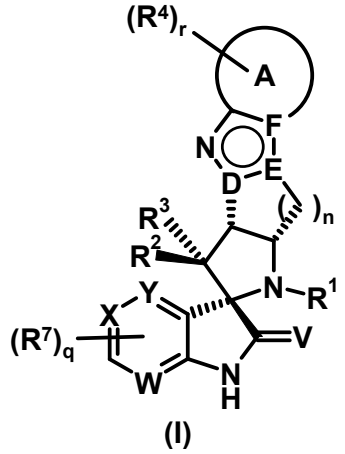
NUEVOS COMPUESTOS DE ESPIRO[3*H*-INDOL-3,2´-PIRROLIDIN]-2(1*H*)-ONA Y DERIVADOS COMO INHIBIDORES DE MDM2-P53

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de espiro[3*H*-indol-3,2´-pirrolidin]-2(1*H*)-ona y derivados de la Fórmula **(I)**



(I) ,

en donde los grupos **R**^{1} a **R**^{4}, **R**^{7}, **A**, **D**, **E**, **F**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** y **q** tienen los significados indicados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, su uso como inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo, su uso como medicamentos, especialmente, como agentes para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades oncológicas e intermediarios sintéticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína supresora de tumores p53 es un factor de transcripción específica de secuencia y tiene una función fundamental en la regulación de diversos procesos celulares, que incluyen ciclo celular y detención del crecimiento, apoptosis, reparación del ADN, senescencia, angiogénesis e inmunidad innata. La proteína doble minuto murino 2 (MDM2) (o su homólogo humano también conocido como HDM2) actúa como regulador negativo de la actividad de p53 de una manera autoreguladora, y en condiciones celulares normales (ausencia de estrés), la proteína MDM2 sirve para mantener la actividad de p53 a niveles bajos. MDM2 inhibe directamente la función de transactivación de p53, exporta p53 fuera del núcleo, y promueve la degradación mediada por proteasoma de p53 a través de su actividad de ubiquitina ligasa E3.

La desregulación del balance entre MDM2 y p53 mediante la sobreexpresión de MDM2 o mediante pérdida o mutación de p53 causa transformación maligna de células

normales. En la actualidad, se conoce que p53 tiene una función clave en prácticamente todos los tipos de cáncer humano, y la mutación o pérdida del gen p53 se puede identificar en más del 50 % de todos los tipos de cáncer humano a nivel mundial. El análisis de 28 tipos diferentes de cáncer humano en alrededor de 4.000 muestras de tumor humano mostró que MDM2 se amplifica en 7 % de los tipos de cáncer humano y que la sobreexpresión de MDM2 mediante la amplificación y las mutaciones de p53 son, en gran parte, mutuamente exclusivas (Momand *et al.*, Nucleic Acid Res (1998) 26:3453-3459).

Debido a la poderosa función supresora de tumor de p53, la reactivación de p53 ha sido ampliamente buscada como una estrategia de tratamiento contra el cáncer potencialmente nueva. En p53 de tipo silvestre que alberga tumores, MDM2 es el inhibidor celular principal de la actividad de p53, y la sobreexpresión de MDM2 se observó en muchos tumores humanos. Ya que MDM2 inhibe p53 a través de la interacción directa entre proteínas, se buscó la forma de bloquear esta interacción usando moléculas pequeñas en diversos laboratorios farmacéuticos académicos e industriales en la última década. Una variedad de moléculas pequeñas no peptídicas similares a los fármacos como, por ejemplo, compuestos de imidazol (por ejemplo, Nutlins o RG7112), compuestos de benzodiazepindiona, compuestos de espirooxindol (por ejemplo, MI-219), piperidinas sustituidas, compuestos de pirrolidinona (por ejemplo, PXN820-dl) y modificaciones de estos se seleccionaron y diseñaron con el fin de bloquear la interacción entre MDM2 y p53 como un modo de reactivar el p53 en las células (Vassilev *et al.*, Science (2004) 303:844-848; Grasberger *et al.*, J Med Chem (2005) 48:909-912; Parks et al., Bioorg Med Chem Lett (2005) 15:765; Ding *et al.*, J Am Soc (2005) 127:10130-10131; WO 2010/028862, patente estadounidense 7.884.107, WO 2008/119741). Una cantidad de inhibidores MDM2/p53 potentes se evaluaron en modelos de animales de cáncer humano para determinar su actividad antitumoral (Vassilev *et al.*, Science (2004) 303:844-848; Tovar *et al*, Cancer Res (2013) 73 (8): 2587 – 2597; Ding *et al* , Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56 (14): 5979 – 5983; Rew *et al,* Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55: 4936 – 4954; Sun *et al,* Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (4): 1454 – 1472).

En el programa de evaluación preclínico pediátrico (PPTP) de NCI, se pudo observar, *in vitro* e *in vitro,* niveles altos de evidencia temprana de actividad antiproliferativa de RG7112, un inhibidor de la interacción entre MDM2 y p53. En particular, RG-7112 mostró actividad citotóxica con medianas más bajas de valores IC_{50} para p53 de tipo silvestre en comparación con líneas celulares mutantes de p53 (Carol

et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4):633-641). Además, RG-7112 indujo la inhibición del crecimiento tumoral en modelos de xenoinjertos de tumores sólidos y fue particularmente eficaz en modelos de xenoinjertos de leucemia linfoblástica aguda (ALL) con reordenamiento de leucemia de linaje mixto (MLL), (Carol *et al.*, Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4):633-641). Adicionalmente, la actividad antiproliferativa y proapoptótica de RG7112 se observó en modelos de leucemia mieloide aguda humana (AML) y modelos de xenoinjerto de tumor de próstata humano que contenían p53 de tipo silvestre (Tovar *et al*, Cancer Res (2013) 73 (8): 2587 – 2597).

En consecuencia, los inhibidores de molécula pequeña de las interacciones de proteína MDM2 ofrecen un importante enfoque para el tratamiento contra el cáncer, ya sea como un agente único o en combinación con una amplia variedad de tratamientos antitumorales y, por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de MDM2 adicionales que pueden ser útiles en el tratamiento contra el cáncer.

Los siguientes documentos del arte previo describen compuestos de espirooxindol como inhibidores de interacción entre MDM2 y p53:

WO 2007/104664; WO 2007/104714; WO 2008/141917; WO 2008/141975; WO 2009/077357; WO 2009/080488; WO 2010/084097; WO 2010/121995; WO 2011/067185; WO 2011/101297; WO 2011/134925; WO 2012/038307; WO 2012/022707; WO 2012/116989; WO 2006/091646; WO 2008/036168; WO 2011/060049; WO 2012/065022; WO 2012/155066; WO 2010/028862; WO 2011/153509, WO 2012/121361, WO 2015/155332, WO 2016/001376 y WO 2016/026937.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que puedan ser usados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y/o afecciones caracterizadas por la proliferación celular excesiva o anormal, especialmente, una enfermedad y/o afección en donde la inhibición de la interacción entre MDM2 y p53 conlleva un beneficio terapéutico.

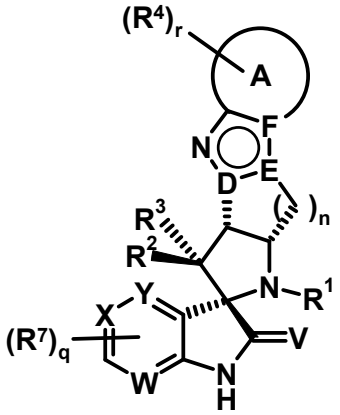
Los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan por tener un efecto inhibidor poderoso en la interacción entre MDM2 y p53 y, a su vez, una alta eficacia *in vitro* contra células tumorales, por ejemplo, osteosarcoma, ALL, etc., que es mediada a través de la inhibición de la interacción entre MDM2 y p53 y es el requisito previo para la eficacia en modelos *in vivo* y futuros pacientes. Además del efecto inhibidor y la potencia celular, los compuestos muestran buenas propiedades PK y selectividad contra líneas celulares mutantes de p53. Asimismo, tienen buena estabilidad metabólica, lo cual es un requisito fundamental para que un ingrediente farmacéutico activo alcance

su punto de acción y permita una eficacia a largo plazo. Finalmente, y en contraste con muchos compuestos conocidos en el arte previo, los compuestos tienen buena estabilidad química, es decir, son menos propensos a epimerización, un problema identificado para muchos representantes conocidos de espirooxindoles en el arte previo (véase por ejemplo, Zhao et al. *J. Am. Chem. Soc* **2013**, *135*, 7223-7234; Shu *et al.* Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 247-256; WO 2012/065022). También se enfatiza que construir la estructura de los compuestos **(I)**, es decir, la estructura de cada subgrupo **(Ia)**, **(Ib)** y **(Ic),** no tiene precedentes en sí mismo y requiere enfoques sintéticos altamente sofisticados para obtener estos compuestos de alta complejidad estructural.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la actualidad se descubrió que, sorpresivamente, los compuestos de la Fórmula **(I)** en donde los grupos $\mathbf{R^1}$ a $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **D**, **E**, **F**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** y **q** tienen los significados indicados más adelante actúan como inhibidores de la interacción de proteínas específicas que intervienen en el control de la proliferación celular. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la interacción entre las proteínas y caracterizadas por la proliferación celular excesiva o anormal.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a un compuesto de la Fórmula (I)



(I) , en donde

[A0]

$\mathbf{R^1}$ es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{b1}}$ y/o $\mathbf{R^{c1}}$ idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente de $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$,

-NHC(O)R^{c1}, -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c1} y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{c1}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d1}** y/o **R^{e1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d1}** se selecciona independientemente de -OR^{e1}, -N$R^{e1}R^{e1}$, halógeno, -CN, -C(O)R^{e1}, -C(O)OR^{e1}, -C(O)N$R^{e1}R^{e1}$, -$S(O)_2R^{e1}$, -$S(O)_2$N$R^{e1}R^{e1}$, -NHC(O)R^{e1}, -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e1} y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{e1}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{f1}** y/o **R^{g1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{f1}** se selecciona independientemente de -OR^{g1}, -N$R^{g1}R^{g1}$, halógeno, -CN, -C(O)R^{g1}, -C(O)OR^{g1}, -C(O)N$R^{g1}R^{g1}$, -$S(O)_2R^{g1}$, -$S(O)_2$N$R^{g1}R^{g1}$, -NHC(O)R^{g1}, -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{g1} y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{g1}** se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

[B0]

R^2 y **R^3**, cada uno se selecciona, independientemente, de hidrógeno, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más, **R^{b2}** y/o **R^{c2}** idénticos o diferentes.--

cada **R^{b2}** se selecciona independientemente de -OR^{c2}, -N$R^{c2}R^{c2}$, halógeno, -CN, -C(O)R^{c2}, -C(O)OR^{c2}, -C(O)N$R^{c2}R^{c2}$, -$S(O)_2R^{c2}$, -$S(O)_2$N$R^{c2}R^{c2}$, -NHC(O)R^{c2}, -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c2} y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{c2}** , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d2}** y/o **R^{e2}** idénticos o diferentes seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo,

C_{4-6}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d2}** se selecciona independientemente de $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e2}$ y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{e2}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{4-6}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

[C0]

A se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros si **F** es carbono o

A es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno si **F** es nitrógeno;

cada **R^4** se selecciona independientemente de **R^{a4}** y **R^{b4}**;

cada **R^{a4}**, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b4}** y/o **R^{c4}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{b4}** se selecciona independientemente de $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alquil)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c4}$ y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{c4}** , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d4}** y/o **R^{e4}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d4}** se selecciona independientemente de $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$, $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e4}$ y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada **R^{e4}** , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{f4}** y/o **R^{g4}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-}

$_{6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada $\mathbf{R^{f4}}$ se selecciona independientemente de $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$, $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{g4}$ y el sustituyente bivalente =O, mientras que =O puede ser únicamente un sustituyente en sistemas de anillos no aromáticos;

cada $\mathbf{R^{g4}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

[D0]

n indica el número 1, 2 o 3;

[E0]

cada $\mathbf{R^7}$ se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-4}alquilo, -CN, C_{1-4}haloalquilo, $-OC_{1-4}$alquilo y $-OC_{1-4}$haloalquilo;

q indica el número 0, 1, 2 o 3;

[F0]

W, **X** e **Y** se seleccionan, cada uno independientemente, de –N= y –CH=

siempre que el hidrógeno en cada –CH= se pueda reemplazar por un sustituyente $\mathbf{R^7}$ si está presente y que un máximo de dos **W**, **X** e **Y** puedan ser –N=;

[G0]

V es oxígeno o azufre;

[H0]

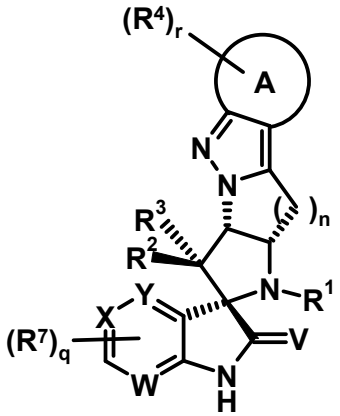
D es nitrógeno, **E** es carbono y **F** es carbono; o

D es carbono, **E** es nitrógeno y **F** es carbono; o

D es carbono, **E** es carbono y **F** es nitrógeno;

o una sal de estos.

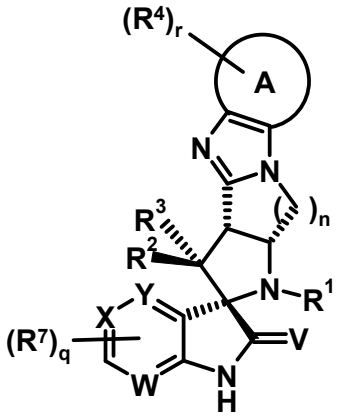
En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ia)**:



(Ia)

o una sal de este.

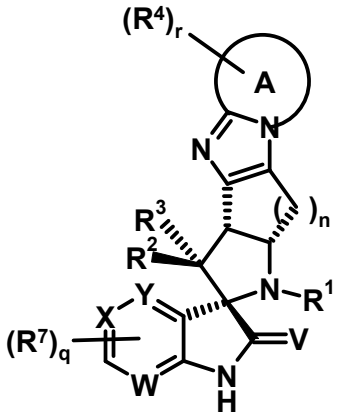
En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ib)**:



(Ib)

o una sal de este.

