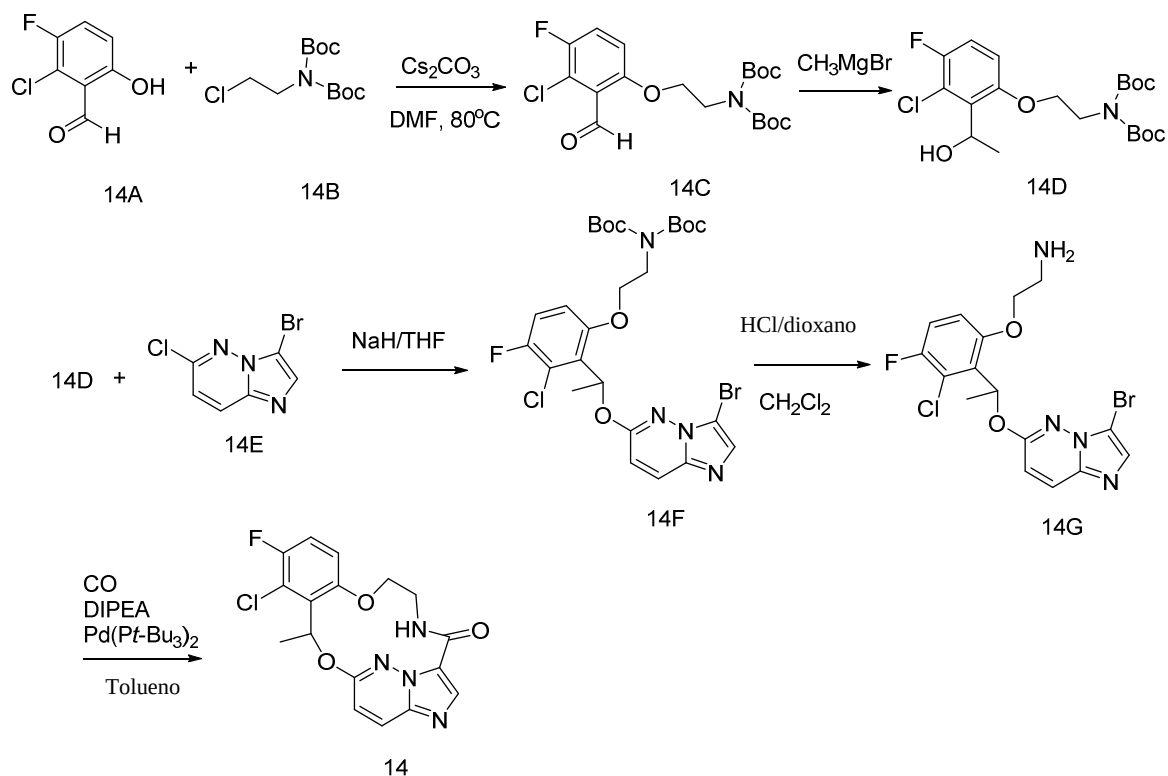
[0347] Paso 7: A una solución de 11-1G obtenida en el paso anterior en DMF (10 mL), se agregó DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol). La solución se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y HATU (40,0 mg, 0,11 mmol). La solución se dejó entibiar lentamente hasta la temperatura ambiente y la LCMS mostró una

transformación limpia del material de partida al producto deseado. La mezcla se diluyó luego con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (0-5% MeOH/DCM) que proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco (2,6 mg, rendimiento del 20%).

Ejemplos 14 y 14-1.



[0348] Los ejemplos 14 y 14-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema con el uso de materiales de partida racémicos o enriquecidos enantioméricamente:



[0349] Paso 1. A una mezcla de compuestos 14A (1 equiv.) y 14B (1,2 equiv.) en DMF anhidro (0,2 M) se agrega Cs₂CO₃ (1,5 equiv.) y la reacción se calienta en un baño de hielo a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua cinco veces, se lavan con salmuera, y se secan sobre Na₂SO₄. Luego de la condensación, el residuo se purifica en una columna de gel de sílice ultrarrápida levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar 14C.

[0350] Paso 2. A una solución enfriada (-78°C) de 14C (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) se agrega MeMgBr (3 equiv, 3 M en dietiléter). La reacción se agita durante 2 h desde -78°C a 0°C, y se templea con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae luego

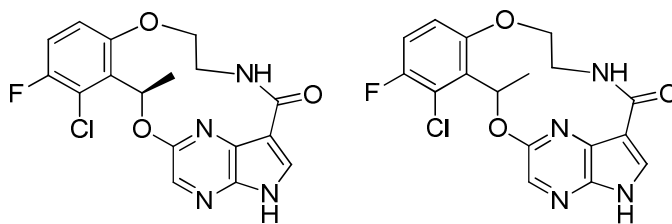
con EtOAc (2x). Los orgánicos se secan sobre MgSO_4 , se filtran y concentran. Este residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar 14D.

[0351] Paso 3. A una solución del compuesto 14D (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M), se agrega NaH (1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A la mezcla, se agrega 14E y la reacción se calienta hasta el reflujo en nitrógeno durante la noche. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte luego en agua. El producto se extrae con EtOAc tres veces. Los orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran. El residuo se purifica con una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto 14F.

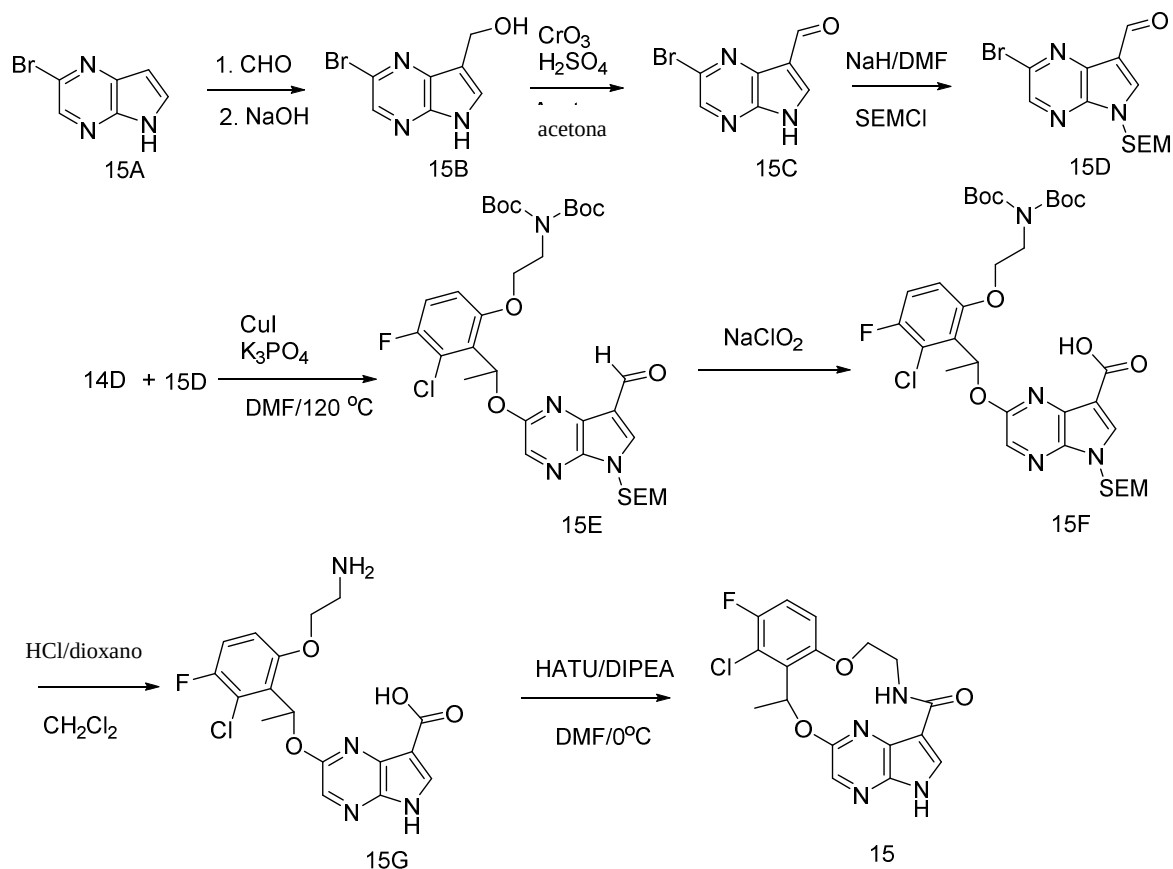
[0352] Paso 4. A una solución del compuesto 14F (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) se agrega 4 M HCl/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que la totalidad de 14F se convierte a 14G. Luego de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 14G.

[0353] Paso 5. A una solución de 14G (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se agrega $\text{Pd}(\text{P-t-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100°C en 4 bar CO durante la noche y posteriormente se concentra. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexanos para proporcionar 14.

Ejemplo 15 y 15-1.



[0354] Los ejemplos 15 y 15-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema con el uso de materiales de partida racémicos o enriquecidos enantioméricamente:



[0355] Paso 1. A una suspensión de 15A (1,0 equiv.) en THF (0,15 M) se agrega una solución de NaOH acuoso 2,0 M (3 equiv.). La mezcla de reacción homogénea se agita durante la noche y luego se eliminan los orgánicos bajo presión reducida.

El residuo acuoso se lleva a pH~4 con HCl acuoso 1,0 M. El precipitado resultante se recoge por filtración y se enjuaga con H₂O para proporcionar un sólido de 15B. El filtrado se extrae con EtOAc (2x) y los orgánicos se concentran bajo presión reducida para proporcionar una porción adicional de 15B.

[0356] Paso 2. Una solución madre de reactivo de Jones (2,67 M) se prepara mediante la adición cuidadosa de H₂SO₄ concentrado (2,3 mL) a CrO₃ (2,67 g). Posteriormente, se diluye hasta 10 mL con H₂O. A una suspensión de 15B (1,0 equiv.) en acetona (0,067 M) se agrega lentamente reactivo de Jones (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 15 min y luego se templea con i-PrOH y se filtra a través de una almohadilla de tierra diatomácea, enjuagando con acetona. El filtrado se concentra para proporcionar 15C que se utiliza sin purificación adicional.

[0357] Paso 4. A una solución de 15C (1.0 equiv.) en DMF (0,40 M) a 0°C se agrega NaH (60% en aceite mineral, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min., se enfría luego nuevamente hasta 0°C y se agrega lentamente cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,3 mL, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se entibia hasta la temperatura ambiente, se agita durante 1 h, se templea luego con H₂O y se extrae con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavan con H₂O (3x) y salmuera, se secan luego sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía

ultrarrápida de gel de sílice levigando con 20-30% EtOAc/hexanos para proporcionar 15D.

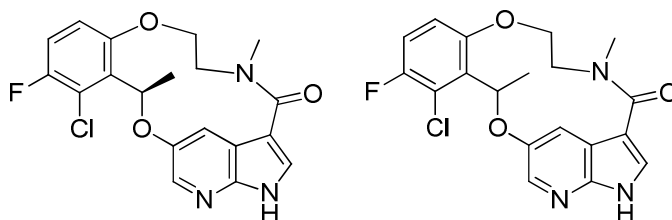
[0358] Paso 5. A una mezcla de reacción de 14D (1,0 equiv.), yoduro de cobre (I) (0,05 equiv.), 8-hidroxiquinolina (0,1 equiv.) y fosfato de potasio tribásico (2,0 equiv.) en DMF (0,2 M) en una atmósfera de nitrógeno, se agrega 15D (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye luego con EtOAc. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de tierra diatomácea y el filtrado se evapora bajo vacío. El residuo bruto se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar 15E.

[0359] Paso 6. Una suspensión a 0°C de 15E (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,062 M) y agua (1/3 de THF) se trata con ácido sulfámico (6.0 equiv.). Una solución de clorito de sodio (1.3 equiv.) y fosfato de dihidrógeno potasio (12 equiv.) en agua (1,2 M) se agrega mediante un embudo de goteo durante 20 min. Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agrega THF y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan luego sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El residuo se tritura con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 15F.

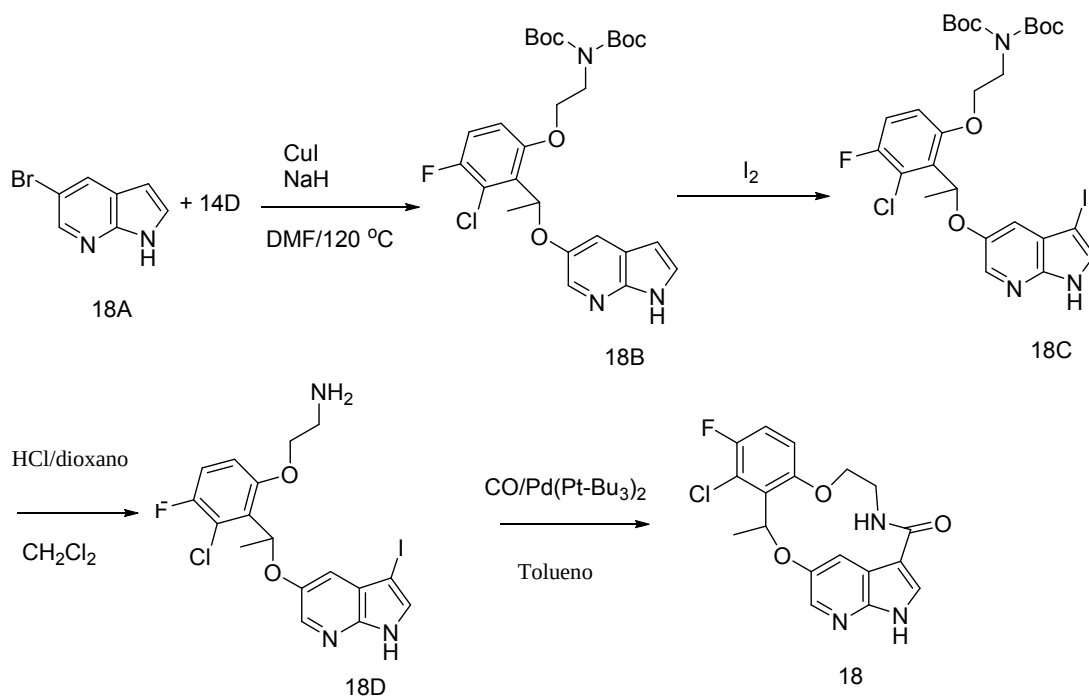
[0360] Paso 7. A una solución del compuesto 15F (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) se agrega HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que la totalidad de 15F se convierte a 15G. Luego de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 15G.