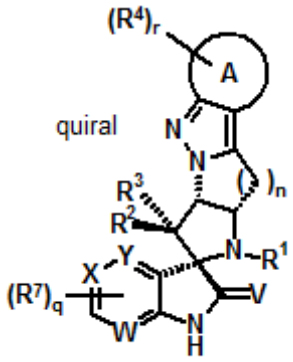
En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ic)**:



(Ic)

o una sal de este.

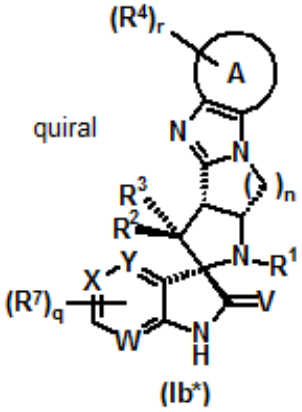
En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ia*)**:



(Ia*)

o una sal de este.

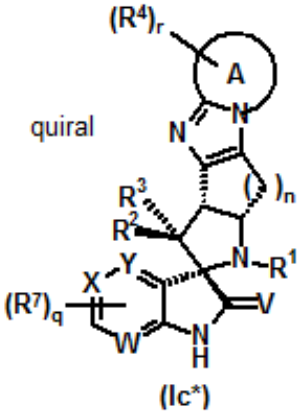
En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ib*)**:



(Ib*)

o una sal de este.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(Ic*)**:



(Ic*)

o una sal de este.

Debe comprenderse que cada uno de los compuestos **(Ia)**, **(Ib)** y **(Ic)** es un subconjunto de los compuestos **(I)**, y que cualquiera sea la forma en la que se usa el

término “compuestos **(I)**”, este también incluye los compuestos **(Ia)**, **(Ib)** y **(Ic),** a menos que se indique lo contrario.

Debe comprenderse que cada uno de los compuestos **(Ia*)**, **(Ib*)** y **(Ic*)** es un subconjunto de los compuestos **(Ia)**, **(Ib)** y **(Ic)**, respectivamente, y que cualquiera sea la forma en la que se use **(Ia)**, **(Ib)** o **(Ic)**, también incluye los compuestos **(Ia*)**, **(Ib*)** y **(Ic*)**, respectivamente, a menos que se indique lo contrario.

En otro aspecto **[A1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b1}** y/o **R^{c1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{b1}** se selecciona independientemente de $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c1}$;

cada **R^{c1}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d1}** y/o **R^{e1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d1}** se selecciona independientemente de $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e1}$;

cada **R^{e1}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{f1}** y/o **R^{g1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{f1}** se selecciona independientemente de $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{g1}$;

cada **R^{g1}** se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A2]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b1}** y/o **R^{c1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{3-7}cicloalquilo:

cada **R^{b1}** se selecciona independientemente de $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c1}$;

cada **R^{c1}** , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d1}** y/o **R^{e1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d1}** se selecciona independientemente de $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e1}$;

cada **R^{e1}**, independientemente entre sí, se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquil-O-C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A3]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b1}** y/o **R^{c1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{3-7}cicloalquilo:

cada **R^{b1}** se selecciona independientemente de $-OR^{c1}$, halógeno y $-S(O)_2R^{c1}$;

cada **R^{c1}**, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d1}** y/o **R^{e1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{6-10}arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d1}** se selecciona independientemente de $-OR^{e1}$, -CN y halógeno;

cada **R^{e1}**, independientemente entre sí, es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alquil-O-C_{1-6}alquilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A4]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b1}** y/o **R^{c1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo y C_{1-6}haloalquilo:

cada **R^{b1}** se selecciona independientemente de $-OR^{c1}$ y $-S(O)_2R^{c1}$;

cada **R^{c1}**, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con

uno o más **R^{d1}** y/o **R^{e1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo y C_{6-10}arilo;

cada **R^{d1}** se selecciona independientemente de -OR^{e1}, -CN y halógeno;

cada **R^{e1}**, independientemente entre sí, es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alquil-O-C_{1-6}alquilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A5]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b1}** y/o **R^{c1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo y C_{1-6}haloalquilo:

cada **R^{b1}** se selecciona independientemente de -OR^{c1} y -$S(O)_2R^{c1}$;

cada **R^{c1}**, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d1}** y/o **R^{e1}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo y fenilo;

cada **R^{d1}** se selecciona independientemente de -OR^{e1}, -CN y halógeno;

cada **R^{e1}**, independientemente entre sí, es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alquil-O-C_{1-6}alquilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A6]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 se selecciona de C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquil-C_{1-6}alquilo y C_{2-6}alquenilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A7]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o**(Ic*)**, en donde

R^1 es C_{3-7}cicloalquil-C_{1-6}alquilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[A8]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^1 es ciclopropilmetilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[B1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

R^2 y **R^3** se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más **R^{b2}** y/o **R^{c2}** idénticos o diferentes.--

cada **R^{b2}** se selecciona independientemente de -OR^{c2}, -$NR^{c2}R^{c2}$,

halógeno, -CN, -C(O)R^{c2}, -C(O)OR^{c2}, -C(O)$NR^{c2}R^{c2}$, -$S(O)_2R^{c2}$, -$S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, -NHC(O)R^{c2} y -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c2};

cada **R^{c2}** , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{d2}** y/o **R^{e2}** idénticos o diferentes seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{4-6}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{d2}** se selecciona independientemente de -OR^{e2}, -$NR^{e2}R^{e2}$, halógeno, -CN, -C(O)R^{e2}, -C(O)OR^{e2}, -C(O)$NR^{e2}R^{e2}$, -$S(O)_2R^{e2}$, -$S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, -NHC(O)R^{e2} y -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e2};

cada **R^{e2}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{4-6}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[B2]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

uno de **R^2** y **R^3** es hidrógeno y el otro se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más **R^{b2}** y/o **R^{c2}** idénticos o diferentes;-

cada **R^{b2}** se selecciona independientemente de -OR^{c2}, -$NR^{c2}R^{c2}$, halógeno, -CN, -C(O)R^{c2}, -C(O)OR^{c2}, -C(O)$NR^{c2}R^{c2}$, -$S(O)_2R^{c2}$, -$S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, -NHC(O)R^{c2} y -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c2};

cada **R^{c2}**, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{4-6}cicloalquenilo, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 3 a 7 miembros;-

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[B3]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

uno de **R^2** y **R^3** es hidrógeno y el otro se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de -OC_{1-6}alquilo, halógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;-

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[B4]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de fenilo, tienilo y piridilo, en donde el fenilo, tienilo y piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de -OC_{1-6}alquilo, halógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[B5]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de 3-cloro fenilo, 3-cloro-2-fluoro fenilo y 3-bromo 2-fluoro fenilo;

o una sal de aquel.

En otros aspectos **[B6]**, **[B7]**, **[B8]**, **[B9]**, **[B10]** y **[B11]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** con aspectos estructurales **[B0]**, **[B1]**, **[B2], [B3]**, **[B4]** y **[B5]**, en donde

R^3 es hidrógeno;

o una sal de aquel.

En otros aspectos **[B12]**, **[B13]**, **[B14]**, **[B15]**, **[B16]** y **[B17]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** con aspectos estructurales **[B0]**, **[B1]**, **[B2], [B3]**, **[B4]** y **[B5]**, en donde

R^2 es hidrógeno;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

A se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros si **F** es carbono o

A es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno si **F** es nitrógeno;

cada R^4 se selecciona independientemente de R^{a4} y R^{b4};

cada R^{a4}, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^{b4} y/o R^{c4} idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada R^{b4} se selecciona independientemente de -OR^{c4}, -$NR^{c4}R^{c4}$, halógeno, -CN, -$C(O)R^{c4}$, -$C(O)OR^{c4}$, -$C(O)NR^{c4}R^{c4}$, -$C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, -$S(O)_2R^{c4}$, -$S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, -$NHSO_2R^{c4}$, -$N(C_{1-4}alquil)SO_2R^{c4}$, -$NHC(O)R^{c4}$ y -$N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c4}$;

cada $\mathbf{R^{c4}}$, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{d4}}$ y/o $\mathbf{R^{e4}}$ idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada $\mathbf{R^{d4}}$ se selecciona independientemente de $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{e4}$;

cada $\mathbf{R^{e4}}$, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{f4}}$ y/o $\mathbf{R^{g4}}$ idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada $\mathbf{R^{f4}}$ se selecciona independientemente de $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{g4}$;

cada $\mathbf{R^{g4}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C2]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ia*)** o **(Ib*)**, en donde

A es fenilo y **F** es carbono;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de $\mathbf{R^{a4}}$ y $\mathbf{R^{b4}}$;

cada $\mathbf{R^{a4}}$, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{b4}}$ y/o $\mathbf{R^{c4}}$ idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada $\mathbf{R^{b4}}$ se selecciona independientemente de $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halógeno, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$ y $-NHC(O)R^{c4}$;

cada $\mathbf{R^{c4}}$, independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{d4}}$ y/o $\mathbf{R^{e4}}$ idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada $\mathbf{R^{d4}}$ se selecciona independientemente de $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$ y $-S(O)_2R^{e4}$;

cada **R^{e4}** , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{f4}** y/o **R^{g4}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{f4}** es $-OR^{g4}$;

cada **R^{g4}** se selecciona independientemente de hidrógeno y C_{1-6}alquilo:

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C3]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

A se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros si **F** es carbono o

A es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno si **F** es nitrógeno;

cada **R^4** se selecciona independientemente de **R^{a4}** y **R^{b4}**;

cada **R^{a4}**, independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b4}** y/o **R^{c4}** idénticos o diferentes, seleccionados de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

cada **R^{b4}** se selecciona independientemente de $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NHOR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alquil)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ y $-N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c4}$;

cada **R^{c4}** se selecciona, independientemente entre sí, de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{4-7}cicloalquenilo, C_{6-10}arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros;-

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C4]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

A se selecciona de fenilo y piridilo si **F** es carbono o

A es piridilo si **F** es nitrógeno;

cada **R^4** se selecciona independientemente de **R^{a4}** y **R^{b4}**;

cada **R^{a4}**, independientemente entre sí, es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno o más **R^{b4}** idénticos o diferentes;

cada **R^{b4}** se selecciona independientemente de $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halógeno, -CN, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alquil)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$

y -N(C_{1-4}alquil)C(O)R^{c4};

cada $\mathbf{R^{c4}}$, independientemente entre sí, se selecciona de hidrógeno y C_{1-6}alquilo:

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C5]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

A se selecciona de fenilo y piridilo si **F** es carbono o

A es piridilo si **F** es nitrógeno;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de $\mathbf{R^{a4}}$ y $\mathbf{R^{b4}}$;

cada $\mathbf{R^{a4}}$, independientemente entre sí, es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{b4}}$ idénticos o diferentes;

cada $\mathbf{R^{b4}}$ se selecciona independientemente de -OR^{c4}, halógeno, -CN, -C(O)OR^{c4}, -C(O)$NR^{c4}R^{c4}$ y -$S(O)_2R^{c4}$;

cada $\mathbf{R^{c4}}$, independientemente entre sí, se selecciona de hidrógeno y C_{1-6}alquilo:

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C6]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ia*)** o **(Ib*)**, en donde

A es fenilo y **F** es carbono;

cada $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente de $\mathbf{R^{a4}}$ y $\mathbf{R^{b4}}$;

cada $\mathbf{R^{a4}}$, independientemente entre sí, es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{b4}}$ idénticos o diferentes;

cada $\mathbf{R^{b4}}$ se selecciona independientemente de -OR^{c4}, halógeno, -CN, -C(O)OR^{c4}, -C(O)$NR^{c4}R^{c4}$ y -$S(O)_2R^{c4}$;

cada $\mathbf{R^{c4}}$, independientemente entre sí, se selecciona de hidrógeno y C_{1-6}alquilo:

r indica el número 0, 1, 2 o 3;

o una sal de aquel.

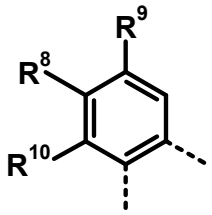
En otros aspectos **[C7]**, **[C8]**, **[C9]**, **[C10]**, **[C11]**, **[C12]** y **[C13]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** con aspectos estructurales **[C0]**, **[C1]**, **[C2]**, **[C3]**, **[C4]**, **[C5]** y **[C6]**, en donde

r indica el número 1 o 2;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C14]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ia*)** o **(Ib*)**, en donde

A junto con los **r** sustituyentes $\mathbf{R^4}$ son



;

R^8 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, -OC_{1-6}alquilo, halógeno, -CN, -C(O)OH, -$C(O)OC_{1-6}$alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHC_{1-6}$alquilo, -$C(O)N(C_{1-6}alquil)_2$ y -$S(O)_2C_{1-6}$alquilo;

R^9 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, -OC_{1-6}alquilo, halógeno, -CN, -C(O)OH, -$C(O)OC_{1-6}$alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHC_{1-6}$alquilo, -$C(O)N(C_{1-6}alquil)_2$ y -$S(O)_2C_{1-6}$alquilo;

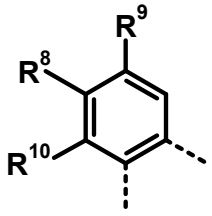
R^{10} se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, -OC_{1-6}alquilo, halógeno, -CN, -C(O)OH, -$C(O)OC_{1-6}$alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHC_{1-6}$alquilo, -$C(O)N(C_{1-6}alquil)_2$ y -$S(O)_2C_{1-6}$alquilo;

siempre que al menos uno de **R^8** a **R^{10}** pero no todos los de **R^8** a **R^{10}** sean hidrógeno.

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[C15]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ia*)** o **(Ib*)**, en donde

A junto con los **r** sustituyentes **R^4** son



;

R^8 es -C(O)OH;

uno de **R^9** y **R^{10}** es C_{1-4}alquilo y el otro es hidrógeno;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[D1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

n indica el número 1 o 2;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[D2]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

n es 1;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[D3]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

n es 2;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[E1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

cada $\mathbf{R^7}$ es independientemente halógeno o -CN y **q** es 1 o 2;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[E2]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

cada $\mathbf{R^7}$ es independientemente cloro o flúor y **q** es 1 o 2;

o una sal de aquel.

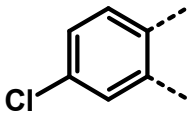
En otro aspecto **[F1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

W, **X** e **Y** son –CH= siempre que el hidrógeno en cada –CH= se pueda reemplazar por un sustituyente $\mathbf{R^7}$ si está presente;

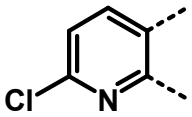
o una sal de aquel.

En otro aspecto **[EF1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

el anillo de 6 miembros que comprende **W**, **X** e **Y** junto con los **q** sustituyentes $\mathbf{R^7}$ tiene una subestructura seleccionada de **(i)** y **(ii)**



(i)



(ii) ;

o una sal de aquel.

En otro aspecto **[G1]**, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, en donde

V es oxígeno;

o una sal de aquel.

Todos los aspectos estructurales antes mencionados **A1** a **A8**, **B1** a **B17**, **C1** a **C15**, **D1** a **D3**, **E1** y **E2**, **F1**, **G1** y **EF1** son formas de realización preferidas de los aspectos correspondientes **A0**, **B0**, **C0**, **D0**, **E0**, **F0**, **EF0** y **G0**, respectivamente, en donde **EF0** (**EF**) representa la combinación de **E0 (E)** y **F0 (F)**. Los aspectos estructurales **A0** a **A8**, **B0** a **B17**, **C0** a **C15**, **D0** a **D3**, **E0** a **E2**, **F0** y **F1**, **EF0** y **EF1**, y

G0 y **G1** referentes a diferentes partes moleculares de los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** y **(Ic*)** de acuerdo con la invención se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABCDEFG**, a fin de obtener compuestos preferidos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** y **(Ic*)** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de compuestos de acuerdo con la invención.

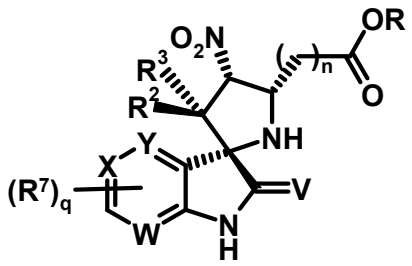
Las formas de realización preferidas de la invención con la estructura **(Ia)** son los compuestos de ejemplo **Ia-1** a **Ia-57**.

Las formas de realización preferidas de la invención con la estructura **(Ib)** son los compuestos de ejemplo **Ib-1** a **Ib-254**.

Las formas de realización preferidas de la invención con la estructura **(Ic)** son los compuestos de ejemplo **Ic-1** a **Ic-38**.

Todos los intermediarios sintéticos definidos general y específicamente descritos en la presente, y sus sales, son también parte de la invención.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-3** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-3

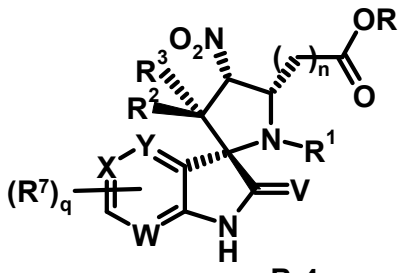
Las definiciones de los grupos R^2, R^3, R^7, **V**, **W**, **X**, **Y**, **q** y **n** en **B-3** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** , es decir, **[B0]** para R^2/R^3, **[D0]** para **n**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W**/**X**/**Y** y **[G0]** para **V**. **R** es un grupo protector carboxilo, por ejemplo, $C_{1\text{-}6}$alquilo o *t*-Bu.

Los Intermediarios preferidos **B-3** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-3** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para R^2/R^3, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para R^7/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X**/**Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para R^7**/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales (que incluyen definiciones de **R**) se pueden permutar entre sí, según se desee, en

combinaciones **BDEFGR**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-3** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BDEFGR** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-3**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-3** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-4** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-4

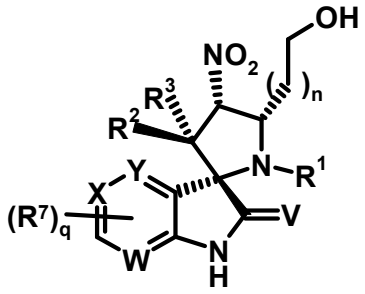
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^7}$, **V**, **W**, **X**, **Y**, **q** y **n** en **B-4** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[A0]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[D0]** para **n**, **[E0]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**. **R** es un grupo protector carboxilo, por ejemplo, C_{1-6}alquilo o *t*-Bu.

Los Intermediarios preferidos **B-4** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-4** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[A0]** a **[A8]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7}$**/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales (que incluyen definiciones de **R**) se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABDEFGR**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-4** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABDEFGR** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-4**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-4** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos

(Ia) y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-7** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



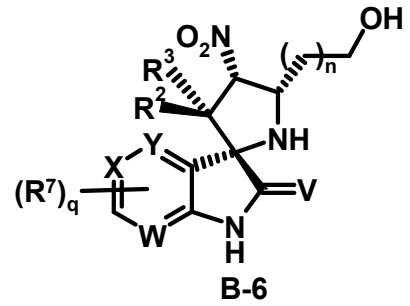
B-7

Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^7}$, **V**, **W**, **X**, **Y**, **q** y **n** en **B-7** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[A0]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[D0]** para **n**, **[E0]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-7** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-7** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[A0]** a **[A8]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7}$**/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-7** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-7**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-7** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-6** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



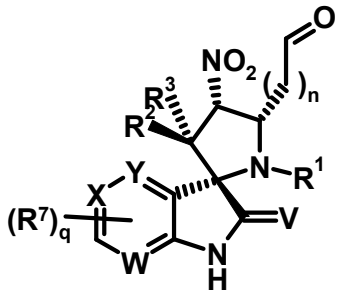
B-6

Las definiciones de los grupos **R^2**, **R^3**, **R^7**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **q** y **n** en **B-6** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** , es decir, **[B0]** para **R^2/R^3**, **[D0]** para **n**, **[E0]** para **R^7/q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-6** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-6** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para **R^2/R^3**, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para **R^7/q**, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para **R^7/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-6** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-6**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-6** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-8** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-8

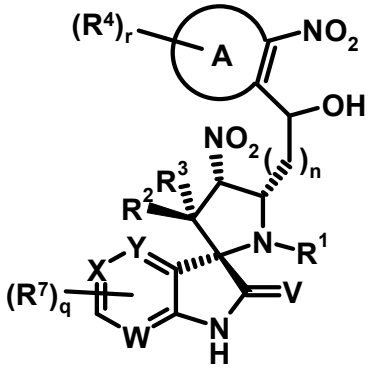
Las definiciones de los grupos **R^1**, **R^2**, **R^3**, **R^7**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **q** y **n** en **B-8**

corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[A0]** para R^1, **[B0]** para R^2/R^3, **[D0]** para **n**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-8** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-8** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[A0]** a **[A8]** para R^1, **[B0]** a **[B17]** para R^2/R^3, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para R^7/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para R^7**/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-8** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-8**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-8** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-10** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-10

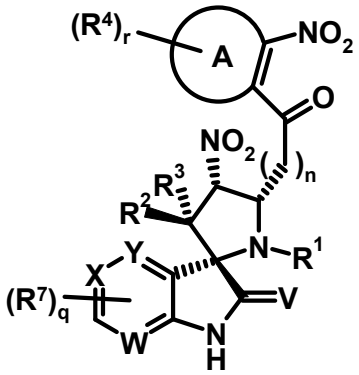
Las definiciones de los grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r**, **q** y **n** en **B-10** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[A0]** para R^1, **[B0]** para R^2/R^3, **[C0]** para **A**/R^4**/r**, **[D0]** para **n**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-10** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización

preferidas de **B-10** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[A0]** a **[A8]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[C0**a **[C15]** para **A**/$\mathbf{R^4}$/**r**, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X**/**Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7}$/**q**/**W**/**X**/**Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABCDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-10** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-10**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-10** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-11** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-11

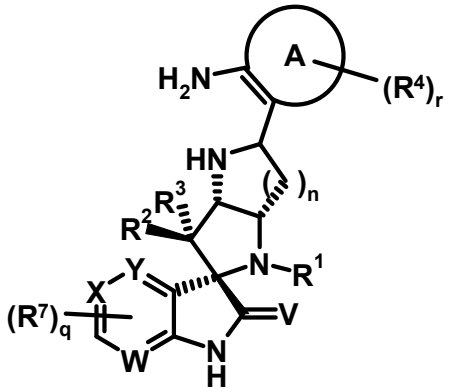
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r**, **q** y **n** en **B-11** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[A0]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[C0]** para **A**/$\mathbf{R^4}$/**r**, **[D0]** para **n**, **[E0]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** para **W**/**X**/**Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-11** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-11** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[A0]** a **[A8]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[C0**a **[C15]** para **A**/$\mathbf{R^4}$/**r**, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X**/**Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7}$/**q**/**W**/**X**/**Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABCDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-11** (los aspectos

E y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-11**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-11** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-12** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-12

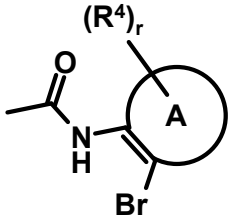
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r**, **q** y **n** en **B-12** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[A0]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[C0]** para **A**/$\mathbf{R^4}$/**r**, **[D0]** para **n**, **[E0]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** para **W**/**X**/**Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-12** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-12** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[A0]** a **[A8]** para $\mathbf{R^1}$, **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2}$/$\mathbf{R^3}$, **[C0**a **[C15]** para **A**/$\mathbf{R^4}$/**r**, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7}$/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X**/**Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7}$/**q**/**W**/**X**/**Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **ABCDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-12** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **ABCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-12**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios

sintéticos de la Fórmula **B-12** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-16** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



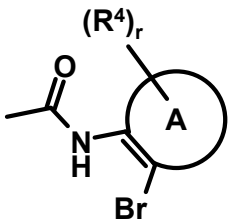
B-16

Las definiciones del grupo $\mathbf{R^4}$, **A** y **r** en **B-16** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir **[C0]** para **A/$\mathbf{R^4}$/r**.

Los Intermediarios preferidos **B-16** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-16** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[C0]** a **[C15]** para **A/$\mathbf{R^4}$/r**, en donde cada uno define formas de realización individuales o subconjuntos generales de Intermediarios **B-16**. Los Intermediarios preferidos **B-16** se seleccionan de los Intermediarios **B-16a** a **B-16f** (véase la Tabla 15-2 más adelante), que incluyen sus sales.

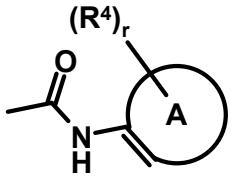
En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-16** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-16**



B-16 , o una sal de este,

que comprende la bromination de un compuesto de la Fórmula **B-15**



B-15 , o una sal de este, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente con una fuente de bromo electrofílico en presencia de un catalizador de paladio y un aditivo ácido, y **R^4**, **A** y **r** son como se definieron anteriormente en la presente. **(ETAPA A)**

Formas de realización/condiciones para la **ETAPA A**:

El solvente que se debe elegir puede ser un solvente orgánico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en un ácido carboxílico, un éster carboxílico, un alcano y un solvente aromático, o una mezcla de estos. Con mayor preferencia, el solvente se selecciona del grupo que consiste en AcOH, *n*BuOAc, *i*PrOAc, MCH, *n*Hep, tolueno y xilol (o una mezcla de estos, por ejemplo, *n*BuOAc/AcOH (9:1), *i*PrOAc/AcOH (9:1), tolueno/AcOH (9:1)). El de máxima preferencia es AcOH.

La fuente de bromo electrofílico se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en NBS, *N*-bromosacarina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Preferentemente, NBS se elige como fuente de bromo electrofílico.

Preferentemente, el catalizador de paladio que se debe usar puede ser catalizador de Pd(II), por ejemplo, un catalizador de Pd(II) seleccionado del grupo que consiste en $Pd(OAc)_2$ y $Pd(OC(O)CF_3)_2$. El catalizador de Pd(II) preferido es $Pd(OAc)_2$.

En lo que respecta al aditivo ácido, este es preferentemente un ácido aromático, preferentemente, un ácido sulfónico aromático. El aditivo ácido de máxima preferencia es TsOH o un hidrato de este.

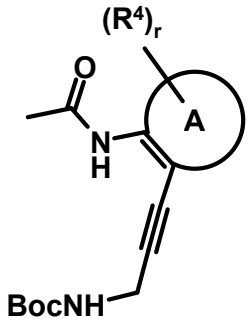
La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 70 °C a alrededor de 100 °C, preferentemente, alrededor de 60 °C a alrededor de 90 °C. Con máxima preferencia, el rango de temperatura es de alrededor de 60 °C a alrededor de 80 °C.

Los Intermediarios preferidos **B-16** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-16a** a **B-16f** (véase la Tabla 15-2 más adelante), que incluyen sus sales.

La ventaja de la etapa de bromination descrita en la presente es su eficacia y alto rendimiento debido al control casi completo de la regioquímica para la posterior instalación del ligador entre el sistema de anillos sutituidos **A** y la estructura de isatina

(oxindol) que también está influenciada de manera positiva por el grupo protector anilida, el rango de temperatura aplicado y la elección de AcOH como solvente de reacción. Además, el uso de NBS facilita el proceso.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-17** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



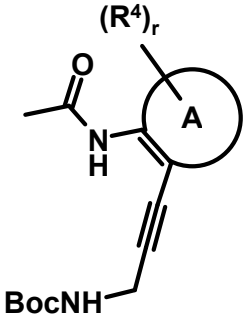
B-17

Las definiciones del grupo $\mathbf{R^4}$, **A** y **r** en **B-17** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir **[C0]** para **A/$\mathbf{R^4}$/r**.

Los Intermediarios preferidos **B-17** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-17** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[C0]** a **[C15]** para **A/$\mathbf{R^4}$/r**, en donde cada uno define formas de realización individuales o subconjuntos generales de Intermediarios **B-17**. Los Intermediarios preferidos **B-17** se seleccionan de los Intermediarios **B-17a** a **B-17f** (véase la Tabla 15-3 más adelante), que incluyen sus sales.

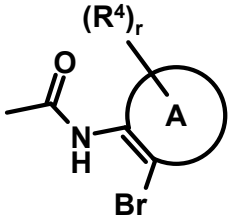
En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-17** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-17**



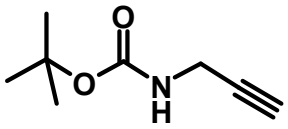
B-17 , o una sal de este,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **B-16**



B-16 , o una sal de este,

con *ter*-butiléster del ácido prop-2-inil-carbámico



, en donde

la reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, una base y, opcionalmente, un co-catalizador de cobre, y **R^4**, **A** y **r** se definieron anteriormente en la presente. **(ETAPA B)**

Formas de realización/condiciones para la **ETAPA B**:

El solvente que se debe elegir puede ser un solvente orgánico, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en DMSO, DMF, ACN, THF, dioxano, NMP, *i*PrOAc, tolueno, *n*BuOH, o una mezcla de estos. El de máxima preferencia es DMSO.