[0361] Paso 8. Una solución del compuesto 15G (1 equiv.) y DIPEA (10 equiv.) en DMF (0,2 M) se agrega por goteo a una solución de HATU (1,4 equiv.) en DMF (0,1 M) a 0°C . Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 0°C durante otros 30 min. Se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc tres veces. Los orgánicos combinados se lavan dos veces con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y se evaporan. El residuo se purifica con una columna de gel de sílice levigado con EtOAc/Hexanos para proporcionar 15.

Ejemplos 18 y 18-1.



[0362] Los ejemplos 18 y 18-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema con el uso de materiales de partida racémicos o enriquecidos enantioméricamente:



[0363] Paso 1. A una mezcla de reacción de 14D (1.0 equiv.), 18A (1,2 equiv.) y yoduro de cobre (I) (0,05 equiv.) en DMF (0,2 M) en una atmósfera de nitrógeno se agrega NaH (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 24 h y luego se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de tierra diatomácea y el filtrado se evapora bajo vacío. El residuo bruto se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar 18B.

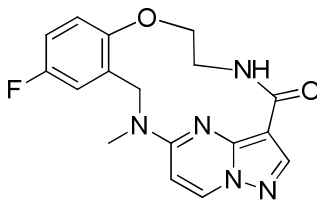
[0364] Paso 2. A una mezcla de reacción de 18B (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) se agregan KOH (2 equiv.) y I₂ (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se templea luego con NaHSO₃ y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavan dos veces con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y se evaporan. El residuo se purifica con

una columna de gel de sílice levigada con EtOAc/Hexanos para proporcionar 18C.

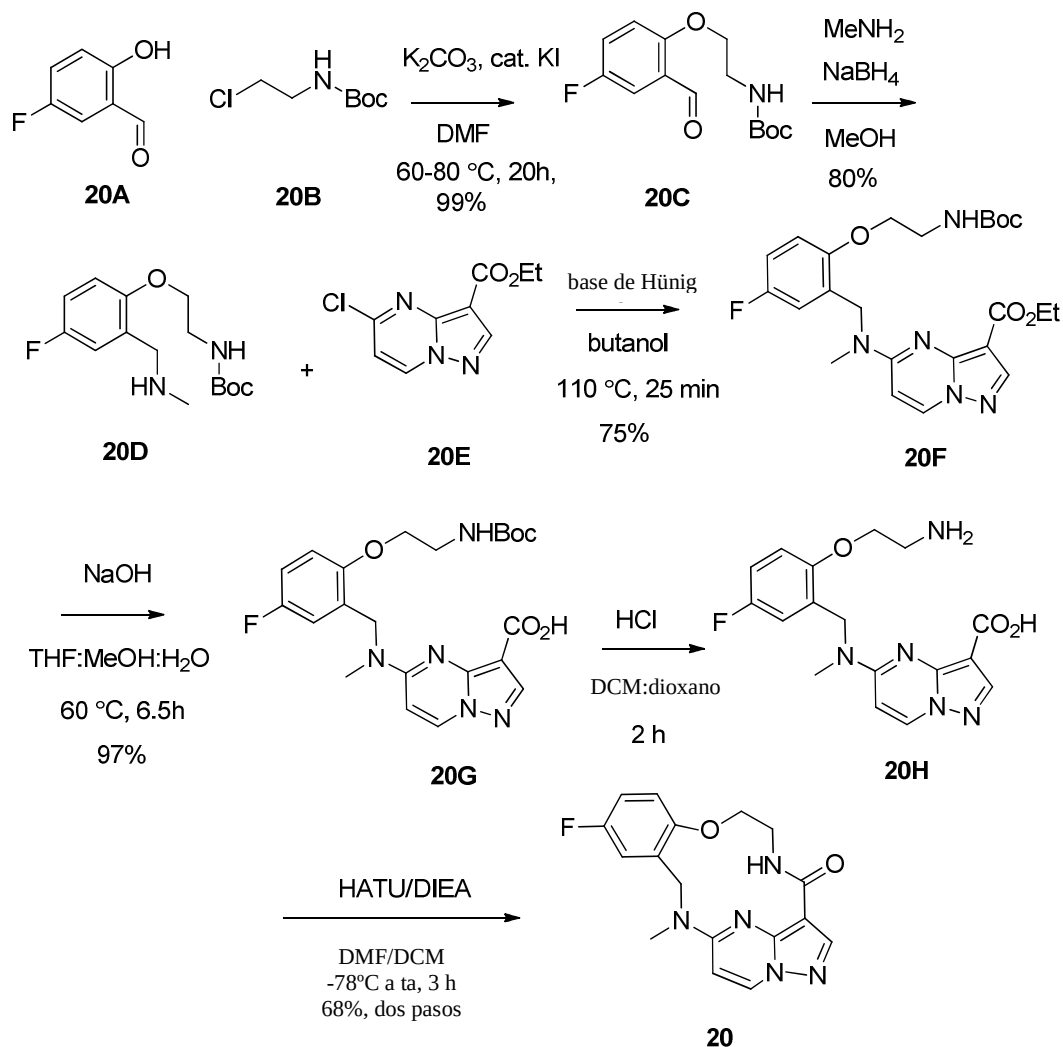
[0365] Paso 3. A una solución del compuesto 18C (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M), se agrega HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que la totalidad de 18C se convierte a 18D. Luego de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 18D.

[0366] Paso 4. A una solución de 18D (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se agrega $\text{Pd}(\text{P}-t\text{-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100°C bajo 4 bar CO durante la noche y luego se concentra. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexanos para proporcionar 18.

Ejemplo 20.



[0367] El ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



[0368] Paso 1. (2-(4-fluoro-2-formilfenoxi)etil)carbamato de ter-butilo (**20C**). Una solución de aldehído **20A** (1,5 g, 11 mmol), cloruro **20B** (2,1 g, 12 mmol), carbonato de potasio (7,4 g, 54 mmol) y yoduro de potasio (36 mg, 0,2 mmol) en DMF (11 mL) se calentó hasta 60°C y se agitó durante 15 horas. Con cloruro adicional **20B** (1,0 g, 6 mmol) y un calentamiento adicional a 80°C durante 5 horas se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó mediante la adición de agua (250 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 mL) y los extractos combinados se

lavarón con agua (200 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Una cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 0-20% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 20°C (3,0 g, 99%) en forma de aceite viscoso. LRESIMS m/z 306,1 $[M+Na]^+$, calcd. para $C_{14}H_{18}F_1N_1Na_1O_4$ 306,1.

[0369] Paso 2. (2-(4-fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)etil)carbamato de *ter*-butilo (20D). Se calentaron aldehído 20C (2,5 g, 8,8 mmol) y metilamina (0,69 g, 22 mmol) en metanol (88 mL) hasta 60°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó borohidruro de sodio (,33 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se templó luego con la adición de agua (200 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 × 100 mL) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 mL), sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Una cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 0-100% de (metanol al 10% en acetato de etilo) en hexano) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 80%) en forma de gel. LRESIMS m/z 299,2 $[M+H]^+$, calcd. para $C_{15}H_{24}F_1N_2O_3$ 299,2.

[0370] Paso 3. 5-((2-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de etilo (20F). Se calentaron amina 20D (2,1 g, 7,0 mmol), éster 20E (1,59 g, 7,0 mmol) y base de Hünig (7,0 mL, 5,2 g, 40 mmol) en butanol (17 mL) a 110°C durante 25 minutos. La reacción se enfrió y diluyó con agua (250 mL). La

mezcla se extrajo con diclorometano (4 × 100 mL) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 20-100% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 75%) en forma de sólido. LRESIMS m/z 488,3 $[M+H]^+$, calcd. para $C_{24}H_{31}F_1N_5O_5$ 488,2.

[0371] Paso 4. Ácido 5-((2-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazol[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (20G). Se agregó hidróxido de sodio (40 mL, 2 M en agua) a una solución agitada de éster 20F (2,1 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano:metanol (3:2, 100 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 6.5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se aciduló con ácido clorhídrico (45 mL, 2 M en agua), luego se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 × 150 mL) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 mL) y sulfato de sodio. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,92 g, 97%) en forma de sólido. LRESIMS m/z 460,2 $[M+H]^+$, calcd. para $C_{22}H_{27}F_1N_5O_5$ 460,2.

[0372] Paso 5. Ácido 5-((2-(2-aminoetoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazol[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (20H). Se agregó ácido clorhídrico (5 mL, 4M en dioxano) a una solución agitada de ácido carboxílico 20G (1,92 g, 4,2 mmol) en diclorometano (25 mL) a temperatura ambiente. La reacción se

agitó durante 2 horas, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido. LRESIMS m/z 360,2 $[M+H]^+$, calcd. para $C_{17}H_{10}F_1N_5O_3$ 360,2.

[0373] Paso 6. En una atmósfera de argón, se agregó HATU (1,67 g, 4,4 mmol) a una solución agitada de ácido carboxílico 20H (1,50 g, 4,2 mmol) y una base de Hünig (7,28 mL, 5,40 g, 41,8 mmol) en DMF:diclorometano (5:1, 60 mL) a -78°C . La reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas para luego templarse con agua (300 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL) luego con diclorometano (2×100 mL) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 mL) y sulfato de sodio. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice, 1-4% de metanol en diclorometano), seguido por recristalización a partir de acetato de etilo/metanol proporcionó el Ejemplo 20 (0,98 g, 68%, 2 Pasos) en forma de sólido. LRESIMS m/z 342,2 $[M+H]^+$, calcd. para $C_{17}H_{17}F_1N_5O_2$ 342,1; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,43 (dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 2 H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 5,64 (dd, $J = 14,9, 1,5$ Hz, 1 H), 4,48 (dt, $J = 10,2, 4,3$ Hz, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 2 H), 3,81 - 3,87 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,38 - 3,46 (m, 1 H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 20:

[0374] El ejemplo 20 también se preparó mediante la siguiente vía alternativa:

[0375] Paso 1. 5-oxo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (20J). A una mezcla de 20I (150,00 g, 1,08 mmol) y (E)-3-etoxiprop-2-enoato de etilo (292,16 g, 2,03 mol) en DMF (3,2 L), se agregó Cs₂CO₃ (656,77 g, 2,02 mol) en una porción a 20°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 110°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 20°C y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. La torta filtro se lavó con acetato de etilo (3x30 mL). El filtrado se agregó hasta H₂O (2 L) y se aciduló con HOAc hasta pH=4. El precipitado resultante se filtró para proporcionar 20J (173,00 g, 834,98 mmol, 86,36% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J=7,91 Hz, 1H),

8,12 (s, 1H), 6,13 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J=7,11$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J=7,09$ Hz, 3H).

[0376] Paso 2. 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato (20K). A una mezcla de 20J (158,00 g, 762,59 mmol) en MeCN (1,6 L), se agregó POCl_3 (584,64 g, 3,81 mol) a 20°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 20°C y se vertió en agua helada (5000 mL) en porciones a 0°C y se agitó durante 20 min. El precipitado se filtró y secó para proporcionar 20K (110,00 g, 487,52 mmol, 63,93% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,41 (d, $J=7,15$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J=7,15$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J=7,09$ Hz, 3H).

[0377] Paso 3. 4-Fluoro-2-metilaminometil-fenol (20M). A una solución de 20 L (5,00 g, 35,69 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (50,00 mL) se agregó metanamina acuosa (8,8 mL, 71,38 mmol, 25%, 2,00 eq) en una porción a 25°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas, luego se agregó en porciones NaBH_4 (2,70 g, 71,38 mmol, 2,00 eq) y la mezcla se agitó a 25°C durante otras 9 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 45°C. El residuo se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío para proporcionar 20M (5,10 g, 32,87 mmol, 92,09% de rendimiento) en forma de sólido

incoloro. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 6,86 (dt, $J=3,0$, 8,7 Hz, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

[0378] Paso 4. Etiléster del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxibencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (A1). A una suspensión de 20M (33,70 g, 217,17 mmol, 1,00 eq.) y 20K (49,00 g, 217,17 mmol, 1,00 eq.) en *n*-BuOH (740,00 mL), se agregó DIPEA (159,98 g, 1,24 mol, 5,70 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 horas bajo nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se enfrió hasta 25°C y, luego, se eliminó el solvente. El residuo se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se trituró mediante EtOAc (100 mL) para proporcionar A1 (60,00 g, 174,25 mmol, 80,24% de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,71 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0379] Paso 5. Etiléster del ácido 5-[[2-(2-ter-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (B1). A una solución de A1 (102,85g, 298,6 mmol, 1 eq.), ter-butyléster del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (56,33 g, 313,5 mmol, 1,05 eq.) en DMF (854 mL) se agregaron K_2CO_3 (206,41 g, 1493 mmol, 5,0 eq.). La

mezcla se calentó a 80°C durante 20 horas con ~85% de conversión del material de partida al producto mediante LC-MS. Se agregaron al matraz de reacción porciones adicionales de ter-butiléster del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (5,633 g, 31,35 mmol, 0,1 eq.) y K₂CO₃ (41,282 g, 298,6 mmol, 1 eq.). La reacción se continuó a 80°C durante otras 21 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se templó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 900 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con agua (3 x 700mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexano (0-70% para proporcionar B1 en forma de sólido blanco (128,74 g, 96,7% de rendimiento). La LC-MS (ESI) *m/z* 510,1 (M+Na)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41 – 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[0380] Paso 6. 11-Fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona (20). A una solución de B1 (128,74 g, 264,07 mmol, 1 eq.) en metanol (750 mL) y THF (250 mL) se agregó LiOH·H₂O (55,40 g, 1320 mmol, 5,0 eq.) en H₂O (250 mL). La solución clara se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se

neutralizó a 0°C con HCl acuoso (2M, 250 mL) hasta pH<5 y, luego, se extrajo con CH₂Cl₂ (1x1000 mL, 3x500 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Luego de la filtración, evaporación y secado en alto vacío, se obtuvo un sólido blanco (126,47 g, 275,25 mmol, 104% de rendimiento). A una solución del ácido (121,30 g, 264 mmol) en CH₂Cl₂ (996 mL), se agregó HCl en dioxano (4 M, 204 mL) a 0°C. Se mantuvo la agitación a una temperatura de 0°C hasta la temperatura ambiente durante 27 horas hasta que la de-Boc se completó mediante LC-MS. El sólido blanco se filtró, lavó con DCM (400 mL) y se secó en alto vacío para proporcionar un sólido blanco de la sal de 3CHl de amina (123,55 gram) que se usó directamente sin purificación adicional. A una solución de DIPEA (169,4 g, 228 mL, 1310 mmol) en DMF (3,7 L) y CH₂Cl₂ (1,0 L) se agregó la sal de HCl de amina del ácido (22,92 g, 49,0 mmol, 1,00 eq.). Una vez que la sal sólida se disolvió completamente, se agregó difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP) en CH₂Cl₂ (1,1 M, 19,76 g, 51,44 mmol, 1,05 eq.). El apareamiento se completó en 30 minutos mediante LC-MS y, luego, las segundas porciones de la sal y el FDPP se agregaron según el mismo procedimiento que la primera porción. La adición de la sal seguida del FDPP se repitió cada 30 minutos y se monitoreó por LC-MS para cada ciclo de la adición. Se agregó un total de la sal (123,55 g, 264 mmol, 1,00 eq) y FDPP (106,44 g, 277 mmol, 1,05 eq.) al matraz de reacción en porciones. La solución de reacción se

concentró hasta un volumen de ~ 500 mL y se precipitó un montón de precipitado. El producto sólido 20 se filtró y lavó con DMF (50 mLx3). El filtrado se vertió en agua (2L) y se precipitó un producto adicional. El producto sólido se filtró y lavó con agua (100 mLx3). El producto sólido combinado se secó y redisolvió en metanol al 10% en diclorometano (1,5 L) y se agregó luego acetato de etilo (1 L). La solución se condensó hasta ~ 500 mL y se formó una gran cantidad de sólido blanco. Luego de la filtración y secado en alto vacío, se obtuvo un sólido blanco 20 (74,58 g, 83% de rendimiento).

Difracción en polvo de rayos X (PXRD) del ejemplo 20.

[0381] Una muestra del ejemplo 20, polimorfo cristalino forma 1, se transfirió a una placa de fondo cero para el análisis de PXRD. Los datos de la PXRD se obtuvieron con un difractómetro de rayos X Bruker D8 de acuerdo con los procedimientos recomendados del fabricante. Los parámetros para el barrido: rango 2-teta: 4,5 a 39,1 grados; tamaño de la etapa: 0,02 grados; Tiempo de la etapa: 1 segundo; tiempo de análisis: 180 segundos.

[0382] Los picos de difracción se miden generalmente con un error de $\pm 0,1$ grados (2θ).

[0383] Los resultados se muestran en la Fig. 1. Los datos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

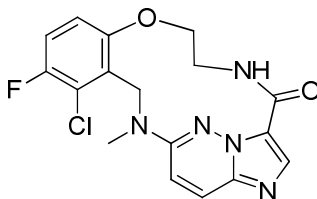
2- θ (grados)	valor d	Intensidad	pico	Intensidad pico (%)
----------------------	---------	------------	------	---------------------

		(Conteos)	
10,68	9,611	31,15	5,2
11,96	8,586	19,11	2,9
15,26	6,737	20,92	4,4
19,64	5,244	27,57	6,4
21,94	4,701	452,41	100
23,96	4,309	91,85	18,2
26,82	3,857	10,92	2,2

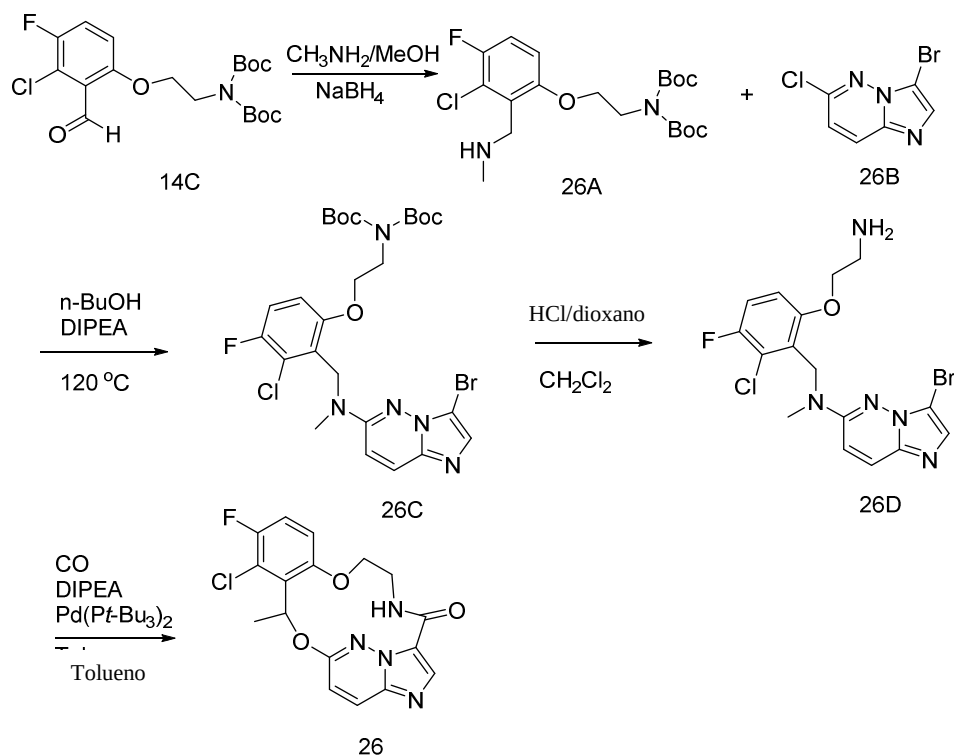
Calorimetría de barrido diferencial (DSC) del ejemplo 20.

[0384] Las mediciones de la DSC, que se muestran en la Fig. 2, se realizaron con un calorímetro de barrido diferencial Seiko Modelo SSC/5200. Una muestra de 7,92 mg del ejemplo 20, polimorfo cristalino forma 1, se equilibró a 36°C y, luego, se rampeó hasta 380°C a una velocidad de 10°C/min. La muestra del Ejemplo 20, polimorfo cristalino forma 1, mostró un punto de fusión de 298,9°C.

Ejemplo 26.



[0385] El ejemplo 26 se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



[0386] Paso 1. Se agrega isopropóxido de titanio (IV) (1,3 equiv.) a una solución de metilamina disponible en el comercio en metanol (2 M, 3 equiv.) seguido por la adición del aldehído de partida 14C (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h luego de lo cual se agrega borohidruro de sodio (1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agita adicionalmente durante otro período de 2 h. La reacción se templea luego con la adición de agua y el precipitado inorgánico resultante se filtra y lava con EtOAc. La capa orgánica se separa y la parte acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (x2). Los extractos combinados se secan (K_2CO_3) y concentran in vacuo para proporcionar 26A.

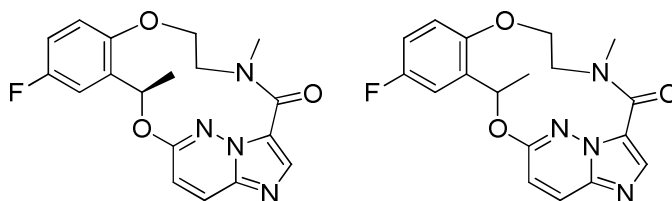
[0387] Paso 2. Una mezcla del compuesto 26A (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en n-BuOH (0,2 M) se calienta a 120°C durante

la noche, se enfría hasta la temperatura ambiente y, luego, se concentra. El residuo se purifica con una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto 26B.

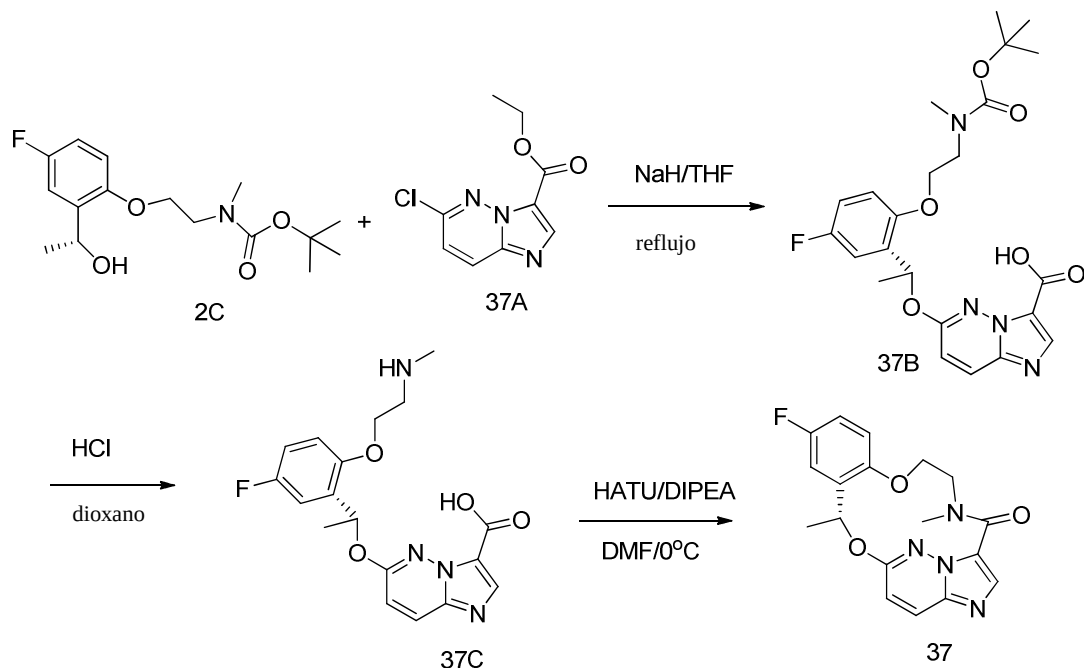
[0388] Paso 3. A una solución del compuesto 26B (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) se agrega 4 M HCl/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agita hasta que la totalidad de 26B se convierte a 26C. Luego de la concentración, el residuo se purifica en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 26C.

[0389] Paso 4. A una solución de 26C (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) se agrega $\text{Pd}(\text{P-t-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 100°C bajo CO 4 bar durante la noche y, posteriormente, se concentra. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexanos para proporcionar 26.

Ejemplos 37 y 37-1.



[0390] Los ejemplos 37 y 37-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema con materiales de partida racémicos o enriquecidos enantioméricamente:

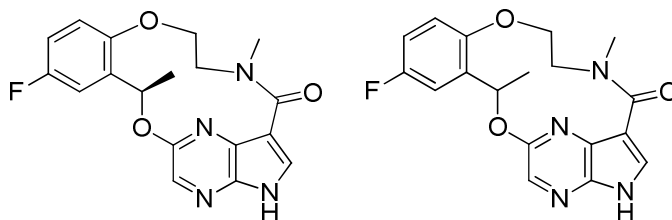


[0391] Paso 1. El compuesto 37B se prepara a partir del compuesto 2C y el compuesto 37A mediante el método descrito para el ejemplo 2, síntesis A, Paso 2.

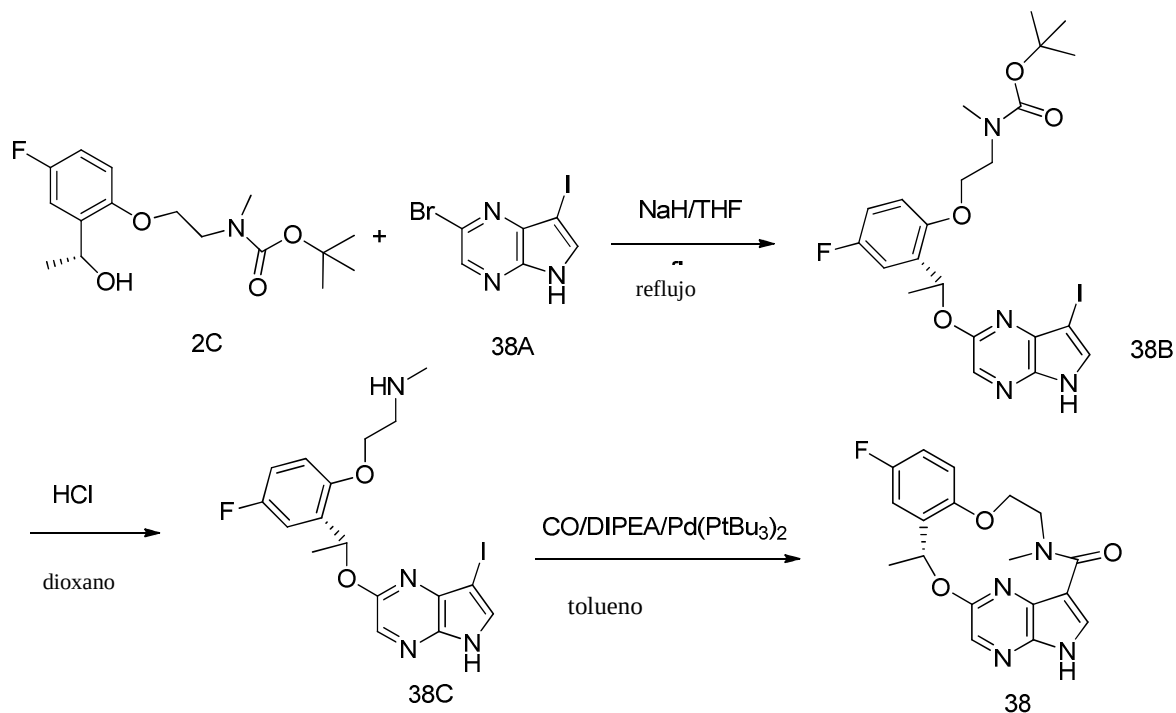
[0392] Paso 2. El compuesto 37C se prepara a partir del compuesto 37B con el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Paso 3.