Preferentemente, el catalizador de paladio que se debe usar es un catalizador de Pd(II) o Pd(0), por ejemplo, un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en $Pd(OAc)_2$ y $Pd_2(dba)_3$. El catalizador de paladio preferido es $Pd_2(dba)_3$.

El ligando que se debe usar en la reacción es preferentemente un compuesto de organofósforo, por ejemplo, un ligando seleccionado del grupo que consiste en $[(t\text{Bu})_3\text{PH}]BF_4$, RuPhos y Xphos. El ligando preferido que se debe usar es $[(t\text{Bu})_3\text{PH}]BF_4$.

El cocatalizador de cobre, si está presente, es preferentemente una sal de cobre, con mayor preferencia, una sal de Cu(I), seleccionada, por ejemplo, del grupo que

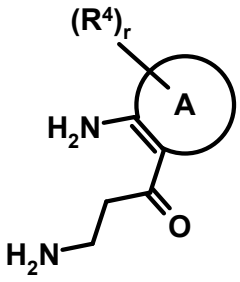
consiste en CuI, CuCl y Cu_2O. El cocatalizador de cobre preferido es CuI.

La base que se debe usar es preferentemente una base orgánica, con mayor preferencia, una base de amina, por ejemplo, una amina secundaria. Es de máxima preferencia el uso de DIPA.

La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 70 °C, preferentemente, alrededor de 20 °C a alrededor de 40 °C. Con máxima preferencia, el rango de temperatura es de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

Los Intermediarios preferidos **B-17** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-17a** a **B-17f** (véase la Tabla 15-3 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-18** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



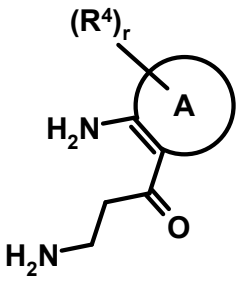
B-18

Las definiciones del grupo $\mathbf{R^4}$, **A** y **r** en **B-18** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir **[C0]** para **A/$\mathbf{R^4}$/r**.

Los Intermediarios preferidos **B-18** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-18** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[C0]** a **[C15]** para **A/$\mathbf{R^4}$/r**, en donde cada uno define formas de realización individuales o subconjuntos generales de Intermediarios **B-18**. Los Intermediarios preferidos **B-18** se seleccionan de los Intermediarios **B-18a** a **B-18l** (véanse las Tablas 15-4 y 15-5 más adelante), que incluyen sus sales.

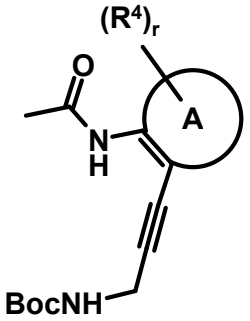
En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-18** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-18**



B-18 , o una sal de este,

que comprende la hidratación y desprotección de un compuesto de la Fórmula **B-17**



B-17 , o una sal de este, en donde

la etapa de hidratación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio en un solvente, y la etapa de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido, y **R^4**, **A** y **r** se definieron anteriormente en la presente. **(ETAPA C)**

Formas de realización/condiciones para la **ETAPA C**:

El solvente que se debe elegir puede ser un solvente orgánico, preferentemente un ácido carboxílico. El de máxima preferencia es AcOH.

Preferentemente, el catalizador de paladio que se debe usar puede ser catalizador de Pd(II), por ejemplo, un catalizador de Pd(II) seleccionado del grupo que consiste en $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ y $Pd(OC(O)CF_3)_2$. El catalizador de Pd(II) preferido es $Pd(OAc)_2$.

El ácido que se debe usar en la etapa de desprotección es preferentemente un ácido inorgánico acuoso, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en HCl acuoso, HBr y H_2SO_4. El de máxima preferencia es HCl acuoso.

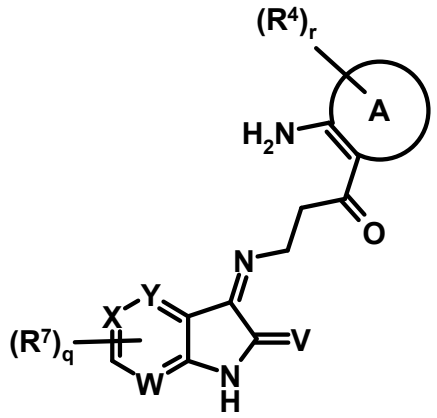
La etapa de hidratación se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 80 °C, preferentemente, en un rango de temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 50 °C. El de máxima preferencia es un rango de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

La etapa de desprotección se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 80 °C.

Los Intermediarios preferidos **B-18** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-18a** a **B-18l** (véanse las Tablas 15-4 y 15-5 más adelante) y sus sales.

El producto intermediario que se obtuvo después de la etapa de hidratación, es decir, **B-18** que aún tiene el grupo protector acetilo y Boc, también es parte de la invención.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-19** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



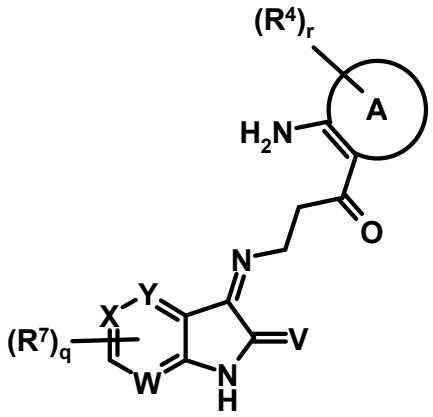
B-19

Las definiciones de los grupos R^4, R^7, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** en **B-19** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[C0]** para **A/R^4/r**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-19** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-19** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[C0]** a **[C15]** para **A/R^4/r**, **[E0]** a **[E2]** para R^7/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para **R^7/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **CEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-19** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **CEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-19**. Los Intermediarios preferidos **B-19** se seleccionan de los Intermediarios **B-19a** a **B-19f** (véase la Tabla 15-6 más adelante), que incluyen sus sales.

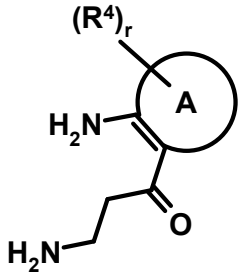
En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-19** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-19**



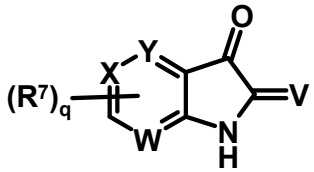
B-19 , o una sal de este,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **B-18**



B-18 , o una sal de este,

con un compuesto de la Fórmula **S-1**



S-1 , o una sal de este,

en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de un ácido y un base, y R^4, R^7, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** se definieron anteriormente en la presente. **(ETAPA D)**

Formas de realización/condiciones para la **ETAPA D**:

El solvente que se debe elegir puede ser un solvente orgánico, seleccionado

preferentemente del grupo que consiste en MeOH, DMF, ACN, NMP y THF, o una mezcla de estos. Es de máxima preferencia una mezcla de MeOH y DMF.

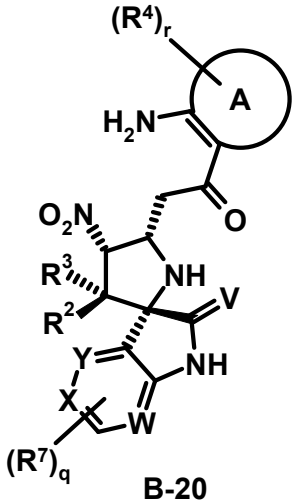
El ácido que se debe usar es preferentemente un ácido orgánico, con mayor preferentemente, un ácido carboxílico. Es de máxima preferencia el uso de AcOH.

La base que se debe usar es preferentemente una base orgánica, con mayor preferencia, una base de amina, por ejemplo, una amina terciaria. La amina terciaria se selecciona preferentemente del grupo que consiste en TEA, DIPEA y *N*-etil-diciclohexil amina. Es de máxima preferencia el uso de TEA.

La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de - 10 °C a alrededor de 50 °C, preferentemente, de alrededor de 10 °C a alrededor de 20 °C.

Los Intermediarios preferidos **B-19** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-19a** a **B-19l** (véase la Tabla 15-6 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-20** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-20

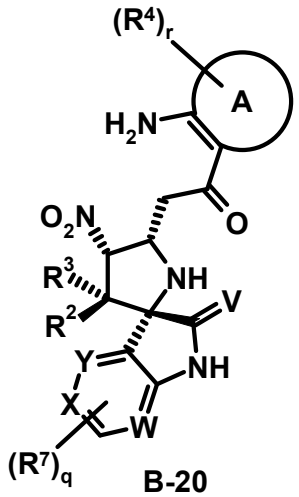
Las definiciones de los grupos R^2, R^3, R^4, R^7, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** en **B-20** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para R^2/R^3, **[C0]** para **A**/R^4/**r**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-20** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-20** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para

R^2/R^3, **[C0]** a **[C15]** para **A/R^4/r**, **[E0]** a **[E2]** para **R^7/q**, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para **R^7/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-20** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BCEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-20**. Los Intermediarios preferidos **B-20** se seleccionan de los Intermediarios **B-20a** a **B-20f** (véase la Tabla 15-7 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-20** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

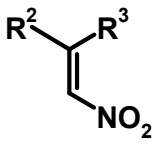
En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-20**



B-20

, o una sal de este,

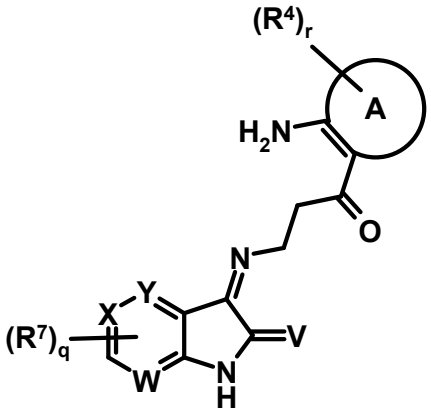
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **B-2**



B-2

, o una sal de este,

con un compuesto de la Fórmula **B-19**



B-19 , o una sal de este, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de una base, y **R**^{2}, **R**^{3},**R**^{4}, **R**^{7}, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** se definieron anteriormente en la presente. **(ETAPA E)**

Formas de realización/condiciones para la **ETAPA E**:

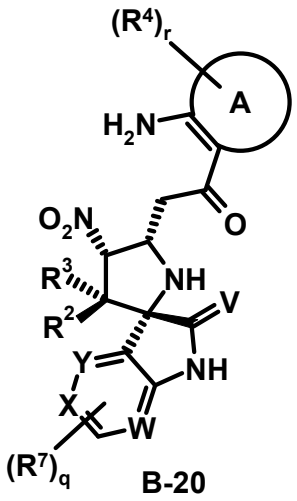
El solvente que se debe elegir es un solvente orgánico o una mezcla de un solvente orgánico y agua. Preferentemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en MeTHF, dioxano, DCM, ACN, tolueno, 2-metil-2-butanol e *i*PrOH, o una mezcla de estos, o una mezcla del solvente orgánico con agua. Es de máxima preferencia una mezcla de tolueno y agua.

La base que se debe usar es preferentemente una base orgánica, con mayor preferencia, una base de amina. La base de amina se selecciona preferentemente del grupo que consiste en *N*-metilpirrolidina, *N*-etilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, 3-quinuclidinol y DABCO. Es de máxima preferencia el uso de *N*-metilpirrolidina.

La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 35 °C a alrededor de 110 °C, preferentemente, alrededor de 40 °C a alrededor de 85 °C.

Los Intermediarios preferidos **B-20** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-20a** a **B-20f** (véase la Tabla 15-7 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para la separación quiral de una mezcla que comprende ambos enantiómeros de un intermediario de la Fórmula **B-20**,



B-20

que comprende precipitar una sal de un enantiómero formado con un ácido quiral.

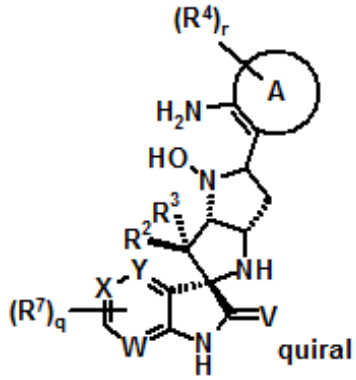
Formas de realización/condiciones para la separación quiral:

El ácido quiral que debe usarse se selecciona preferentemente, por ejemplo, de ácido (+)-Di-O,O'-dibenzoil-D-tartárico, ácido (-)-Di-O,O'-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-Di-O,O'-*p*-toluoil-D-tartárico, (-)-Di-O,O'-p-toluoil-L-tartárico, ácido (1*S*)-(+)-canfor-10-sulfónico, ácido (1*R*)-(-)-canfor-10-sulfónico, ácido (*R*)-(-)-mandélico, ácido (*S*)-(+)-mandélico, ácido L-piroglutámico, ácido D-piroglutámico, ácido L-(+)-tartárico y ácido D-(-)-tartárico. El ácido de máxima preferencia es ácido (1*R*)-(-)- y (1*S*)-(+)-canfor-10-sulfónico. La sal del enantiómero se precipita de una solución o suspensión de los compuestos **B-20** en un solvente adecuado, preferentemente, ACN. Sin pretender limitarse por la teoría, se asume que la formación de solvatos de acetonitrilo lábil del ácido canfor-10-sulfónico precipitante puede ser responsable de la resolución de mezclas racémicas de los compuetos de máxima preferencia. La sal precipita selectivamente, es decir, un enantiómero precipita como sal del ácido quiral, mientras que el otro enantiómero es/permanece sustancialmente disuelto en las condiciones aplicadas. El enantiómero libre se puede recuperar de la sal mediante intercambio iónico. El método descrito anteriormente en la presente también se puede aplicar para el enriquecimiento de un enantiómero en relación con el otro si no se logra la separación completa, o las etapas se pueden repetir varias veces hasta alcanzar la separación completa. Separación significa que el enantiómero/la sal se obtiene en una forma que es sustancialmente libre del otro enantiómero. Preferentemente, el ácido quiral se usa en cantidades subestoiquiométricas en relación con el enantiómero que se separa, es decir, preferentemente, en un rango de 0,5 – 0,9 eq. (con máxima preferencia, alrededor de 0,6 eq). La concentración total de racemato en la solución/suspensión antes de la

separación está, preferentemente, en el rango de 50 – 150 g/l, con máxima preferencia, alrededor 100 g/l.