[0393] Paso 3. El ejemplo 37 se prepara a partir del compuesto 37C con el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Paso 4.

Ejemplos 38 y 38-1.



[0394] Los ejemplos 38 y 38-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema a partir de materiales racémicos o enriquecidos enantioméricamente:

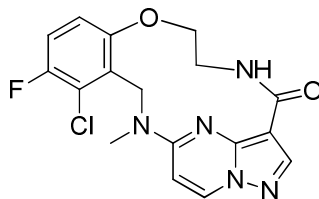


[0395] Paso 1. El compuesto 38B se prepara a partir de los compuestos 2C y 38A como se describe en el Ejemplo 2, Síntesis A, Paso 2.

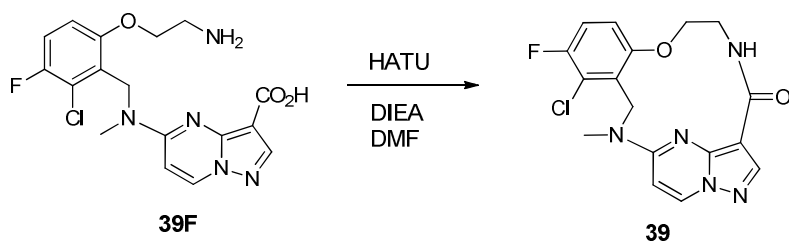
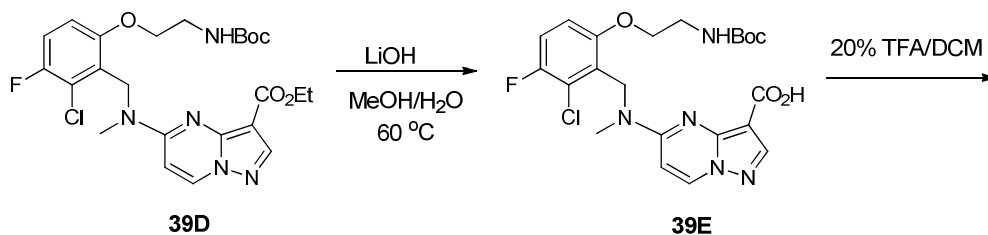
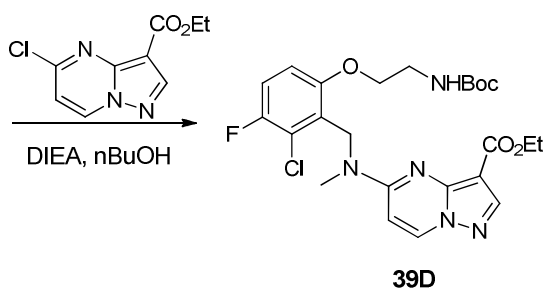
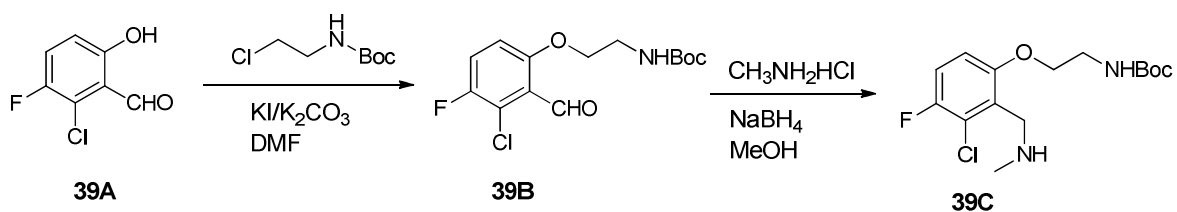
[0396] Paso 2. El compuesto 38C se prepara a partir del compuesto 38B con el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Paso 3.

[0397] Paso 3. El ejemplo 38 se prepara a partir del compuesto 38C con el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis B, Paso 4.

Ejemplo 39.



[0398] El ejemplo 39 se preparó de acuerdo con los siguientes esquemas:



[0399] Paso 1. Ter-butiléster del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-2-formil-fenoxi)-etil]-carbámico (39B). A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-hidroxi-benzaldehído (39A, 53 mg, 0,3

mmol) y ter-butiléster del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (135 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y K₂CO₃ (105 mg, 0,75 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 100°C durante 2 h. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 39B. El residuo bruto se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS: (ESI) *m/z* 340,3 (M+Na)⁺.

[0400] Paso 2. Ter-butiléster del ácido {[2-(3-cloro-4-fluoro-2-metilaminometil-fenoxi)-etil]-carbámico (39C). A una solución de 39B (95,4 mg, 0,3 mmol) en MeOH (3 mL), se agregó clorhidrato de metilamina (50,7 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La solución se enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se agregó NaBH₄ (11,1 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se diluyó la solución con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 39C. El residuo bruto se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS: (ESI) *m/z* 333,3 (M+H)⁺.

[0401] Paso 3. Etiléster del ácido 5-[[6-(2-ter-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (39D). A una solución de 20K (67,5 mg, 0,3 mmol) y 39C (99,9 mg, 0,3 mmol) en *n*-BuOH (2,0 mL) se agregó DIEA (1,0 mL). La mezcla se

calentó en microondas a 150°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 17 en forma de líquido amarillo. LC-MS: (ESI) *m/z* 522,5 (M+H)⁺.

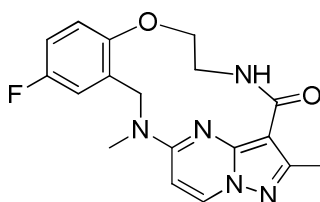
[0402] Paso 4. Ácido 5-{[6-(2-ter-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino}-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (39E). A una solución de 39D (40 mg, 0,0776 mmol) en MeOH (1mL) se agregó LiOH (16 mg, 0,38 mmol) y H₂O (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se aciduló mediante HCl acuoso (1 N) hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 39E. El residuo bruto se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS: (ESI) *m/z* 494,3 (M+H)⁺.

[0403] Paso 5. Ácido 5-{[6-(2-amino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (39F). A una solución de 39E (40 mg, 0,0776 mmol) en DCM (2 mL), se agregó TFA (0,4 mL). La solución se agitó durante 1 hr. El solvente se eliminó en rotoevaporación. El residuo se redisolvió con DCM y se volvió a concentrar (3X) para proporcionar 39F en forma de sólido tipo espuma. LC-MS: (ESI) *m/z* 393,5 (M+H)⁺.

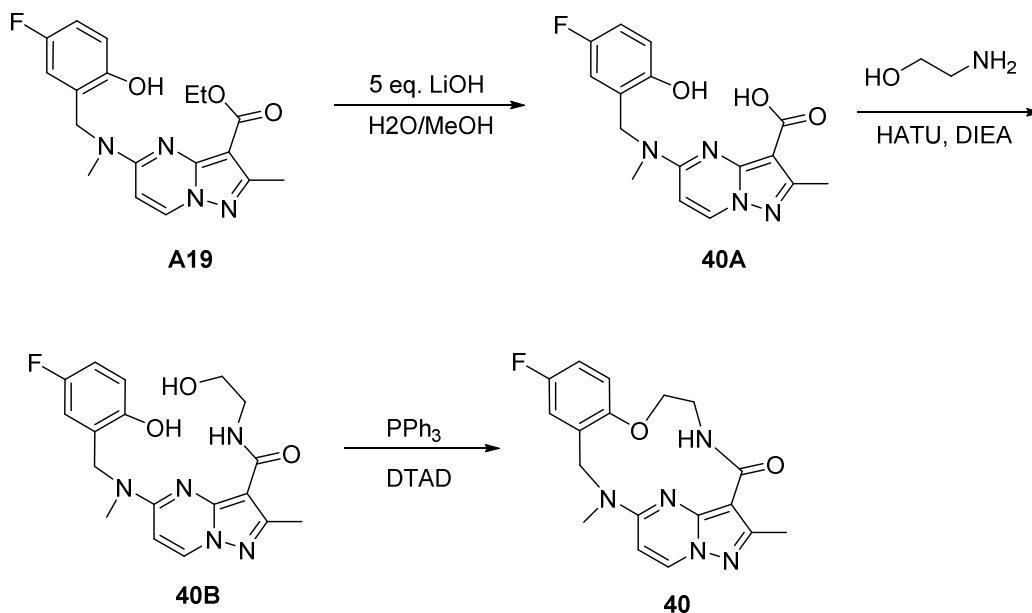
[0404] Paso 6. A una solución de 39F (36 mg, 0,078mmol) en 10 mL de DCM se agregó DIEA (0,20 mL, 1,15 mmol). La solución

se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y se agregó HATU (40,0 mg, 0,11 mmol). La solución se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una columna de sílice (0-5% MeOH/DCM) que proporcionó el ejemplo 39 en forma de sólido blanco (6,2 mg, 23,4%). LC-MS (ESI) *m/z* 376,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,51 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,31 (ddd, *J* = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 40.



[0405] El ejemplo 40 se preparó como se muestra en el siguiente esquema:



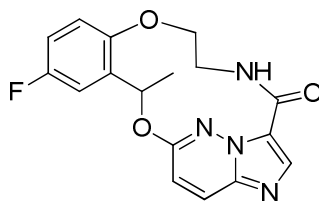
[0406] Paso 1. Ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (40B). A una solución de 19A (75 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó LiOH (60 mg, 1,4 mmol) y H₂O (2 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se aciduló mediante HCl acuoso (1 N) hasta obtener un pH 2-3. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 40A. LC-MS (ESI) *m/z* 331,6 (M+H)⁺.

[0407] Paso 2. (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (40B). A una solución de 40A (140 mg, 0,42 mmol) y 2-amino-etanol (244 mg, 4 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se agregaron DIEA (0,20 mL, 1,15 mmol) y HATU (380,0 mg, 1,0 mmol). Se dejó enfriar la solución hasta la temperatura

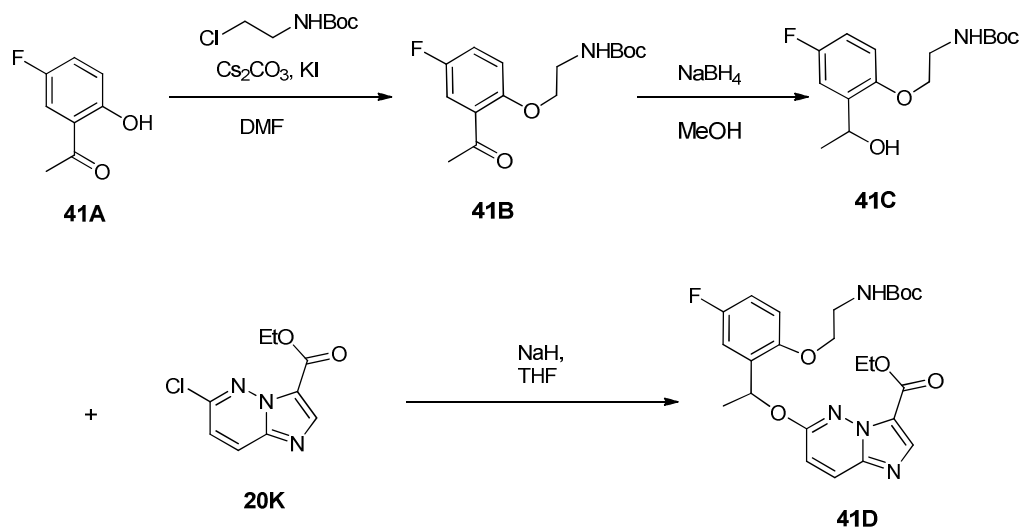
ambiente lentamente. La mezcla se diluyó luego con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1N, 3 x 20mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice levigando con 0-5% MeOH/DCM (10 CV) para proporcionar 40B en forma de sólido blanco (74 mg, 47%). LC-MS (ESI) m/z 374,3 (M+H)⁺.

[0408] Paso 3. A una solución de 40B (74 mg, 0,2 mmol) en THF (3 mL) y DCM (3 mL) a 0°C se agregaron PPh₃ (131 mg, 0,5 mmol) y azodicarboxilato de di-ter-butilo (DTAD) (115 mg, 0,5 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice levigando con 0-10%, MeOH/DCM (10 CV), seguido de TLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 40 en forma de sólido blanco (15 mg). LC-MS (ESI) m/z 356.5 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 41.



[0409] El ejemplo 41 se preparó mediante el método que se muestra en el siguiente esquema:



[0410] Paso 1. Terbutiléster del ácido [2-(2-acetil-4-fluoro-fenoxi)-etil]-carbámico (41B). A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona (41A, 773 mg, 5,0 mmol) y terbutiléster del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (1,80 g, 10,0 mmol) en DMF (20 mL) se agregaron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y Cs_2CO_3 (3,26 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió luego hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavo con NaOH 1N (5 x 10 mL) hasta que la LCMS mostró que no había ningún pico de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó posteriormente mediante una columna de gel de sílice levigando

con EtOAc/hexano (0-30%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado 41B en forma de sólido amarillo (1,1 g, 73,8%). LC-MS (ESI) m/z 320,3 ($M+Na$)⁺.