Los Intermediarios quirales preferidos **B-20** que se pueden separar de su enantiómero mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-20g** a **B-20l** (véase la tabla 15-7 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-21** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-21

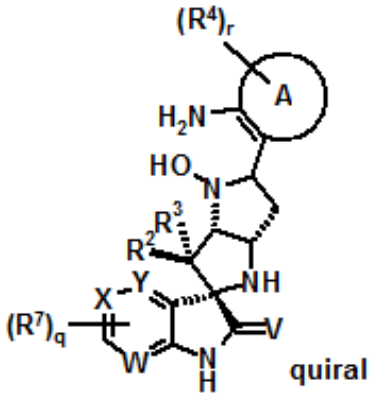
Las definiciones de los grupos R^2, R^3, R^4, R^7, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** en **B-21** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para R^2/R^3, **[C0]** para **A**/R^4/**r**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-21** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-21** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para R^2/R^3, **[C0]** a **[C15]** para **A**/R^4/**r**, **[E0]** a **[E2]** para R^7/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para R^7/**q**/**W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-21** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BCEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-21**. Los Intermediarios preferidos **B-21** se seleccionan de los Intermediarios **B-21a** a **B-21f** (véase la Tabla 15-8 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-21** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos

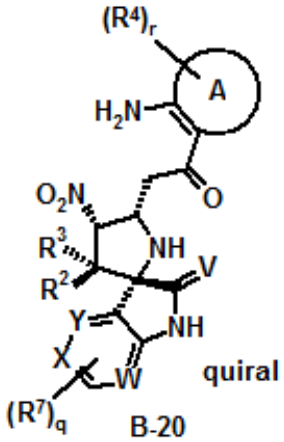
(Ia) y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-21**



B-21 , o una sal de este,

que comprende hidrogenar un compuesto de la Fórmula **B-20**,



B-20 , o una sal de este, en donde

la reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de un catalizador de Pt, y $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$,$\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** se definieron anteriormente en la presente.

Formas de realización/condiciones para esta etapa:

El solvente que se debe elegir puede ser un solvente orgánico. Preferentemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en MeTHF, THF, MeOH, *n*BuOAc e *i*PrOAc, o una mezcla de estos. Con máxima preferencia, es MeTHF.

Preferentemente, el catalizador de Pt que debe usarse es Pt/C.

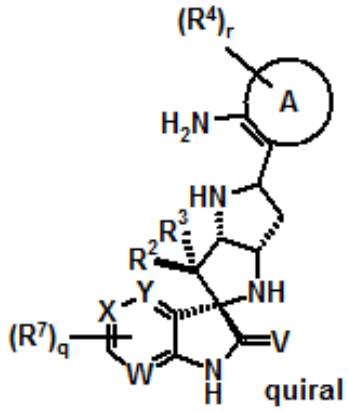
La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 100 °C, preferentemente, alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

La presión de H_2 aplicada para la hidrogenación está, preferentemente, en el rango de alrededor de 20 bar a alrededor de 70 bar. Con máxima preferencia, la presión

de H_2 está en el rango de alrededor de 60 bar a alrededor de 70 bar.

Los Intermediarios preferidos **B-21** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-21a** a **B-21f** (véase la tabla 15-8 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-22** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-22

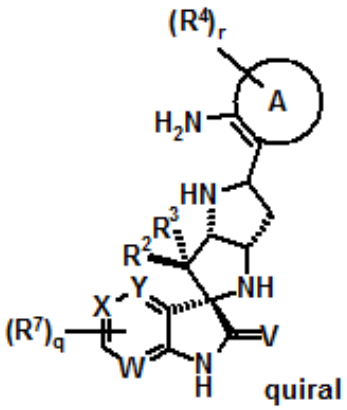
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** en **B-22** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[C0]** para $\mathbf{A/R^4/r}$, **[E0]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-22** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-22** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[C0]** a **[C15]** para $\mathbf{A/R^4/r}$, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7/q/W/X/Y}$ juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-22** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BCEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-22**. Los Intermediarios preferidos **B-22** se seleccionan de los Intermediarios **B-22a** a **B-22f** (véase la Tabla 15-8 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-22** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos

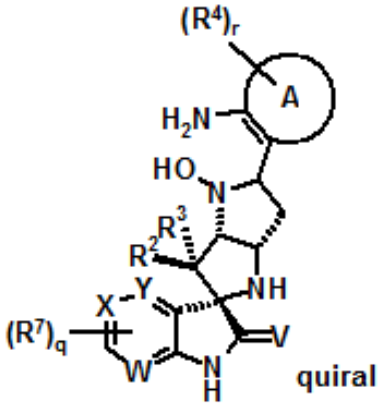
(Ia) y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-22**



B-22 , o una sal de este,

que comprende hidrogenar un compuesto de la Fórmula **B-21**,



B-21 , o una sal de este, en donde

La reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de un catalizador de Pt y un catalizador de V, y **R^2**, **R^3**,**R^4**, **R^7**, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** se definieron anteriormente. Formas de realización/condiciones para esta etapa:

El solvente que se debe elegir puede ser un solvente orgánico. Preferentemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en MeTHF, THF, MeOH, *n*BuOAc y *i*PrOAc, o una mezcla de estos. Con máxima preferencia, es MeTHF.

Preferentemente, el catalizador de Pt que debe usarse es Pt/C.

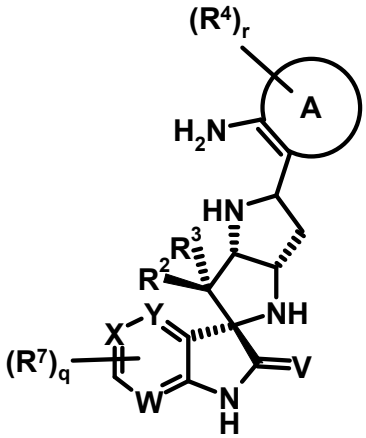
Preferentemente, el catalizador de V que debe usarse es un catalizador de V(IV). Con máxima preferencia, es $VO(acac)_2$.

La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 60°C, preferentemente, alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

La presión de H_2 aplicada para la hidrogenación está, preferentemente, en el rango de alrededor de 3 a alrededor de 70 bar. Con máxima preferencia, la presión de H_2 está en el rango de alrededor de 60 bar a alrededor de 70 bar.

Los Intermediarios preferidos **B-22** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-22a** a **B-22f** (véase la tabla 15-8 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para la separación quiral de una mezcla que comprende ambos enantiómeros de un intermediario de la Fórmula **B-22**,



B-22

que comprende precipitar una sal de un enantiómero formado con un ácido quiral.

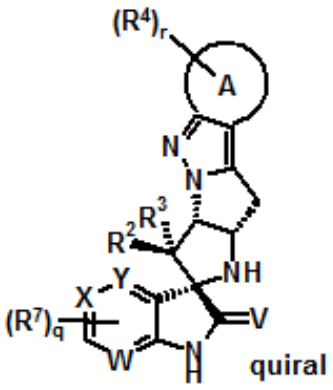
Formas de realización/condiciones para la separación quiral:

El ácido quiral que debe usarse se selecciona preferentemente, por ejemplo, de ácido (+)-Di-O,O'-dibenzoil-D-tartárico, ácido (-)-Di-O,O'-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-Di-O,O'-*p*-toluoil-D-tartárico, (-)-Di-O,O'-p-toluoil-L-tartárico, ácido (1*S*)-(+)-canfor-10-sulfónico, ácido (1*R*)-(-)-canfor-10-sulfónico, ácido (*R*)-(-)-mandélico, ácido (*S*)-(+)-mandélico, ácido L-piroglutámico, ácido D-piroglutámico, ácido L-(+)-tartárico, ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-láctico y ácido L-(+)-láctico. Con máxima preferencia, es ácido (+)-Di-O,O'-*p*-toluoil-D-tartárico y ácido (-)-Di-O,O'-p-toluoil-L-tartárico. La sal del enantiómero se precipita de una solución o suspensión de los compuestos **B-22** en un solvente adecuado, preferentemente, ACN. La sal precipita selectivamente, es decir, un enantiómero precipita como sal del ácido quiral, mientras que el otro enantiómero es/permanece sustancialmente disuelto en las condiciones aplicadas. El enantiómero libre se puede recuperar de la sal mediante intercambio iónico. El método descrito anteriormente en la presente también se puede aplicar para el enriquecimiento de un

enantiómero en relación con el otro si no se logra la separación completa, o las etapas se pueden repetir varias veces hasta alcanzar la separación completa. Separación significa que el enantiómero/la sal se obtiene en una forma que es sustancialmente libre del otro enantiómero. Preferentemente, el ácido quiral se usa en cantidades subestoiquiométricas en relación con el enantiómero que se separa, es decir, preferentemente, en un rango de 0,5 – 1 eq. (con máxima preferencia, 1 eq.). La concentración total de racemato en la solución/suspensión antes de la separación está, preferentemente, en el rango de 50 – 150 g/l, con máxima preferencia, alrededor 100 g/l.

Los Intermediarios quirales preferidos **B-22** que se pueden separar de su enantiómero mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-22a** a **B-22f** (véase la tabla 15-7 más adelante), que incluyen sus sales.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-23** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ia)** y **(Ia*)**:



B-23

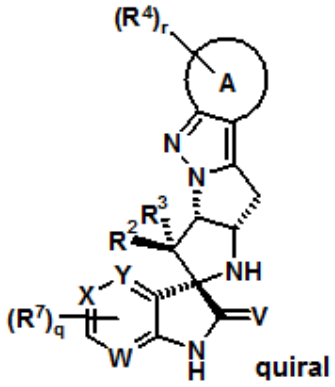
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** en **B-23** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[C0]** para $\mathbf{A/R^4/r}$, **[E0]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **B-23** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ia)** y **(Ia*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **B-23** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[C0]** a **[C15]** para $\mathbf{A/R^4/r}$, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7/q/W/X/Y}$ juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **B-23** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto

de combinación **EF**). Cada combinación **BCEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **B-23**. Los Intermediarios preferidos **B-23** se seleccionan de los Intermediarios **B-23a** a **B-23f** (véase la Tabla 15-9 más adelante), que incluyen sus sales.

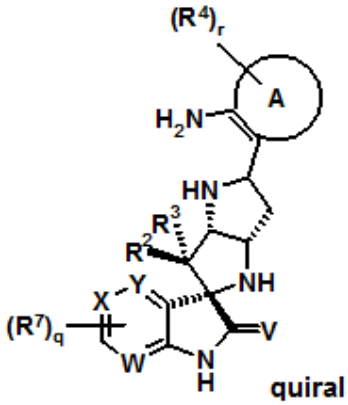
En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **B-23** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ia)** y **(Ia*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-23**



B-23 , o una sal de este,

que comprende la oxidación de un compuesto de la Fórmula **B-22**,



B-22 , o una sal de este, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de un catalizador y un agente oxidante, y **R^2**, **R^3**,**R^4**, **R^7**, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **r** y **q** se definieron anteriormente.

Formas de realización/condiciones para esta etapa:

El solvente que se debe elegir es un solvente orgánico o una mezcla de un solvente orgánico y agua. Preferentemente, el solvente orgánico se selecciona del grupo

que consiste en DCM y tolueno, o una mezcla de estos, o una mezcla del solvente orgánico con agua. Con máxima preferencia, es una mezcla de DCM y agua.

El catalizador que debe usarse puede ser un catalizador de Mo, V o W. Preferentemente, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en $(NH_4)_2MoO_4$, Na_2MoO_4, $VO(acac)_2$, $MoO_2(acac)_2$, $Na_2WO_4*2H_2O$. Con máxima preferencia, es $Na_2WO_4*2H_2O$.

Con respecto al agente oxidante, se usa preferentemente H_2O_2, en particular, H_2O_2 en agua.

La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 50°C, preferentemente, alrededor de 35°C a alrededor de 40°C.

Los Intermediarios preferidos **B-23** que se pueden sintetizar mediante este método se seleccionan de cualquiera de los Intermediarios **B-23a** a **B-23f** (véase la tabla 15-9 más adelante), que incluyen sus sales.

Las etapas de síntesis **B-20** → **B-21**, **B-21** → **B-22** y **B-22** → **B-23** también se pueden realizar con los Intermediarios racémicos **B-20**, **B-21** y **B-22**, respectivamente (si no se realiza la separación quiral de **B-20**). **B-21**, **B-22** y **B-23** racémicos y las etapas de reacción correspondientes con los intermediarios racémicos también forman parte de la invención.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-18** que comprende la **ETAPA A** como se describió anteriormente en la presente **(VARIANTE 1)**. En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-18** que comprende la **ETAPA A** y la **ETAPA B** como se describió anteriormente en la presente **(VARIANTE 2)**. En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-18** que comprende la **ETAPA A**, la **ETAPA B** y la **ETAPA C** como se describió anteriormente en la presente **(VARIANTE 3)**. Las síntesis de acuerdo con las **VARIANTES 1** a **3** son ventajosas con respecto a los enfoques alternativos que pueden considerarse y permiten un mejor rendimiento y eficacia de síntesis general, menores costos y una reducción de solventes y de desechos.

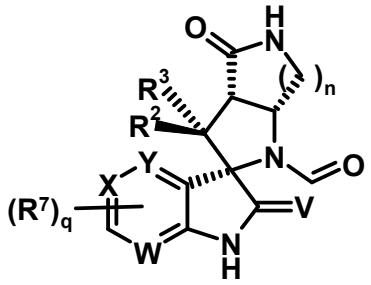
En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-20** que comprende la **ETAPA D** como se describió anteriormente en la presente **(VARIANTE 4)**. En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un intermediario de la Fórmula **B-20** que comprende la **ETAPA D** y la **ETAPA E** como se describió anteriormente en la presente **(VARIANTE 5)**. En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un

intermediario de la Fórmula **B-20** que comprende la **ETAPA A**, la **ETAPA B**, la **ETAPA C**, la **ETAPA D** y la **ETAPA E** como se describió anteriormente en la presente **(VARIANTE 6)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para sintetizar un compuesto de las Fórmulas **(Ia)** y **(Ia*)**, que comprende una variante seleccionada de las **VARIANTES 1** a **6**.