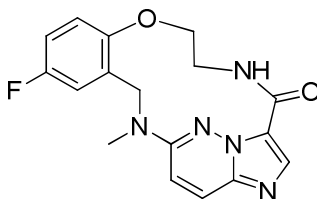
[0411] Paso 2. (2-(4-fluoro-2-(1-hidroxietil)fenoxi)etil) carbamato de ter-butilo (41C). A una solución de 41B (1,0 g, 3,36 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó NaBH₄ (640 mg, 16,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó luego con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido amarillo pálido (0,75 g, 75%). LC-MS (ESI) m/z 322,3 ($M+Na$)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,11 (dd, J = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

[0412] Paso 3. Etiléster del ácido 6-{1-[2-(2-ter-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-fenil]-etoxi}-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico (41D). A una solución de 41C (600 mg, 2,0 mmol) y ter-butiléster del ácido {2-[4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-fenoxi]-etil}-carbámico (450 mg, 2,0 mmol) en THF seco (40,0 mL) a -78°C, se agregó en porciones NaH (60%, 80 mg, 2,0 mmol). La suspensión se agitó a -78°C durante 4 h, se dejó entibiar hasta 0°C y se agitó durante otras 4 horas. La mezcla

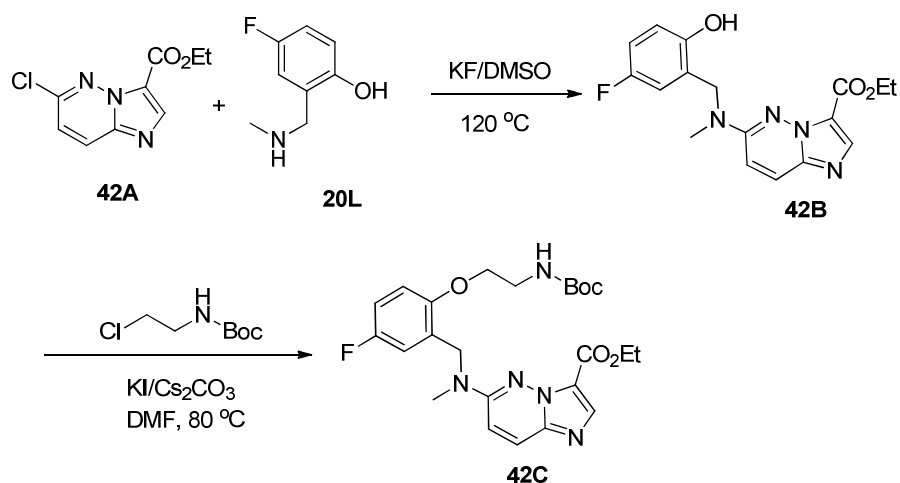
se colocó luego en el congelador a -20°C durante la noche. La mezcla se templó luego con una mezcla de hielo y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y purificó dos veces para proporcionar el producto deseado en forma de sólido amarillo (240 mg, 25%). LC-MS (ESI) m/z 511,6 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,0, 3,2$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 6,68 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 4,38 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

[0413] Paso 4. El compuesto 41D se convirtió al Ejemplo 41 mediante métodos análogos a aquellos descritos en la presente. MS: 343,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 9,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,9, 3,2$ Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)

Ejemplo 42.



[0414] El ejemplo 42 se preparó mediante los métodos que se muestran en el siguiente esquema:



[0415] Paso 1. Etiléster del ácido 6-[(5-fluoro-2-hidroxibencil)-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (42B). A una mezcla de 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (20L, 305,2 mg, 1,97 mmol) y etiléster del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (42A, 230 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó KF (180 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas en nitrógeno. La solución se enfrió luego hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó luego mediante una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (240 mg, 69%). LC-MS (ESI) *m/z* 345,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, *J* =

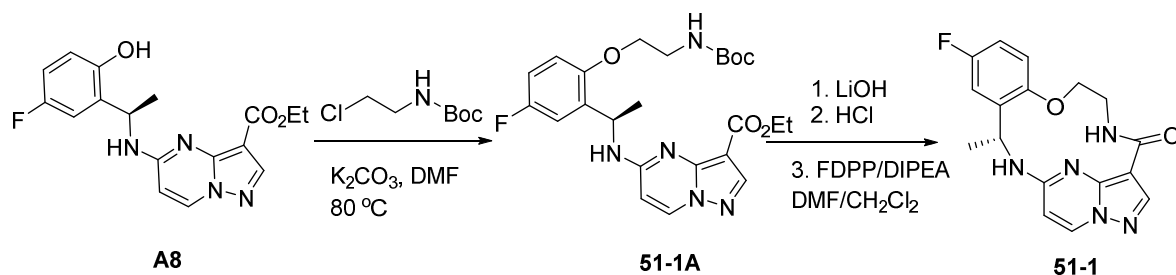
10,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (qd, $J = 7,2, 0,5$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 3H).

[0416] Paso 2. Etiléster del ácido 6-{[2-(2-ter-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-bencil]-metil-amino}-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (42C). A una solución de etiléster del ácido 6-[(5-fluoro-2-hidroxibencil)-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (2B, 200 mg, 0,58 mmol) y ter-butyléster del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (209 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y KI (2,0 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó luego con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua (3 x 5mL) y salmuera (2 x 5mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice levigando con EtOAc/hexano (0-100%, 10 CV) para proporcionar 42C en forma de sólido blanco (203 mg, 76%). LC-MS (ESI) m/z 510,1 ($M+Na$)⁺; 1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,9, 3,2$ Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 8,9, 4,3$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[0417] Paso 3. El compuesto 42C se convirtió al Ejemplo 42 mediante métodos análogos a los descritos en la presente. MS: 342,5 ($M+H$)⁺; 1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,01 (d, $J =$

6,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,1, 4,5$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 15,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J = 9,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 15,9, 1,0$ Hz, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 51-1

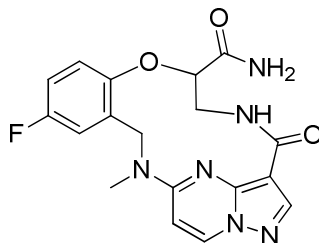


[0418] Paso 1 A una solución de **A8** (399,4 mg, 1,16 mmol) y (2-cloroetil)carbamato de *ter*-butilo (260,5 mg, 1,45 mmol) en DMF (5,8 mL) se agregó K_2CO_3 (801,6 mg, 5,80 mmol) y se calentó a 80°C con agitación durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (12 g), 0-70% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol, 72% de rendimiento).

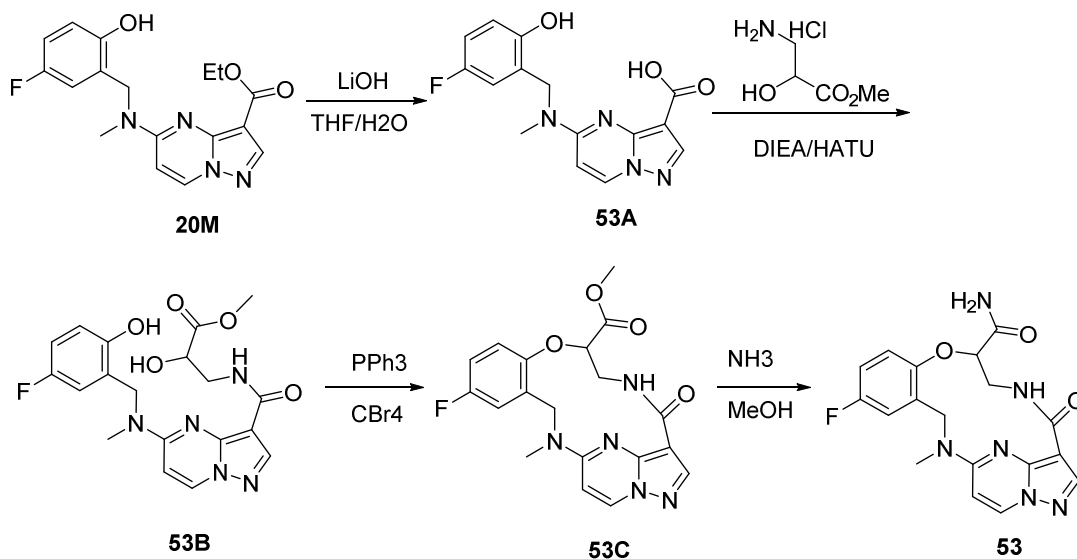
[0419] Paso 2. A una solución de 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol) en MeOH (6 mL) y THF (4 mL) se agregó una solución acuosa

de LiOH (2M, 4,0 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. El matraz de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y metanol, y, posteriormente, se templó con una solución acuosa de HCl (2 M, 4 mL) hasta obtener un pH <5. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo reducida [sic] y se secó en alto vacío durante la noche. A una solución del producto de ácido en DCM (6 mL), se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,97 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró bajo presión reducida y se secó en alto vacío. A una solución del producto de-Boc y FDPP (352,9 mg, 0,918 mmol) en DMF (21 mL) se agregó base de Hunig (539,5 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2.5 horas, y se templó luego la reacción con una solución Na₂CO₃ 2 M (21 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y se extrajo luego con DCM (4 x 10 mL). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (12 g), 0-11,25% de metanol en diclorometano) para proporcionar 51-1 (164,0 mg, 0,480 mmol, 57,55% de rendimiento para tres pasos).

Ejemplo 53.



[0420] El ejemplo 53 se preparó mediante los métodos que se muestran en el siguiente esquema:



[0421] Paso 1. Ácido 5-[1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (53A). A una solución de ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (20M, 300 mg, 0,87 mmol) en MeOH (5 mL), se agregó LiOH (420 mg, 10 mmol) seguido de 5 mL de H₂O. La mezcla se dejó agitar a 60°C durante 4 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se aciduló con HCl 1 N hasta que se obtuvo un pH 2-3. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se

concentraron. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI⁺) m/z 317,4 (M+H)⁺.

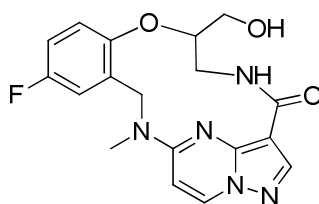
[0422] Paso 2. Metiléster del ácido 3-({5-[(5-fluoro-2-hidroxibencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil}-amino)-2-hidroxipropiónico (53B). A una solución de 53A (80 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de metiléster del ácido 3-amino-2-hidroxipropiónico (70 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se agregó DIPEA (1,0 mL, 5,7 mmol), seguido de HATU (140,0 mg, 0,5 mmol). La solución se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (3 x 20 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó y el sólido blanco resultante se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS (ESI⁺) m/z 418,4 (M+H)⁺.

[0423] Paso 3. 11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriaza ciclotridecina-7-carboxilato de metilo (53C). A una solución de 53B (83 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 mL) se agregó PPh₃ (263 mg, 1,0 mmol), seguido de CBr₄ (332 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se redisolvió en DMF (5 mL), seguido por la adición de K₂CO₃ (116,8 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó luego a 80°C hasta que se completó la formación del producto deseado. La mezcla se diluyó luego con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El

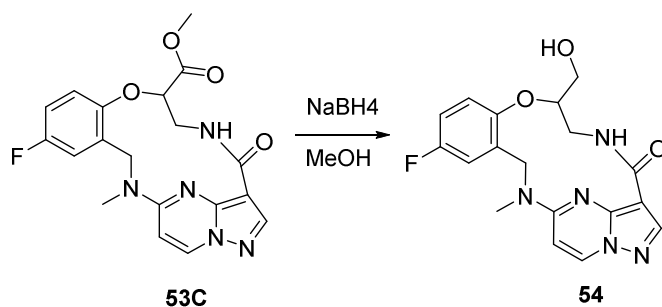
residuo se purificó mediante una columna de sílice (0-10%, MeOH/DCM) para proporcionar 53C en forma de sólido blanco (40 mg). LC-MS (ESI⁺) m/z 400,2 (M+H)⁺.

[0424] Paso 4. A 53C (20 mg, 0,05 mmol), se agregó NH₃ en solución de MeOH (7 N, 2 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante una columna de sílice (0-10%, MeOH/DCM) para proporcionar el Ejemplo 53 en forma de sólido blancuzco (8 mg). LC-MS (ESI⁺) m/z 385,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 6,2, 3,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,63 – 5,44 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Ejemplo 54.

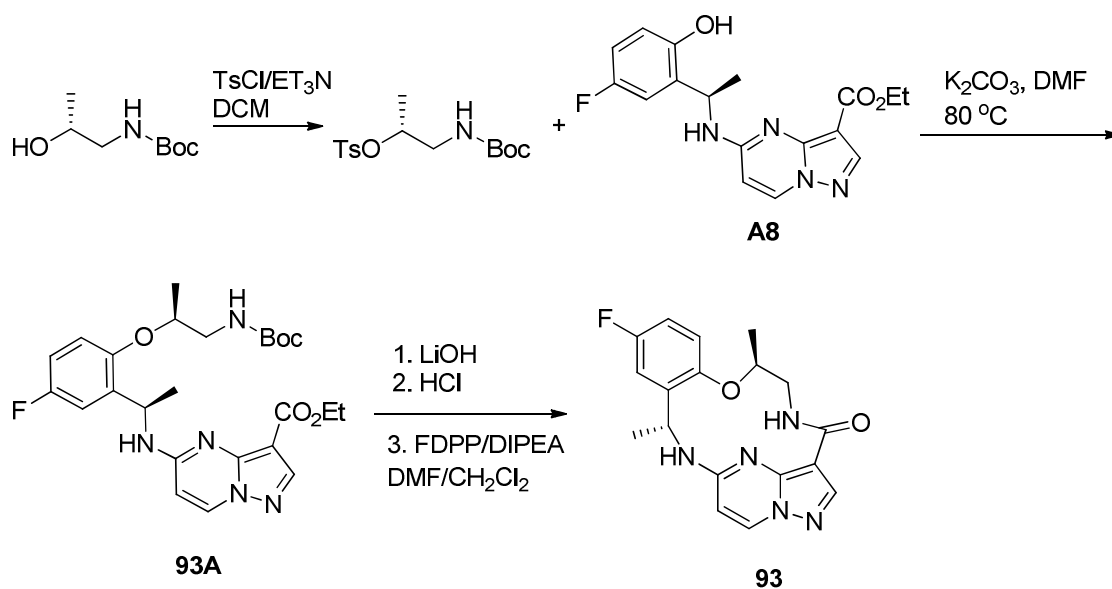


[0425] El ejemplo 54 se preparó mediante el método que se muestra en el siguiente esquema:



[0426] A una solución del compuesto 53C (20 mg, 0,05 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó NaBH₄ (19 mg, 0,5 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 4 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante una columna de sílice (0-10%, MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (8 mg). LC-MS (ESI⁺) *m/z* 372,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,55 – 5,43 (m, 1H), 4,92 – 4,82 (m, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 3H), 3,23 (s, 3H).

Ejemplo 93.



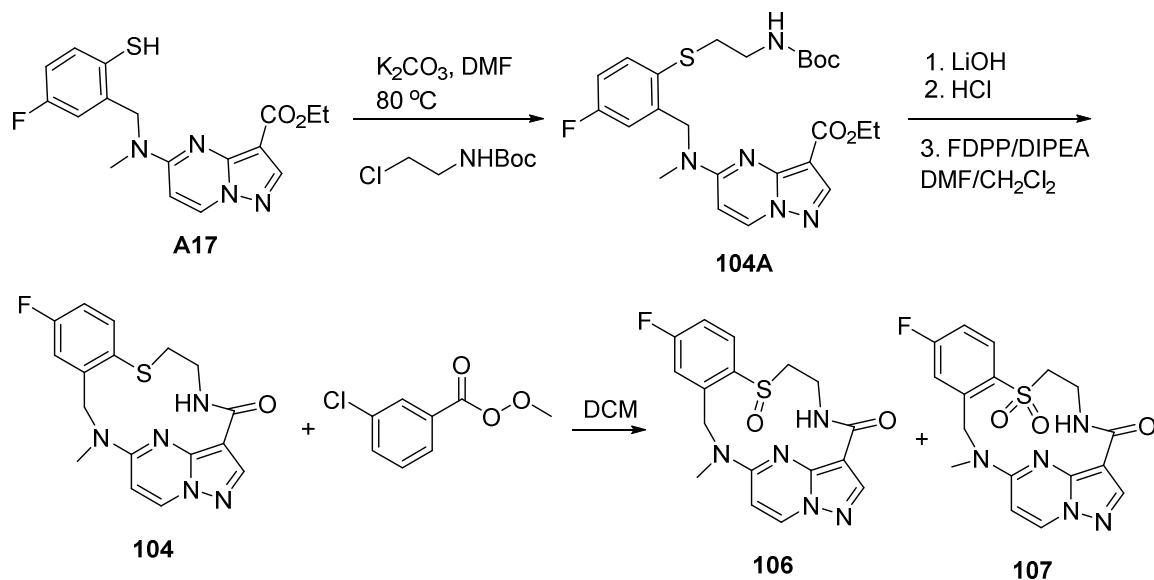
[0427] Paso 1. A una solución de (R)-(2-hidroxipropil)carbamato de *ter*-butilo (1,00 g, 5,71 mmol) y cloruro de tosilo (1,14 g, 6,00 mmol) en DCM (29 mL) se agregó trietilamina (1,44 g, 14,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (40 g), 0-20% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-metilbencensulfonato de (R)-1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propan-2-ilo (1,12 g, 3,40 mmol, 59,54% de rendimiento).

[0428] Paso 2. A una solución de A8 (100,00 mg, 0,290 mmol) y 4-metilbencensulfonato de (R)-1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propan-2-ilo (143,50 mg, 0,436 mmol) en DMF (1,45 mL) se agregó K₂CO₃ (200,7 mg, 1,45 mmol) y se calentó a 80°C con agitación durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (12 g), 0-60% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol, 22,59% de rendimiento).

[0429] Paso 3. A una solución de 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol) en MeOH (3 mL) y THF (2 mL), se agregó una solución acuosa de LiOH (2M, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. El matraz de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y

metanol y se templó luego con una solución acuosa de HCl (2 M, 2 mL) hasta obtener un pH <5. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se secó en alto vacío durante la noche. A una solución del producto de ácido en DCM (4 mL) se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego, se concentró bajo presión reducida y se secó en alto vacío. A una solución del producto de de-Boc y FDPP (27,62 mg, 0,0719 mmol) en DMF (1,6 mL) se agregó base de Hunig (42,23 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2.5 horas, y, luego se templó la reacción con solución de Na₂CO₃ 2 M (2 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y, luego, se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (12 g), 0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar 93 (10,1 mg, 0,0284 mmol, 43,49% de rendimiento para tres pasos).

Ejemplos 104, 106 y 107



[0430] Paso 1. A una solución de HCl de A17 (38 mg, 0,096 mmol) y (2-cloroetil)carbamato de ter-butilo (12,9 mg, 0,072 mmol) en DMF (0,5 mL), se agregó K₂CO₃ (33,1 mg, 0,24 mmol) y se calentó a 80°C con agitación durante 1.5 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa, y se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (12 g), 0-60% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 104A (20,8 mg, 0,0413 mmol, 86,3% de rendimiento).

[0431] Paso 2. Se preparó 104 de acuerdo con el método general C a partir de 104A en forma de sólido blanco.

[0432] Paso 3. A una solución de 104 (4,6 mg, 0,0129 mmol) en DCM (0,3 mL) se agregó 3-clorobenzoperoxoato de metilo (2,2 mg, 0,0129 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos seguido por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada (3 mL) y la extracción con DCM (4 x 4mL). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida.

Una cromatografía ultrarrápida (Sistema ISCO, sílice (12 g), 0-12,5% de metanol en diclorometano) proporcionó 106 (0,5 mg, 10,4% de rendimiento) y 107 (1,7 mg, 33,9% de rendimiento).

[0433] Los siguientes ejemplos se prepararon mediante métodos análogos a aquellos descritos en la presente, especialmente los Métodos Generales A, B y C como se describen en la presente.

Ej.	Datos analíticos
11-1	MS: 377,7 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 8,49 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 9,2, 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 16,2, 8,7 Hz, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
20	MS: 342,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,43 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,76 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 2 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 14,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 10,2, 4,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 2 H), 3,81 - 3,87 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,38 - 3,46 (m, 1 H).
39	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 376,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 9,51 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, <i>J</i> = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,43(m, 1H), 4,31 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).
40	MS: 356,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 8,12 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, <i>J</i> = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).
41	MS: 343,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,82 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,60 – 6,53 (m, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).
42	MS: 342,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 10,01 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,07 – 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> = 15,8, 1,6 Hz, 1H), 4,55 (dt, <i>J</i> = 9,9, 3,7 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, <i>J</i> = 15,9, 1,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).
43	MS: 356,6 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz,

	1H), 8,17 (s, 1H), 6,96 (ddd, $J = 9,0, 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 4,43 (dt, $J = 10,0, 4,4$ Hz, 1H), 4,09 (ddd, $J = 10,3, 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 15,0, 0,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 15,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
44	MS: 370,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,28 (dd, $J = 5,8, 4,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, 1 H), 6,98 - 7,09 (m, 2 H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,48 (d, $J = 15,0$ Hz, 1 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 4,16 - 4,23 (m, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 2 H), 3,74 - 3,82 (m, 2 H), 3,39 - 3,46 (m, 1 H), 1,58 - 1,81 (m, 2 H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H).
45	MS: 370,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,87 - 8,98 (m, 1 H), 8,69 - 8,79 (m, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 1 H), 6,92 - 7,04 (m, 3 H), 5,09 - 5,18 (m, 1 H), 4,61 - 4,69 (m, 1 H), 4,50 - 4,56 (m, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 4,16 (d, $J = 15,30$ Hz, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 1,23 - 1,27 (m, 6 H).
46	MS: 368,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,35 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1 H), 8,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,07 - 8,15 (m, 1 H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 1 H), 7,01 - 7,08 (m, 2 H), 6,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,53 (dd, $J = 15,1, 1,5$ Hz, 1 H), 4,47 (dt, $J = 10,22, 4,25$ Hz, 1 H), 4,34 (t, $J = 5,08$ Hz, 1 H), 4,14 (d, $J = 15,30$ Hz, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 2 H), 3,79 - 3,92 (m, 1 H), 1,12 - 1,16 (m, 1 H), 1,03 - 1,08 (m, 2 H), 0,81 - 0,86 (m, 1 H).
47	MS: 372,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,25 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,22 (dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,51 (d, $J = 14,6$ Hz, 1 H), 4,96 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 4,24 (ddd, $J = 10,9, 6,8, 4,2$ Hz, 1 H), 4,09 - 4,20 (m, 2 H), 3,91 (dt, $J = 15,2, 5,5$ Hz, 1 H), 3,67 - 3,82 (m, 3 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H).
48	MS: 356,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,25 (dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 1 H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,64 - 5,73 (m, 1 H), 4,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,28 (t, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,10 (d, $J = 15,0$ Hz, 1 H), 3,94 (dd, $J = 9,6, 3,6$ Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H).
49	MS: 324,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,52 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 8,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 5,69 (d, $J = 14,8$ Hz, 1 H), 4,47 (dt, $J = 10,1, 4,1$ Hz, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 2 H), 3,83 - 3,90 (m, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 3 H), 3,38 - 3,46 (m, 1 H).
50	MS: 328,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,80 (d, $J = 7,82$ Hz, 1 H), 8,89 (t, $J = 6,00$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 8,03 - 8,08 (m, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 6,39 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 5,13 - 5,21 (m, 1 H), 4,46 - 4,53 (m, 1 H), 3,87 - 4,00 (m, 4 H).
51	MS: 342,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, cloroformo- <i>d</i> con CD ₃ OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 6,88 (ddd, $J = 9,0, 7,6, 3,0$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,75 (td, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,09 (tdd, $J = 9,6, 6,4, 3,9$ Hz, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).
51-1	MS: 342,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,71 (br d, $J = 5,21$ Hz, 1 H), 8,77 (br d, $J = 6,86$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 7,41$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 2 H), 6,36 (d, $J = 7,68$ Hz, 1 H), 5,63 (br dd, $J = 6,86, 5,49$ Hz, 1 H), 4,50 (dt, $J = 10,15, 3,98$ Hz, 1 H), 4,01 (td, $J = 9,61, 3,84$ Hz, 1H), 3,87 (dt, $J = 10,09, 3,74$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 1,45 (d, $J = 7,14$

	Hz, 3 H).
52	MS: 376,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,92 (s, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 2H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 9,2, 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 6,37 – 6,26 (m, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).
55	MS: 385,6 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) 8,35 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,24 – 6,96 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 6,41 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,8 Hz, 1 H), 5,59 (m, 1 H), 5,31—5,05 (m, 1 H), 4,39 - 4,21 (m, 1 H), 3,17 – 3,02 (m, 1 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
56	MS: 372,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) □ 8,35 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 6,5, 1,8 Hz, 1 H), 6,39 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 4,92 (m, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 13,1, 9,9 Hz, 1 H), 3,91 – 3,81 (m, 2 H), 3,73 (dd, <i>J</i> = 12,6, 5,1 Hz, 1 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
57	MS: 371,4 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H).
58	MS: 358,5 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 6,10 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,11 – 4,85 (m, 3H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 15,1, 5,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 14,0, 9,9 Hz, 1H), 3,83 – 3,68 (m, 3H), 3,44 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H).
59	MS: 386,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,97 (s, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 9,3, 3,2 Hz, 1 H), 7,00 (td, <i>J</i> = 8,6, 3,2 Hz, 1 H), 5,90 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1 H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 3,90 (t, <i>J</i> = 9,33 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H).
60	MS: 371,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,98 (bs, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,44 (bs, 1 H), 7,28 (bs, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,94 (td, <i>J</i> = 8,5, 3,2 Hz, 1 H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,9 Hz, 1 H), 6,66 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 5,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1 H), 4,22 - 4,36 (m, 2 H), 3,84 - 3,97 (m, 2 H).
61	MS: 343,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ □ ppm 9,22 (dd, <i>J</i> =6,87, 2,86 Hz, 1 H), 8,78 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =3,44 Hz, 1 H), 7,80 (dd, <i>J</i> =8,59, 2,86 Hz, 1 H), 6,74 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 5,44 (dd, <i>J</i> =14,89, 1,72 Hz, 1 H), 4,69 (ddd, <i>J</i> =10,88, 8,59, 4,58 Hz, 1 H), 4,32 - 4,39 (m, 1 H), 4,21 (d, <i>J</i> =15,47 Hz, 1 H), 3,80 - 3,88 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H).
62	MS: 371,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,72 - 8,80 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> =2,74 Hz, 1 H), 7,49 (dd, <i>J</i> =8,78, 2,74 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,23 Hz, 1 H), 4,94 - 5,06 (m, 2 H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 1,56 (d, <i>J</i> =6,59 Hz, 3 H), 1,22 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 3 H).
66	MS: 368,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ □ ppm 9,56 (dd, <i>J</i> =6,87, 2,86 Hz, 1 H), 9,02 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> =9,74, 2,86 Hz, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 6,41 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 4,68 - 4,80 (m, 1 H), 4,48 (dt, <i>J</i> =10,60, 4,15 Hz, 1 H), 4,05 (ddd, <i>J</i> =10,45, 8,45, 4,01 Hz, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 1,26 - 1,38 (m, 1 H), 0,63 (tt, <i>J</i> =8,74, 4,44 Hz, 1 H), 0,37 - 0,49 (m, 2 H), 0,28 (dq, <i>J</i> =9,31, 4,53 Hz, 1 H).
67	MS: 370,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ □ ppm 9,75 (br d, <i>J</i> =6,30 Hz, 1 H), 8,78 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H), 7,06