Todas las ETAPAS mencionadas anteriormente en la presente incluyen todas las formas de realización/condiciones de cómo las ETAPAS se pueden llevar a cabo como se describió anteriormente en la presente.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-12** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



A-12

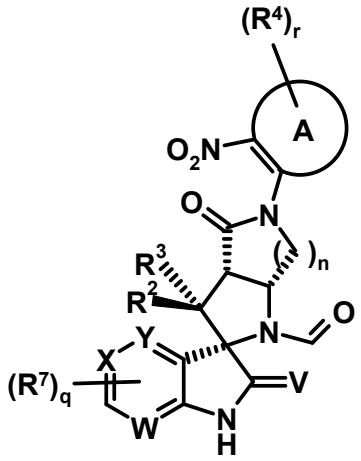
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^7}$, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n** y **q** en **A-12** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[D0]** para **n**, **[E0]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **A-12** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-12** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** y **[F1]** para **W/X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7/q/W/X/Y}$ **j**untos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-12** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-12**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-12** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos

(Ib) y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-13** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



A-13

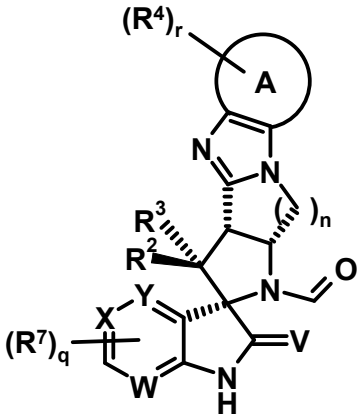
Las definiciones de los grupos $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^7}$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **q** y **r** en **A-13** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[C0]** para $\mathbf{A/R^4/r}$, **[D0]** para **n**, **[E0]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **A-13** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-13** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para $\mathbf{R^2/R^3}$, **[C0]** a **[C15]** para $\mathbf{A/R^4/r}$, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para $\mathbf{R^7/q}$, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para $\mathbf{R^7/q/W/X/Y}$ juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-13** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-13**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-13** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-14** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis

de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



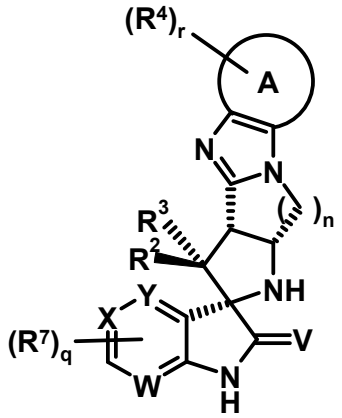
A-14

Las definiciones de los grupos R^2, R^3, R^4, R^7, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **q** y **r** en **A-15** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para R^2/R^3, **[C0]** para **A**/R^4/**r**, **[D0]** para **n**, **[E0]** para R^7/**q**, **[F0]** para **W**/**X**/**Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **A-14** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-14** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para R^2/R^3, **[C0]** a **[C15]** para **A**/R^4/**r**, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para R^7/**q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X**/**Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para R^7/**q**/**W**/**X**/**Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-14** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-14**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-14** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-15** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



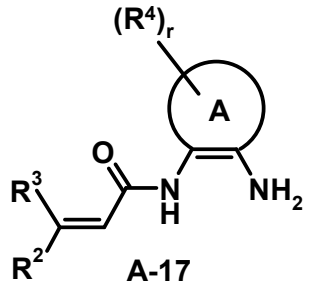
A-15

Las definiciones de los grupos **R^2**, **R^3**, **R^4**, **R^7**, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **q** y **r** en **A-15** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para **R^2/R^3**, **[C0]** para **A/R^4/r**, **[D0]** para **n**, **[E0]** para **R^7/q**, **[F0]** para **W/X/Y** y **[G0]** para **V**.

Los Intermediarios preferidos **A-15** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-15** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para **R^2/R^3**, **[C0]** a **[C15]** para **A/R^4/r**, **[D0]** a **[D3]** para **n**, **[E0]** a **[E2]** para **R^7/q**, **[F0]** y **[F1]** para **W**/**X/Y**, **[G0]** y **[G1]** para **V** y **[EF0]** y **[EF1]** para **R^7/q/W/X/Y** juntos. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCDEFG**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-15** (los aspectos **E** y **F** se pueden reemplazar por el aspecto de combinación **EF**). Cada combinación **BCDEFG** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-15**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-15** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-17** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



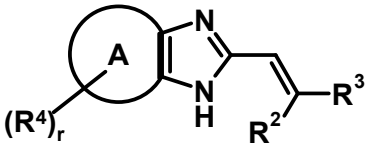
A-17

Las definiciones de los grupos **R^2**, **R^3**, **R^4**, **A** y **r** en **A-17** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para **R^2/R^3** y **[C0]** para **A/R^4/r**.

Los Intermediarios preferidos **A-17** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-17** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para **R^2/R^3** y **[C0]** a **[C15]** para **A/R^4/r**. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BC**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-17**. Cada combinación **BC** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-17**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-17** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-18** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



A-18

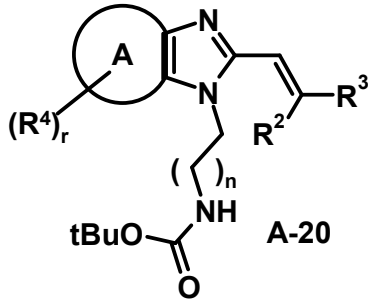
Las definiciones de los grupos **R^2**, **R^3**, **R^4**, **A** y **r** en **A-18** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para **R^2/R^3** y **[C0]** para **A/R^4/r**.

Los Intermediarios preferidos **A-18** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-18** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para **R^2/R^3** y **[C0]** a **[C15]** para **A/R^4/r**. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre

sí, según se desee, en combinaciones **BC**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-18**. Cada combinación **BC** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-18**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-18** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-20** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



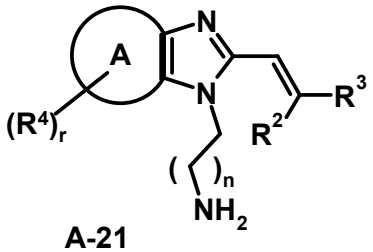
A-20

Las definiciones de los grupos R^2, R^3, R^4, **A**, **n** y **r** en **A-20** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para R^2/R^3, **[C0]** para **A**/R^4/**r** y **[D0]** para **n**.

Los Intermediarios preferidos **A-20** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-20** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para R^2/R^3, **[C0]** a **[C15]** para **A**/R^4/**r** y **[D0]** a **[D3]** para **n**. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCD**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-20**. Cada combinación **BCD** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-20**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-20** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

En otro aspecto, la invención también se refiere a intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-21** y sus sales, que se pueden usar como intermediarios clave en la síntesis de compuestos de la Fórmula **(Ib)** y **(Ib*)**:



A-21

Las definiciones de los grupos R^2, R^3, R^4, **A**, **n** y **r** en **A-21** corresponden a aquellas anteriormente indicadas para los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**, es decir, **[B0]** para R^2/R^3, **[C0]** para $A/R^4/r$ y **[D0]** para **n**.

Los Intermediarios preferidos **A-21** son aquellos que producen los compuestos preferidos **(Ib)** y **(Ib*)** de acuerdo con la invención, es decir, las formas de realización preferidas de **A-21** tienen aspectos estructurales seleccionados de **[B0]** a **[B17]** para R^2/R^3, **[C0]** a **[C15]** para $A/R^4/r$ y **[D0]** a **[D3]** para **n**. Estos aspectos estructurales se pueden permutar entre sí, según se desee, en combinaciones **BCD**, a fin de obtener Intermediarios preferidos **A-21**. Cada combinación **BCD** representa y define formas de realización individuales o subconjuntos generales de los Intermediarios **A-21**.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de intermediarios sintéticos de la Fórmula **A-21** o sus sales (y las diversas formas de realización y subgrupos según se define y/o describe en la presente) en la síntesis de los compuestos **(Ib)** y **(Ib*)**.

La presente invención también se refiere a hidratos, solvatos, polimorfos, metabolitos, derivados, isómeros y profármacos de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**.

Los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** que, por ejemplo, tienen grupos éster son profármacos potenciales, en donde el éster se escinde en condiciones fisiológicas.

La presente invención también se refiere a una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**.

La presente invención también se refiere a un cocristal, preferentemente un cocristal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**.

En un aspecto, los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** de acuerdo con la invención son en forma amorfa.

La presente invención también se refiere a una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** con bases o ácidos inorgánicos u orgánicos.

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad y/o afección en donde la inhibición de la interacción entre MDM2 y p53 conlleva un beneficio terapéutico, que incluye, entre otros, el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar como un medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección en donde la inhibición de la interacción entre MDM2 y p53 conlleva un beneficio terapéutico.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias en el cuerpo de un ser humano y de un animal.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico– para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer en el cuerpo de un ser humano o de un animal.

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata o cáncer de pulmón, en donde las células cancerosas tienen p53 funcional, preferentemente, en donde las células cancerosas son p53 de tipo silvestre.

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata o cáncer de pulmón, en donde las células cancerosas preferentemente tienen p53 funcional, con mayor preferencia, en donde las células cancerosas son p53 de tipo silvestre.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata o cáncer de pulmón, en donde las células cancerosas tienen p53 funcional, preferentemente, en donde las células cancerosas son p53 de tipo silvestre.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de próstata o cáncer de pulmón, en donde las células cancerosas preferentemente tienen p53 funcional, con mayor preferencia, en donde las células cancerosas son p53 de tipo silvestre.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección, en donde la inhibición de la interacción entre MDM2 y p53 conlleva un beneficio terapéutico que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– a

un ser humano.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– a un ser humano.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**– o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– y al menos una sustancia activa citostática y/o citotóxica.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias, en donde el compuesto se administra antes, después o junto con al menos una sustancia activa citostática y/o citotóxica.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias en donde el compuesto se administra antes, después o junto con al menos una sustancia activa citostática y/o citotóxica.

En otro aspecto, la invención se refiere una sustancia activa citostática y/o citotóxica preparada para ser administrada antes, después o junto con un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** –o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico– antes, después o junto con al menos una sustancia activa citostática y/o citotóxica.

Definiciones

Los términos que no se definen específicamente en la presente deben tener los significados que les otorgarían las personas del oficio de nivel medio, en función de la descripción y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se les aplican las convenciones que se indican a continuación:

El uso del prefijo $\mathbf{C_{x-y}}$,en donde **x** e **y** representan cada uno un número natural (**x** < **y**), indica que la estructura de la cadena o del anillo o una combinación de estructura de la cadena y del anillo en conjunto, especificada y mencionada en asociación directa, puede consistir en un máximo de **y** y un mínimo de **x** átomos de carbono.

La indicación de la cantidad de miembros en grupos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo) se refiere a la cantidad total de átomos de todos los miembros del anillo o los miembros de la cadena o el total de todos los miembros del anillo y de la cadena.

La indicación de la cantidad de átomos de carbono en grupos que consisten en una combinación de la estructura de la cadena de carbono y del anillo de carbono (por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo) se refiere a la cantidad total de átomos de carbono de todos los miembros del anillo de carbono y de la cadena de carbono. Obviamente, una estructura de anillo tiene al menos tres miembros.

En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos (por ejemplo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo), el último subgrupo mencionado es el punto de unión al radical, por ejemplo, el sustituyente aril-C_{1-6}alquilo significa un grupo arilo que se une a un grupo C_{1-6}-alquilo, y este último se une al núcleo o al grupo al que se une el sustituyente.

Alquilo indica cadenas de hidrocarburo saturado monovalente, que pueden estar presentes en forma de una cadena lineal (no ramificada) y ramificada. Si un **alquilo** se sustituye, la sustitución puede ocurrir independientemente entre sí, en mono o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno.

El término "C_{1-5} alquilo" incluye H_3C-, H_3C-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-, H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$- y H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-.

Otros ejemplos de **alquilo** son metilo (Me; -CH_3), etilo (Et; -CH_2CH_3), 1-propilo

(*n*-propilo; *n*-Pr; -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr; *iso*-propilo; -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-butilo; *n*-Bu; -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*iso*-butilo; *i*-Bu; -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*sec*-butilo; *sec*-Bu; -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*ter*-butilo; *t*-Bu; -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo; -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (*iso*-pentilo; -$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetil-1-propilo (*neo*-pentilo; -$CH_2C(CH_3)_3$), 2-metil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (*n*-hexilo; -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 2,3-dimetil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$), 2,2-dimetil-1-butilo (-$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3,3-dimetil-1-butilo (-$CH_2CH_2C(CH_3)_3$), 2-metil-1-pentilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-1-pentilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-heptilo (*n*-heptilo), 2-metil-1-hexilo, 3-metil-1-hexilo, 2,2-dimetil-1-pentilo, 2,3-dimetil-1-pentilo, 2,4-dimetil-1-pentilo, 3,3-dimetil-1-pentilo, 2,2,3-trimetil-1-butilo, 3-etil-1-pentilo, 1-octilo (*n*-octilo), 1-nonilo (*n*-nonilo); 1-decilo (*n*-decilo), etc.

Los términos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. sin definición adicional significan grupos de hidrocarburos saturados con la cantidad de átomos de carbono correspondientes, en donde todas las formas isoméricas están incluidas.

La definición anterior para **alquilo** también se aplica si **alquilo** es una parte de otro grupo (combinado) tal como C_{x-y}**alquil**amino o C_{x-y}**alquil**oxi.

El término **alquileno** también se puede derivar de **alquilo**. **Alquileno** es bivalente, a diferencia de **alquilo**, y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se produce al eliminar un átomo de hidrógeno en un **alquilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo, -CH_3 y -CH_2-,

-CH_2CH_3 y -CH_2CH_2- o >$CHCH_3$ *etc.*

El término "C_{1-4}alquileno" incluye, por ejemplo, -(CH_2)-, -(CH_2-CH_2)-, -($CH(CH_3)$)-,

-(CH_2-CH_2-CH_2)-, -($C(CH_3)_2$)-, -($CH(CH_2CH_3)$)-, -($CH(CH_3)$-CH_2)-, -(CH_2-$CH(CH_3)$)-,

-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-, -(CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$)-, -($CH(CH_3)$-CH_2-CH_2)-,

-(CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2)-, -(CH_2-$C(CH_3)_2$)-, -($C(CH_3)_2$-CH_2)-, -($CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$)-,

-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-, -(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-, -(CH($CH_2CH_2CH_3$))-, -(CH($CH(CH_3)_2$)- y -C(CH_3)(CH_2CH_3)-.