	(dt, $J=9,16$, 1,43 Hz, 1 H), 6,98 - 7,02 (m, 2 H), 6,39 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 5,13 (ddd, $J=10,02$, 7,73, 1,72 Hz, 1 H), 4,51 (dt, $J=9,88$, 3,65 Hz, 1 H), 3,94 (td, $J=9,88$, 3,72 Hz, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,39 - 3,43 (m, 1 H), 1,96 - 2,09 (m, 1 H), 1,12 (d, $J=6,30$ Hz, 3 H), 0,68 (d, $J=6,30$ Hz, 3 H).
75	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,73 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,25 (t, $J=4,30$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,00 - 7,04 (m, 2 H), 6,68 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 5,75 (br d, $J=14,32$ Hz, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 4,22 (br d, $J=6,87$ Hz, 1 H), 4,05 (br d, $J=14,89$ Hz, 1 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 1 H), 1,98 - 2,17 (m, 2 H).
76-1	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,68 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,96 - 7,00 (m, 2 H), 6,32 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 5,65 - 5,74 (m, 1 H), 4,29 - 4,36 (m, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 1,98 - 2,17 (m, 2 H), 1,41 (d, $J=7,45$ Hz, 3 H).
84	MS: 358,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,78 (d, $J=6,79$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,36 (d, $J=2,61$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J=8,85$, 2,68 Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H), 6,36 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H), 5,62 (quin, $J=6,90$ Hz, 1 H), 4,52 (dt, $J=10,15$, 3,98 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 3,80 - 3,92 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 1,45 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H).
85	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,73 (br d, $J=5,49$ Hz, 1 H), 8,74 (d, $J=7,14$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 2 H), 6,37 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H), 5,33 - 5,45 (m, 1 H), 4,51 (dt, $J=10,15$, 3,43 Hz, 1 H), 3,98 (td, $J=9,88$, 3,84 Hz, 1 H), 3,82 - 3,93 (m, 1 H), 3,39 (td, $J=9,61$, 2,74 Hz, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 0,87 (t, $J=7,14$ Hz, 3 H).
86	MS: 382,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,74 (dd, $J=7,16$, 2,00 Hz, 1 H), 8,64 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 3 H), 6,38 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 5,47 (ddd, $J=10,60$, 7,16, 1,15 Hz, 1 H), 4,54 (dt, $J=10,17$, 3,79 Hz, 1 H), 4,01 (td, $J=9,59$, 3,72 Hz, 1 H), 3,80 - 3,90 (m, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 2,66 - 2,77 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 1,83 (br d, $J=2,29$ Hz, 3 H), 1,55 - 1,73 (m, 2 H).
87	MS: 346,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,77 (d, $J=8,23$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,01 - 7,08 (m, 2 H), 6,72 (d, $J=8,23$ Hz, 1 H), 5,64 (dd, $J=15,09$, 1,37 Hz, 1 H), 4,08 (d, $J=14,82$ Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H).
88	MS: 404,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,70 (dd, $J=6,87$, 2,86 Hz, 1 H), 9,26 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 4 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,15 (dd, $J=9,16$, 3,44 Hz, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 6,92 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 4,56 (dt, $J=10,31$, 4,01 Hz, 1 H), 4,08 - 4,14 (m, 1 H), 3,87 (ddt, $J=13,75$, 7,59, 3,94, 3,94 Hz, 1 H), 3,44 - 3,49 (m, 1 H).
89	MS: 382,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,76 (dd, $J=7,45$, 2,29 Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,09 (dt, $J=9,74$, 1,72 Hz, 1 H), 7,00 (dd, $J=6,30$, 1,72 Hz, 2 H), 6,38 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 5,56 - 5,63 (m, 1 H), 4,51 (dt, $J=10,17$, 3,79 Hz, 1 H), 3,99 (td, $J=9,59$, 3,72 Hz, 1 H), 3,86 (ddt, $J=13,75$, 7,45, 3,72, 3,72 Hz, 1 H), 3,38 - 3,43 (m, 1 H), 1,94 (ddd, $J=13,89$, 7,88, 6,30 Hz, 1 H), 1,44 (dt, $J=14,03$, 7,30 Hz, 1 H), 0,63 - 0,73 (m, 1 H), 0,37 - 0,45 (m, 1 H), 0,27 - 0,34 (m, 1 H), 0,18 (dq, $J=9,24$, 4,75 Hz, 1 H), -0,12 - -0,04 (m, 1 H).

90	MS: 372,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,68 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,36 (t, <i>J</i> =4,01 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,16 (dd, <i>J</i> =9,45, 3,15 Hz, 1 H), 7,06 (dd, <i>J</i> =9,17, 4,58 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 6,30 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 5,45 (d, <i>J</i> =4,58 Hz, 1 H), 4,12 - 4,25 (m, 2 H), 4,05 (d, <i>J</i> =9,16 Hz, 1 H), 3,60 - 3,67 (m, 1 H), 3,28 - 3,31 (m, 1 H), 1,42 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 3 H).
91	MS: 372,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,70 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,47 (dd, <i>J</i> =8,31, 2,00 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 2 H), 6,34 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 5,60 (quind, <i>J</i> =7,02, 7,02, 7,02, 1,72 Hz, 1 H), 5,36 (d, <i>J</i> =4,01 Hz, 1 H), 4,42 (br d, <i>J</i> =10,88 Hz, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 3,10 - 3,17 (m, 1 H), 1,41 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 3 H).
92	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,41 (dd, <i>J</i> =6,01, 3,72 Hz, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,14 (dd, <i>J</i> =9,74, 3,44 Hz, 1 H), 7,07 (dd, <i>J</i> =9,17, 4,58 Hz, 1 H), 6,96 (ddd, <i>J</i> =9,17, 8,02, 3,44 Hz, 1 H), 6,35 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 5,63 - 5,74 (m, 1 H), 4,77 - 4,89 (m, 1 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 1,43 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 3 H), 1,19 (br d, <i>J</i> =6,30 Hz, 3 H).
93	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,82 (dd, <i>J</i> =8,02, 2,29 Hz, 1 H), 8,81 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> =9,45, 3,15 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 6,94 - 6,99 (m, 1 H), 6,36 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 5,53 (quind, <i>J</i> =6,87, 6,87, 6,87, 6,87, 1,15 Hz, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 3,90 (ddd, <i>J</i> =13,46, 8,31, 4,01 Hz, 1 H), 3,10 - 3,17 (m, 1 H), 1,46 (d, <i>J</i> =6,30 Hz, 3 H), 1,44 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 3 H).
94	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,49 (dd, <i>J</i> =7,45, 2,86 Hz, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,15 (dd, <i>J</i> =9,45, 3,15 Hz, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 6,73 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 5,54 (dd, <i>J</i> =14,89, 1,72 Hz, 1 H), 4,55 (ddd, <i>J</i> =7,59, 5,87, 4,30 Hz, 1 H), 4,08 (d, <i>J</i> =14,89 Hz, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,16 (ddd, <i>J</i> =13,60, 7,88, 3,15 Hz, 1 H), 1,45 (d, <i>J</i> =6,30 Hz, 3 H).
95	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,71 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H) 8,76 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,25 (dd, <i>J</i> =9,45, 3,15 Hz, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 1 H) 6,71 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H) 5,68 (dd, <i>J</i> =14,89, 1,15 Hz, 1 H) 4,34 (dd, <i>J</i> =9,45, 1,43 Hz, 1 H) 4,24 - 4,30 (m, 1 H) 4,10 (d, <i>J</i> =14,89 Hz, 1 H) 3,94 (dd, <i>J</i> =9,74, 4,01 Hz, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 1,36 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 3 H).
96	MS: 372,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (d, <i>J</i> =8,23 Hz, 1 H) 8,27 (br s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,15 (br d, <i>J</i> =6,59 Hz, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 6,66 (d, <i>J</i> =8,23 Hz, 1 H) 5,11 (br s, 1 H) 4,28 (br s, 2 H) 4,15 (br s, 1 H) 4,06 (br s, 1 H) 3,90 (br s, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 3,29 (br s, 1 H).
97	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,49 (dd, <i>J</i> =7,45, 2,86 Hz, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,15 (dd, <i>J</i> =9,74, 2,86 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 6,73 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 5,54 (dd, <i>J</i> =14,89, 1,72 Hz, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 4,08 (d, <i>J</i> =15,47 Hz, 1 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,16 (ddd, <i>J</i> =13,46, 7,73, 2,86 Hz, 1 H), 1,45 (d, <i>J</i> =6,30 Hz, 3 H).
98	MS: 358,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,76 (dd, <i>J</i> =7,45, 2,29 Hz, 1 H), 8,82 (d, <i>J</i> =6,87 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =7,45 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 6,99 - 7,04 (m, 2 H), 6,45 (d, <i>J</i> =8,02 Hz, 1 H), 5,57 - 5,66

	(m, 1 H), 5,16 - 5,25 (m, 1 H), 4,52 (dt, $J=10,17$, 3,79 Hz, 1 H), 3,99 (td, $J=9,74$, 4,01 Hz, 1 H), 3,87 (ddt, $J=13,82$, 7,52, 3,94, 3,94 Hz, 1 H), 3,71 (ddd, $J=11,17$, 8,31, 6,30 Hz, 1 H), 3,59 (dt, $J=11,17$, 5,01 Hz, 1 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H).
99	MS: 372,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,72 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 8,40 (t, $J=4,01$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,09 (dd, $J=9,16$, 2,86 Hz, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 2 H), 6,42 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 5,63 - 5,72 (m, 1 H), 5,16 (t, $J=5,44$ Hz, 1 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 3,65 (ddd, $J=11,17$, 8,31, 6,30 Hz, 1 H), 3,53 - 3,61 (m, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 2,00 - 2,18 (m, 2 H).
100	MS: 356,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,46 (dd, $J=7,16$, 2,58 Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,22 (dd, $J=9,74$, 2,29 Hz, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 6,74 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 6,20 - 6,30 (m, 1 H), 4,50 (dt, $J=10,31$, 4,01 Hz, 1 H), 4,05 (ddd, $J=10,31$, 9,16, 4,01 Hz, 1 H), 3,85 (ddt, $J=13,68$, 7,52, 3,72, 3,72 Hz, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 4 H), 1,53 (d, $J=7,45$ Hz, 3 H).
101	MS: 400,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,58 (dd, $J=7,45$, 2,86 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,36 (dd, $J=9,16$, 2,86 Hz, 1 H), 7,00 - 7,14 (m, 2 H), 5,61 (dd, $J=14,61$, 1,43 Hz, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 1 H), 4,14 (d, $J=12,60$ Hz, 1 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H).
102	MS: 327,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,58 - 9,70 (m, 1 H), 9,09 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,22 (dd, $J=9,74$, 2,86 Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 6,84 - 6,97 (m, 2 H), 4,37 - 4,50 (m, 1 H), 3,90 - 4,06 (m, 3 H), 3,42 - 3,64 (m, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H).
103	MS: 341,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,04 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H), 8,56 (t, $J=4,01$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,19 (dd, $J=9,74$, 2,86 Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H), 6,81 - 6,96 (m, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 4 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 2 H).
104	MS: 358,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,79 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,70 (dd, $J=7,45$, 2,86 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,59 (dd, $J=8,59$, 5,73 Hz, 1 H), 7,10 (td, $J=8,59$, 2,86 Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J=10,02$, 2,58 Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 5,79 (dd, $J=15,75$, 1,43 Hz, 1 H), 4,17 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 3,18 - 3,23 (m, 1 H).
105	MS: 411,2 (M+H) ⁺ .
106	MS: 374,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,84 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,09 - 8,19 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,35 (td, $J=8,45$, 2,58 Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J=10,31$, 2,29 Hz, 1 H), 6,86 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 5,75 (d, $J=16,61$ Hz, 1 H), 4,57 (d, $J=16,61$ Hz, 1 H), 4,11 - 4,15 (m, 1 H), 3,79 - 3,87 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H).
107	MS: 390,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,83 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H), 8,12 (dd, $J=9,16$, 5,73 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,82 (br t, $J=5,16$ Hz, 1 H), 7,39 (td, $J=8,59$, 2,86 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 6,84 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H), 5,37 - 5,54 (m, 1 H), 4,61 - 4,76 (m, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 5H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H).
108	MS: 371,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,73 (br d, $J=6,87$ Hz, 1 H) 9,09 (d, $J=8,00$ Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 7,20 (dd, $J=9,74$, 2,86 Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H) 6,94 (dd, $J=9,16$, 4,58 Hz, 1 H) 6,78 - 6,88 (m, 1 H) 4,44 (ddd, $J=8,88$, 5,44, 4,01 Hz, 1 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 3,88 - 3,97 (m, 1H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,47 - 3,53 (m, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 1 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H)

	1,43 (d, $J=6,30$ Hz, 3 H).
109	MS: 371,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,43 (d, $J=2,29$ Hz, 1 H) 8,73 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,16 (dd, $J=9,17, 2,86$ Hz, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 2 H) 6,34 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 5,61 - 5,73 (m, 1 H) 4,37 (dd, $J=10,31, 4,01$ Hz, 1 H) 4,00 (ddt, $J=8,45, 4,30, 2,22, 2,22$ Hz, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 1,48 (d, $J=6,87$ Hz, 3 H) 1,42 (d, $J=7,45$ Hz, 3 H).
110	MS: 371,2 (M+H) ⁺ , ¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,95 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=6,87$ Hz, 1 H) 8,58 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,16 (dd, $J=9,45, 3,15$ Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 1 H) 6,34 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H) 5,67 (quind, $J=7,02, 7,02, 7,02, 7,02, 1,72$ Hz, 1 H) 4,35 (dd, $J=9,45, 1,43$ Hz, 1 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 3,93 (dd, $J=9,74, 4,01$ Hz, 1 H) 1,47 (d, $J=7,45$ Hz, 3 H) 1,37 (d, $J=6,87$ Hz, 3 H)
111	MS: 371,2 (M+H) ⁺ .
112	MS: 345,2 (M+H) ⁺ .

[0434] Los ejemplos adicionales se preparan mediante métodos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplo biológico 1: Ensayos bioquímicos de quinasa.

[0435] La inhibición de enzimas MET/ALK/AXL/TRKs se puede medir mediante un ensayo fluorométrico continuo Omnia (Invitrogen Inc.). Las reacciones se realizan en volúmenes de 50 μ L en placas de 96 pocillos a 30°C. Las mezclas contienen un dominio de quinasa objetivo recombinante humana 1 nM, 2 μ M de péptido fosfoaceptor, el compuesto de prueba (dosis de 11, diluciones seriales de 3 veces, 2% DMSO final) o DMSO solamente, 0,2 mM de DTT, y 10 mM de MgCl₂ en 20 mM de Hepes, pH 7,5, y las reacciones se inician por la adición de ATP (100 μ M de concentración final) siguiendo una incubación de 20 min. Las velocidades iniciales de la formación de fosfopéptidos se miden durante 20 min con un lector de microplacas Tecan Safire con configuraciones de longitudes de onda de 360 nm para la

excitación y 485 nm para la emisión. Los valores K_i se calculan mediante la fijación de los datos a la ecuación para la inhibición competitiva con el método de regresión no lineal (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA).

Ejemplo biológico 2: Ensayos ELISA de fosforilación de quinasa celular

[0436] Los experimentos se realizan en base a los procedimientos descritos en la publicación (Christensen, J. et al., "Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma", Mol. Cancer Ther. 2007, 6 (12): 3314-3322). Todos los experimentos se realizan en condiciones estándar (37°C y 5% CO₂). Los valores IC₅₀ se calculan mediante un ajuste de curva de concentración/respuesta con un método de cuatro parámetros basado en Microsoft Excel. Las células se siembran en placas de 96 pocillos en un medio complementado con 10% de suero bovino fetal (FBS) y se transfirieron a un medio libre de suero [con 0,04% de albúmina de suero bovina (BSA)] luego de 24 h. En los experimentos en los que se investiga la fosforilación de RTK dependiente de ligandos, se agregan factores de crecimiento correspondientes durante un período de hasta 20 mins. Luego de la incubación de células con un inhibidor durante 1 h y/o ligandos adecuados para los tiempos designados, las células se lavan una vez con HBSS complementado con 1 mmol/L de Na₃VO₄ y

se generan lisatos de proteína a partir de las células. Posteriormente, la fosforilación de proteína quinasa seleccionada se estima mediante un método ELISA sándwich con el uso de anticuerpos de captura específicos para recubrir placas de 96 pocillos y un anticuerpo de detección específico para los residuos de tirosina fosforilados. Las placas recubiertas con anticuerpos (a) se incubaron en presencia de lisatos de proteínas a 4°C durante la noche, (b) se lavaron siete veces en 1% Tween 20 en PBS, (c) se incubaron en un anticuerpo de anti-total-fosfotirosina (PY-20) conjugado con peroxidasa de rábano (1:500) durante 30 min, (d) se lavaron siete veces nuevamente, (e) se incubaron en un sustrato de peroxidasa de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (Bio-Rad) para iniciar una reacción colorimétrica que se detiene mediante la adición de H₂SO₄ 0,09 N, y (f) se midieron para determinar la absorbancia en 450 nm con un espectrofotómetro. Las líneas celulares que se usan para las quinasas individuales incluyen A549 para MET, Karpas 299 para ALK, 293-AXL para AXL, PAET RKA para TRKA, y PAE-TRKB para TRKB.

Ejemplo biológico 3: Ensayos de unión de quinasas

[0437] Se realizaron ensayos de unión de quinasas en DiscoverX con el uso de un protocolo general KINOMEscan K_d (Fabian, M. A. et al., "A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors", Nat. Biotechnol. 2005, 23(3):329-36). Para la mayoría de los ensayos, se prepararon

cepas de fagos T7 etiquetados con quinasa en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se dejó crecer *E. coli* hasta una fase logarítmica y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32°C hasta la lisis. Los lisatos se centrifugaron y filtraron para eliminar los restos celulares. Las quinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y, posteriormente, se etiquetaron con ADN para la detección de qPCR. Se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos de moléculas pequeñas biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de quinasa. Las perlas unidas por ligandos se bloquearon con un exceso de biotin y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), 1% de BSA, 0,05% de Tween 20, 1 mM de DTT) para eliminar los ligandos no unidos y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron mediante la combinación de quinasas, perlas de afinidad unidas por ligandos, y los compuestos de prueba en 1x de tampón de unión (20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05% Tween 20, 6 mM DTT). Todas las reacciones se realizaron en placas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen final de 0,135 mL. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con batido durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, 0,05% Tween 20). Las perlas se resuspendieron luego en tampón de levigación (1x PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 μ M de ligando de afinidad no biotinilado) y se incubaron a temperatura ambiente con batido durante 30 minutos. La concentración de quinasa en

los levigados se midió mediante qPCR. Los resultados para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se presentan en la Tabla 2. Con este método, el ejemplo 20 también tuvo una afinidad de unión con la quinasa PLK4 (K_d 2,9 nM).

Tabla 2.

Ej,	TRKA K_d (nM)	TRKB K_d (nM)	TRKC K_d (nM)	JAK1 K_d (nM)	JAK2 K_d (nM)	JAK3 K_d (nM)	ALK K_d (nM)	ROS1 K_d (nM)
11-1	1900						>30000	1900
20	0,031	0,18	0,30	>1000	4,8	120	80	21
39	0,23				27		180	4,7
40							600	410
41	6,00			280	2,6	33	200	
42	0,088							
43	0,086				3,7			
45	0,082				7,8			
49	0,14				24			
50	0,20				0,57			
51	0,065			65	0,15	4,3		
51-1	0,051			37	0,048	1,8	6,8	0,73
52	6,5						270	62
75	0,015				6,5			
92					0,12		8,2	
93					0,082		5,7	
98					0,74		14	
103					1,9		28	

Ejemplo biológico 4: Ensayo de proliferación de células Ba/F3

[0438] Se realizaron ensayos de proliferación de células TRKA Ba/F3 mediante ACD (Advanced Cellular Dynamics (dinámica celular avanzada)). Las líneas celulares Ba/F3 se mantuvieron en

un medio de cultivo RPMI-1640 que contenía 10% de suero bovino fetal y antibióticos. Las células en crecimiento de fase logarítmico se cosecharon y se distribuyeron 5.000 células en cada pocillo de una placa de 384 pocillos en 50 μ L de medio de crecimiento. Se agregaron cincuenta nanolitros de compuesto diluido a los pocillos correspondientes, por duplicado, y las células se cultivaron durante 48 horas a 37°C en un incubador humidificado de CO₂ al 5%. La viabilidad se determinó mediante el agregado de 15 μ L de CellTiter-Glo y luminiscencia de medición, que se informa como unidades de luz relativa (RLU, por su sigla en inglés) medida en conteos por segundo. Los datos (RLU) para cada compuesto se normalizaron hasta obtener una respuesta máxima promedio en presencia de un vehículo (DMSO) solo. Estos datos se usaron para derivar el porcentaje de inhibición (100 - % de respuesta máxima) y el promedio de dos puntos de datos/concentración se utilizó para calcular los valores IC₅₀ (concentración que causa una inhibición media máxima de supervivencia celular) mediante un análisis de regresión no lineal con el uso del software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con este método, el ejemplo 20 inhibió la proliferación celular de células Ba/F3 TRKA con IC₅₀ de 3,0 nM. Los datos para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se presentan en la Tabla 3.

Ejemplo biológico 5: Creación de líneas celulares estables EML4-ALK Ba/F3 y ensayo de proliferación celular

[0439] El gen de tipo silvestre EML4-ALK (variante 1) se sintetizó en GenScript y se clonó en el plásmido pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). La línea celular de tipo silvestre Ba/F3-EML4-ALK se generó mediante la infección de células Ba/F3 con lentivirus que contenía el tipo silvestre EML4-ALK. Las líneas celulares estables se seleccionaron mediante un tratamiento de puromicina, seguida por un retiro de IL-3. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante la noche antes del tratamiento con el compuesto. se midió la proliferación celular con el uso de un ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) seguido del protocolo de los fabricantes luego de 48 horas de diversas concentraciones de incubación del compuesto. Se realizaron determinaciones de IC_{50} con el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA.). Los datos para los compuestos sometidos a prueba en este ensayo se presentan en la Tabla 3

Ejemplo biológico 6: Ensayos de proliferación celular

[0440] Se cultivaron células KM 12 de líneas celulares colorrectales (que albergan al gen de fusión de TPM3-TRKA endógeno) en un medio de DMEM, complementado con 10% de suero bovino fetal y 100 U/mL de penicilina/estreptomicina. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento de los compuestos. La proliferación celular se midió con un ensayo de detección de

ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con el protocolo del fabricante luego de 72 horas de incubación. Las determinaciones de la IC_{50} se realizaron con el software GraphPad (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

[0441] Alternativamente: Se cultivaron células KM12 de líneas celulares colorrectales (que albergan al gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) en un medio de DMEM, complementado con 10% de suero bovino fetal y 100 U/mL de penicilina/estreptomicina. Las células SET-2 de la línea celular de trombocitemia esencial (que albergan la mutación del punto V618F de JAK2 endógena) o la línea celular Karpas-299 de linfoma de células T (que alberga al gen de fusión de NPM-ALK endógeno) se cultivaron en un medio de RPMI, complementado con 10% de suero bovino fetal y 100 U/mL de penicilina/estreptomicina. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. Se procedió a medir la proliferación celular con un ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con el protocolo de los fabricantes luego de 72 horas de incubación. Se realizaron determinaciones de la IC_{50} con el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

[0442] Los datos para los compuestos sometidos a prueba se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Ej.	Prolif. celular KM 12, IC ₅₀ (nM)	Proli. celular de SET2, IC ₅₀ (nM)	Proli. celular de Karpas 299, IC ₅₀ (nM)	Proli. celular de EML4-ALK Ba/F3, IC ₅₀ (nM)
11-1	>10000	>10000	>10000	
20	0,86	2000	1000	
39	3,8	8800	3800	
40	204	>10000	>10000	
41	118	1500	3900	
42	4,0	2000	3400	
43	2,6	1700	2800	
44	9,9	2030	4100	
45	0,35	8000	>10000	
46	1,5	7000	7100	
47	31	>10000	>10000	
48	62	6000	6000	
49	6,7	7000	3900	
50	74	6000	4100	
51	3,2	425	832	
51-1	1,3	234	289	248
52	52	3600	7800	
59	>1000			
60	>1000			
61	0,6	3747	3900	
62	0,9		4000	
66	17,5	1543	1900	
67	2,8	1231	1200	
75	0,6	4436	3900	
76-1	5,8	1003	3800	
84	0,8	3146	4200	
85	0,9	928	1080	

Ej.	Prolif. celular KM 12, IC ₅₀ (nM)	Proli. celular de SET2, IC ₅₀ (nM)	Proli. celular de Karpas 299, IC ₅₀ (nM)	Proli. celular de EML4-ALK Ba/F3, IC ₅₀ (nM)
86		1998	1000	
87	0,3	2734	1591	
88	50,4	1900	3129	
89	0,2	859	1398	
90	1,8	5911	1653	
91	1,8	1536	961	
92	0,3	142	88,7	78,6
93	0,5	242	23,7	21,1
94	0,2	>10000	>10000	
95	0,4	2673	4107	
96	0,6	6000	5000	
97	0,3	6500	1419	
98	7,4	808	281	
99	6,3	6848	506	
100	0,6	5834	5364	
101	>1000	6000	>10000	
102	1,2	2450	2304	
103	15	>10000	1956	
104	0,3	2353	5747	
105	500	>10000	>5000	
106	176	>10000	>10000	
107	75,6	3000	>10000	
108	3,6	870	619	
109	0,86	398	225	
110	0,7	219	163	
111	76	1996	329	

Ejemplo biológico 7: Estudios del mecanismo de acción celular -
Ensayos de fosforilación de objetivos de señales de corriente
descendente y TRKA

[0443] Se cultivaron células KM 12 de líneas celulares colorrectales (que alojan al gen de fusión de TPM-TRKA endógeno) en un medio de DMEM, complementado con 1% de suero bovino fetal y 100 U/mL de penicilina/estreptomicina. Se sembraron un millón de células en una placa de 6 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. Las células se lavaron con 1xPBS y se recogieron luego de 5 horas de tratamiento y se lisaron en tampón RIPA (50 mM de Tris, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 1% de NP-40, 0,5% de Desoxicolato, 0,1% de SDS) complementado con 10 mM de EDTA, inhibidores de fosfatasa y proteasa Halt (Thermo Scientific). Los lisatos de proteínas (20 µg) se redisolviéron en 4-12% de geles premoldeados de Bis-Tris Bolt con tampón de ejecución MES (Life Technologies), se transfirieron a membranas de nitrocelulosa con el sistema Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad) y se detectaron con anticuerpos que apuntaban a TRK A fosforilada (Cell Signaling Technology, Y496, Y680, Y681, clon C50F3; 1:1000 de dilución), total TRK A (Santa Cruz Biotechnology, sc-11; clon C-14, 1:2000 de dilución), AKT fosforilada (señalización celular, S473, D9E, #9271; 1:5000 de dilución), total AKT (tecnología de señalización celular Cell Signaling Technology, 40D4; 1:2000 de dilución), ERK fosforilado (Cell Signaling Technology, Thr 202/204, D13.14.4E, #4370; 1:2000 de dilución), total ERK (Cell

Signaling Technology; 1:1000 de dilución) y Tubulin (Sigma, T4026, 1:5000 de dilución). Los anticuerpos se incubaron generalmente durante la noche a 4°C con agitación suave, seguido de lavados e incubación con los anticuerpos secundarios conjugados con HRP adecuados. Las membranas se expusieron a un sustrato de quimioluminiscencia durante 5 min a temperatura ambiente (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Las imágenes se obtuvieron con un sistema de análisis de imágenes C-Digit Imaging System (LI-COR Biosciences). La densidad relativa de las bandas se obtuvo directamente mediante Image Studio Digits de LICOR. Los valores medios de concentración inhibitoria (IC_{50}) se calcularon mediante un análisis de regresión no lineal a través del software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con este método, el ejemplo 20 inhibió la autofosforilación de TPM3-TRKA con una IC_{50} de 1,07 nM y la fosforilación de sus objetivos de señalización de corriente descendente AKT y ERK con IC_{50} de 2,80 nM y 2,00 nM, respectivamente, en células KM12.

Ejemplo biológico 8: Ensayos de la actividad de la caspasa.

[0444] Las células KM12 se mantuvieron en un medio de DMEM complementado con 10% de suero bovino fetal y antibióticos. Se sembraron 500.000 células en una placa de 12 pocillos y diversas concentraciones de compuestos se incubaron durante 72 horas. Para el tratamiento de staurosporina, se agregaron 500 nM de STS a un período de 60 horas y una incubación de 12

horas como control positivo. Todas las células se recogieron y lavaron dos veces con 1xPBS y, luego, se lisaron en un tampón de lisis (20mM HEPES, 150 mM NaCl, 10 mM KCl, 5 mM EDTA, 1% de NP40) complementado con inhibidores de fosfatasa y proteasa Halt (Thermo Scientific). Para los ensayos de caspasa, se incubaron alrededor de 20 μ L (20 μ g) de lisato celular con 20 μ L de reactivo caspase3 glo (Promega), se midió la actividad enzimática mediante la liberación de luminiscencia luego de 20 min de incubación a 37°C. Para el western blotting, los lisatos celulares se sometieron a ebullición y se analizaron mediante SDS-PAGE/inmunoblotting con el uso de PARP, o anticuerpos de actina. Con este método, el ejemplo 20 indujo la apoptosis de las células KM 12.