Otros ejemplos de **alquileno** son metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, hexileno, *etc.*

Los términos genéricos propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc. sin otra definición significan todas las formas isoméricas posibles con la cantidad de átomos de carbono correspondiente, es decir, propileno incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

La definición anterior para **alquileno** también se aplica si **alquileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-C_{x-y}**alquilen**amino o H_2N-C_{x-y}**alquilen**oxi.

A diferencia de **alquilo, alquenilo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen mediante un enlace doble C-C y un átomo de carbono sólo puede ser parte de un enlace doble C-C. Si en un **alquilo**, como se definió anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se eliminan formalmente, y las valencias libres están saturadas para formar un segundo enlace, se forma el **alquenilo** correspondiente.

Los ejemplos de **alquenilo** son vinilo (etenilo), prop-1-enilo, alilo (prop-2-enilo), isopropenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metilidenpropilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, 3-metil-but-1-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetil-but-3-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, 2-metiliden-3-metilbutilo, 2,3-dimetil-but-1-enilo, hexa-1,3-dienilo, hexa-1,4-dienilo, penta-1,4-dienilo, penta-1,3-dienilo, buta-1,3-dienilo, 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno, etc.

Los términos genéricos propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc. sin otra definición significan todas las formas isoméricas posibles con el número de átomos de carbono correspondiente, es decir, propileno incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo, butenilo incluye but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, etc.

Alquenilo puede estar presente opcionalmente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* respecto de los enlaces dobles.

La definición anterior para **alquenilo** también se aplica cuando **alquenilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en C_{x-y}**alquenil**amino o C_{x-y}**alquenil**oxi.

A diferencia de **alquileno**, **alquenileno** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen mediante un enlace doble C-C y un átomo de carbono sólo puede ser parte de un enlace doble C-C. Si en un **alquileno** como se definió anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se eliminan formalmente, y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el **alquenileno** correspondiente.

Los ejemplos de **alquenileno** incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno, hexenileno, etc.

Los términos genéricos propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, etc. sin definición adicional significan todas las formas isoméricas posibles con el número de átomos de carbono correspondiente, es decir, propenileno incluye 1-metiletenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno y 1,2-dimetiletenileno.

Alquenileno puede estar presente opcionalmente en la orientación *cis* o *trans* o E o Z respecto de los enlaces dobles.

La definición anterior para **alquenileno** también se aplica cuando **alquenileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, HO-C_{x-y}**alquenilen**amino o H_2N-C_{x-y}**alquenilen**oxi.

A diferencia de **alquilo**, **alquinilo** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen mediante un enlace triple de C-C. Si en un **alquilo** como se definió anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno, en cada caso, en átomos de carbono adyacentes, se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se forma el **alquinilo** correspondiente.

Los ejemplos de **alquinilo** son etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, 3-metil-but-1-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-ynyl, etc.

Los términos genéricos propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc., sin otra definición significa que todas las formas isoméricas posibles con la cantidad de átomos de carbono correspondiente, es decir, propinilo

incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo, butinilo incluye but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-1-inilo,1-metil-prop-2-inilo, *etc.*

Si una cadena de hidrocarburos tiene al menos un enlace doble y también al menos un enlace triple, por definición pertenece al subgrupo **alquinilo**.

La definición anterior para **alquinilo** también se aplica si **alquinilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, C_{x-y}**alquinil**amino o C_{x-y}**alquinil**oxi.

A diferencia de **alquileno**, **alquinileno** consiste en al menos dos átomos de carbono, en donde al menos dos átomos de carbono adyacentes se unen mediante un enlace triple de C-C. Si en un **alquileno** como se definió anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno, en cada caso, en átomos de carbono adyacentes, se eliminan formalmente y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se forma el **alquinileno** correspondiente.

Los ejemplos de **alquinileno** son etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno o hexinileno, etc.

Los términos genéricos propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, etc. sin otra definición significan todas las formas isoméricas posibles con el número de átomos de carbono correspondiente, es decir, propinileno incluye 1-metiletinileno, y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 2-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno y 1,2-dimetiletinileno.

La definición anterior para **alquinileno** también se aplica si **alquinileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-C_{x-y}**alquinilen**amino o H_2N-C_{x-y}**alquinilen**oxi.

Por **heteroátomos** se entiende átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) se deriva del **alquilo (alquenilo, alquinilo)** previamente definido al reemplazar uno o más átomos de hidrógeno de la cadena de hidrocarburos, independientemente entre sí, por átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes. Si un **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)** se sustituye adicionalmente, las sustituciones pueden ocurrir independientemente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno.

Los ejemplos de **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)** son $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,

$-CF_2CF_3$, $-CHFCF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$,

-CCl=CH_2, -CBr=CH_2, -C≡C-CF_3, -CHFCH_2CH_3, -CHFCH_2CF_3 *etc.*

Del **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)** previamente definido también se derivan los términos **haloalquileno (haloalquenileno, haloalquinileno)**. **Haloalquileno (haloalquenileno, haloalquinileno)**, a diferencia de **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)**, es bivalente y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se forma al eliminar un átomo de hidrógeno de un **haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo)**.

Los grupos correspondientes son, por ejemplo, -CH_2F y -CHF-, -CHFCH_2F y -CHFCHF- o >CFCH_2F, *etc.*

Las definiciones anteriores también se aplican si los grupos que contienen halógeno correspondientes son parte de otro grupo (combinado).

Halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Cicloalquilo está formado por los subgrupos de **anillos de hidrocarburo monocíclicos**, **anillos de hidrocarburo bicíclicos y anillos de hidrocarburo espiro.** Los sistemas son saturados. En los anillos de hidrocarburo bicíclicos dos anillos se unen de modo que tengan al menos dos átomos de carbono unidos. En los anillos de hidrocarburo espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos.

Si se sustituye un **cicloalquilo**, las sustituciones pueden ocurrir de manera independiente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones, en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno. **Cicloalquilo** en sí mismo puede estar unido como un sustituyente de la molécula mediante cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

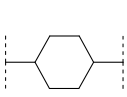
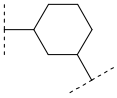
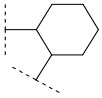
Algunos ejemplos de **cicloalquilo** son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo (octahidroindenilo), biciclo[4.4.0]decilo (decahidronaftilo), biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[4.1.0]heptilo (norcaranilo), biciclo-[3.1.1]heptilo (pinanilo), espiro[2.5]octilo, espiro[3.3]heptilo, etc.

La definición anterior para **cicloalquilo** también se aplica si **cicloalquilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en C_{x-y}**cicloalquil**amino, C_{x-y}**cicloalquil**oxi o C_{x-y}**cicloalquil**alquilo.

Si la valencia libre de un **cicloalquilo** es saturada, entonces se obtiene un **grupo alicíclico**.

Así, el término **cicloalquileno** se puede derivar del **cicloalquilo** anteriormente definido. **Cicloalquileno,** a diferencia de **cicloalquilo**, es bivalente y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un

átomo de hidrógeno de un **cicloalquilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

ciclohexilo y  o  o  (ciclohexileno).

La definición anterior para **cicloalquileno** también se aplica si **cicloalquileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-C_{x-y}**cicloalquilen**amino o H_2N-C_{x-y}**cicloalquilen**oxi.

Cicloalquenilo también está formado por los subgrupos **anillos de hidrocarburo monocíclicos, anillos de hidrocarburo bicíclicos** y **anillos de hidrocarburo espiro**. Sin embargo, los sistemas son insaturados, es decir, existe al menos un enlace doble C-C, pero ningún sistema aromático. Si en un **cicloalquilo**, como se definió anteriormente, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono cíclicos adyacentes se eliminan formalmente, y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el **cicloalquenilo** correspondiente.

Si se sustituye un **cicloalquenilo**, las sustituciones pueden ocurrir de manera independiente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones, en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno. **Cicloalquenilo** en sí mismo puede estar unido como un sustituyente de la molécula mediante cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

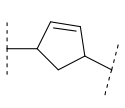
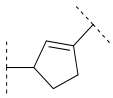
Los ejemplos de **cicloalquenilo** son cicloprop-1-enilo, cicloprop-2-enilo, ciclobut-1-enilo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo, ciclobuta-1,3-dienilo, ciclopenta-1,4-dienilo, ciclopenta-1,3-dienilo, ciclopenta-2,4-dienilo, ciclohexa-1,3-dienilo, ciclohexa-1,5-dienilo, ciclohexa-2,4-dienilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclohexa-2,5-dienilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo), biciclo[2.2.1]hept-2-enilo (norbornenilo), espiro[4,5]dec-2-enilo, etc.

La definición anterior para **cicloalquenilo** también se aplica cuando **cicloalquenilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en C_{x-y}**cicloalquenil**amino, C_{x-y}**cicloalquenil**oxi o C_{x-y}**cicloalquenil**alquilo.

Si la valencia libre de un **cicloalquenilo** es saturada, entonces se obtiene un **grupo alicíclico insaturado**.

Así, el término **cicloalquenileno** se puede derivar del **cicloalquenilo** anteriormente definido. **Cicloalquenileno,** a diferencia de **cicloalquenilo**, es bivalente y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se obtiene

al eliminar un átomo de hidrógeno de un **cicloalquenilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

ciclopentenilo y  o  o  o  (ciclopentenileno) etc.

La definición anterior para **cicloalquenileno** también se aplica si **cicloalquenileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-C_{x-y}**cicloalquenilen**amino o H_2N-C_{x-y}**cicloalquenilen**oxi.

Arilo indica carbociclos mono-, bi- o tricíclicos con al menos un carbociclo aromático. Preferentemente, indica un grupo monocíclico con 6 átomos de carbono (fenilo) o un grupo bicíclico con 9 o 10 átomos de carbono (dos anillos de 6 miembros o un anillo de 6 miembros con un anillo de 5 miembros), en donde el segundo anillo también puede ser aromático o, sin embargo, también puede ser parcialmente saturado.

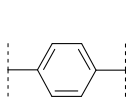
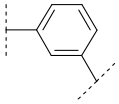
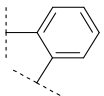
Si se sustituye un **arilo**, las sustituciones pueden ocurrir de manera independiente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones, en cada caso, en todos los átomos de carbono que tienen hidrógeno. **Arilo** en sí mismo puede estar unido como un sustituyente de la molécula mediante cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

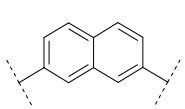
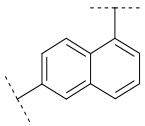
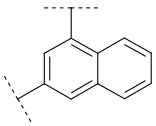
Algunos ejemplos de **arilo** son fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), indenilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo (1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tetralinilo), dihidronaftilo (1,2- dihidronaftilo), fluorenilo, etc.

La definición anterior de **arilo** también se aplica si **arilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en **aril**amino, **aril**oxi o **aril**alquilo.

Si la valencia libre de un **arilo** es saturada, entonces se obtiene un **grupo aromático**.

El término **arileno** también se puede derivar del **arilo** anteriormente definido. **Arileno**, a diferencia de **arilo**, es bivalente y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se forma al eliminar un átomo de hidrógeno de un **arilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

fenilo y  o  o  (*o*, *m*, *p*-fenileno),

naftilo y  o  o  *etc.*

La definición anterior para **arileno** también se aplica si **arileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-**arilen**amino o H_2N-**arilen**oxi.

Heterociclilo indica sistemas de anillos, que se derivan del **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y **arilo** anteriormente definidos al reemplazar uno o más de los grupos -CH_2- independientemente entre sí en los anillos de hidrocarburo por los grupos -O-, -S- o
-NH- o al reemplazar uno o más de los grupos =CH- por el grupo =N-, en donde un total máximo de 5 heteroátomos pueden estar presentes, al menos 1 átomo de carbono debe estar presente entre 2 átomos de oxígeno y entre 2 átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el anillo como un todo debe tener estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar presentes opcionalmente en todas las etapas de oxidación posibles (azufre → sulfóxido -SO, sulfona -SO_2-; nitrógeno → N-óxido). En un **heterociclilo** no hay anillos heteroaromáticos, es decir, ningún heteroátomo es parte de un sistema aromático.

Uno de los resultados directos de la derivación de **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y **arilo** es que el heterociclilo está formado por los subgrupos **heteroanillos monocíclicos**, **heteroanillos bicíclicos**, **heteroanillos tricíclicos** y **heteroanillos espiro**, que pueden estar presentes en forma saturada o insaturada.

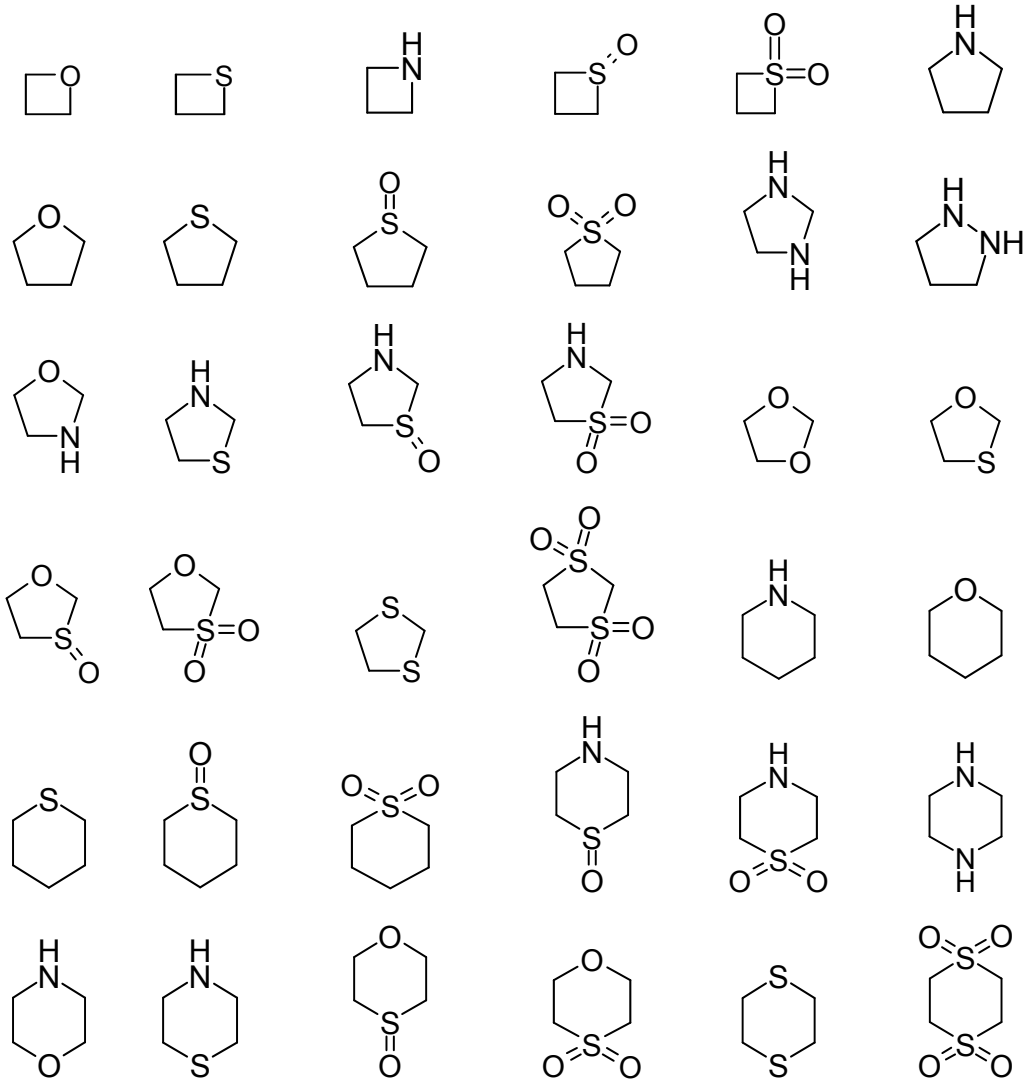
Por insaturado se entiende que existe al menos un enlace doble en el sistema de anillos específico, pero no se forma ningún sistema heteroaromático. En los heteroanillos bicíclicos, dos anillos se unen de modo que tengan al menos dos (hetero)átomos en común. En los heteroanillos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos.

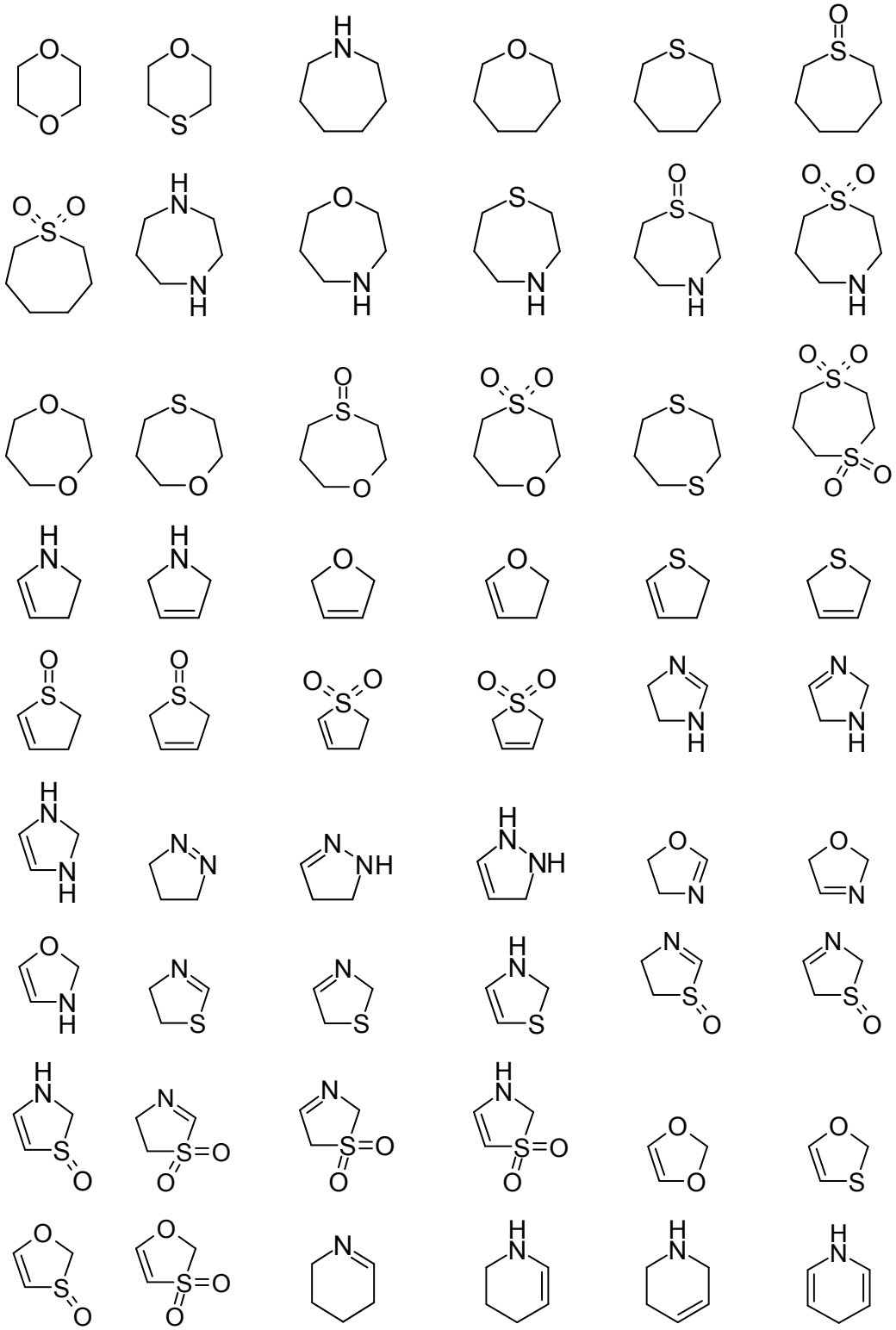
Si se sustituye un **heterociclilo**, las sustituciones pueden ocurrir de manera independiente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones, en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que tienen hidrógeno. **Heterociclilo** en sí mismo puede estar unido como un sustituyente de la molécula mediante cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

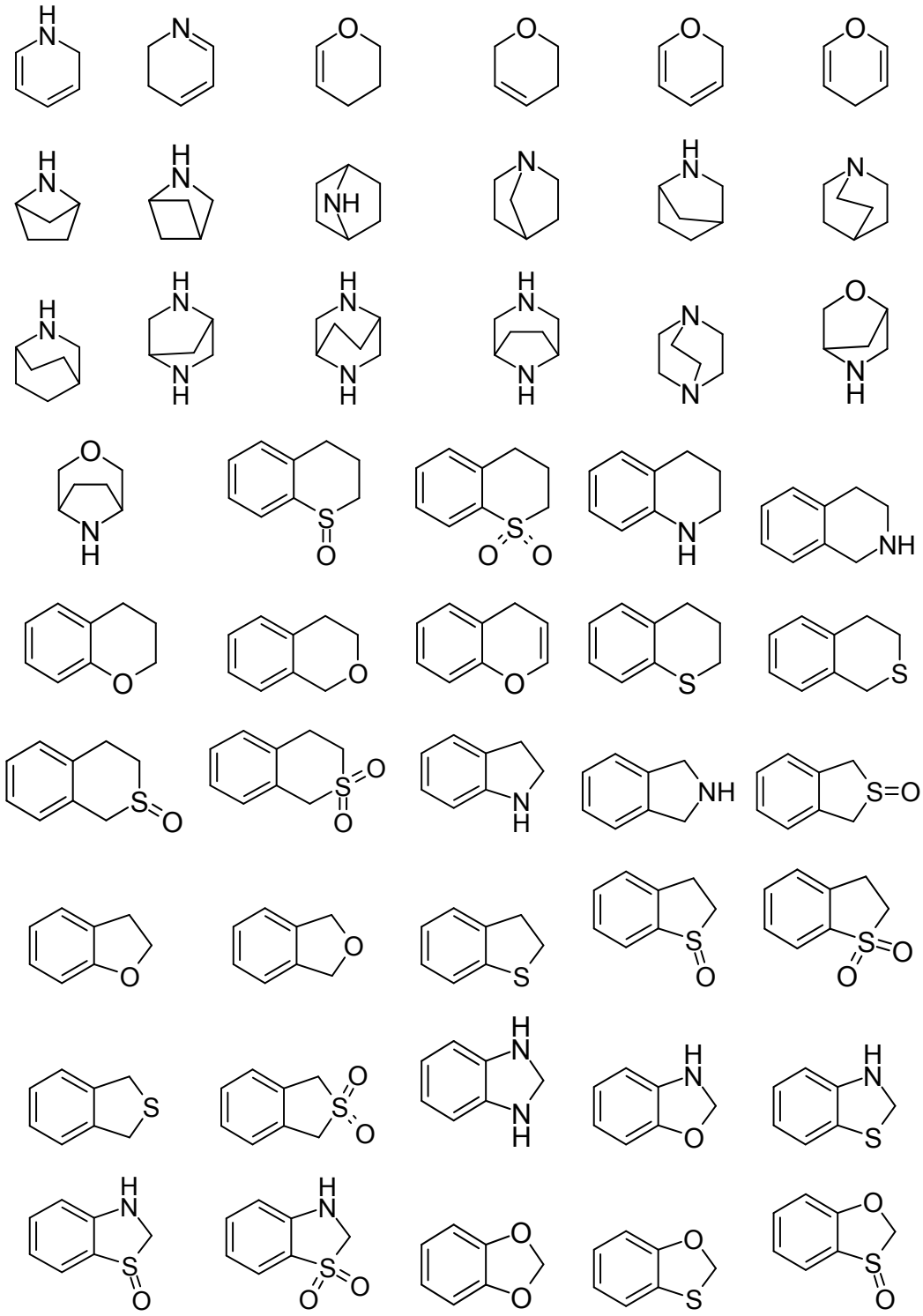
Los ejemplos de **heterociclilo** son tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, tiomorfolinil-*S*-oxido, tiomorfolinil-*S,S*-dioxido, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,4]-oxazepanilo, tetrahidrotienilo, homotiomorfolinil-*S,S*-dioxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo,

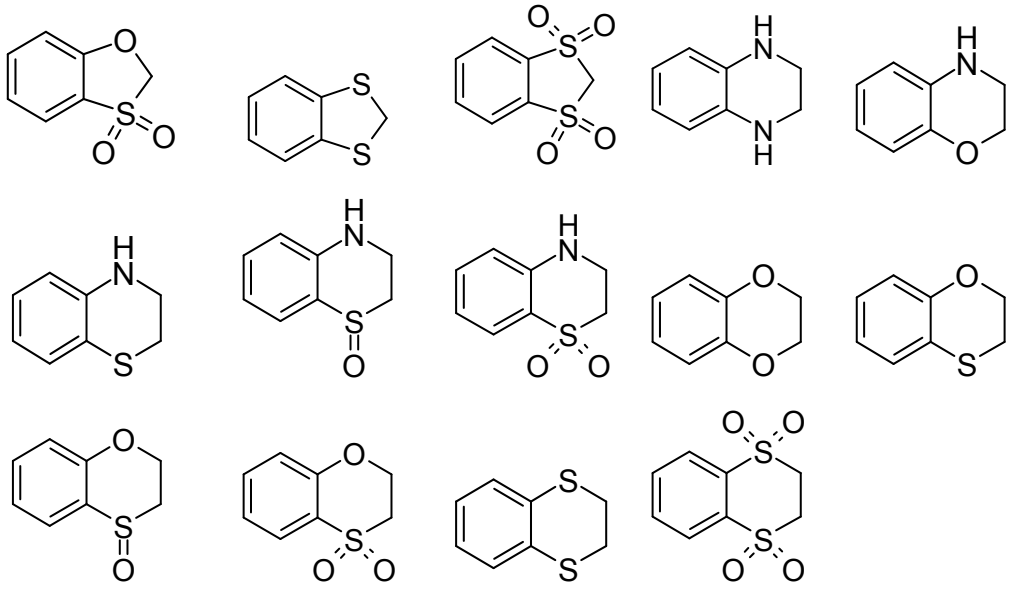
dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidro-pirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil-*S*-oxido, tetrahidrotienil-*S,S*-dioxido, homotiomorfolinil-*S*-oxido, 2,3-dihidroazet, 2*H*-pirrolilo, 4*H*-piranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 8-aza-biciclo[5.1.0]octilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonilo, 2,6-diaza-biciclo[3.2.2]nonilo, 1,4-dioxa-spiro[4.5]decilo, 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]decilo, 2,6-diaza-spiro[3.3]heptilo, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonilo, 2,6-diaza-spiro[3.4]octilo, 3,9-diaza-spiro[5.5]undecilo, 2.8-diaza-spiro[4,5]decilo, etc.

Otros ejemplos son las estructuras ilustradas más abajo, que se pueden unir a través de cada átomo que tiene carbono (intercambiado por hidrógeno):









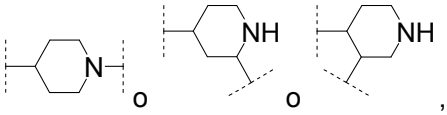
Preferentemente, los heterociclilos son monociclos de 4 a 8 miembros y tienen uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

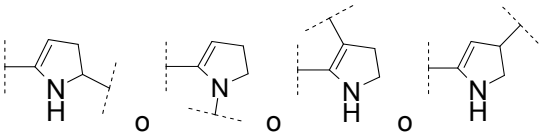
Los heterociclilos preferidos son: piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo.

La definición anterior de **heterociclilo** también se aplica si **heterociclilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en **heterociclil**amino, **heterociclil**oxi o **heterociclil**alquilo.

Si la valencia libre de un **heterociclilo** es saturada, entonces se obtiene un **grupo heterocíclico**.

El término **heterociclileno** también se puede derivar del **heterociclilo** anteriormente definido. **Heterociclileno**, a diferencia de **heterociclilo**, es bivalente y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno de un **heterociclilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

piperidinilo y  ,

2,3-dihidro-1*H*-pirrolilo y  *, etc.*

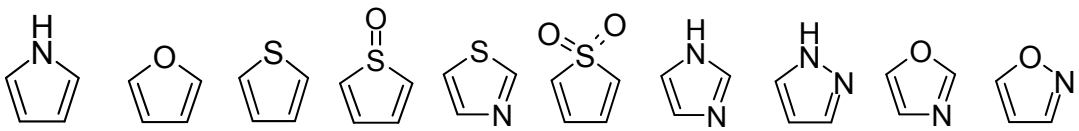
La definición anterior de **heterociclileno** también se aplica si **heterociclileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-**heterociclilen**amino o H_2N-**heterociclilen**oxi.

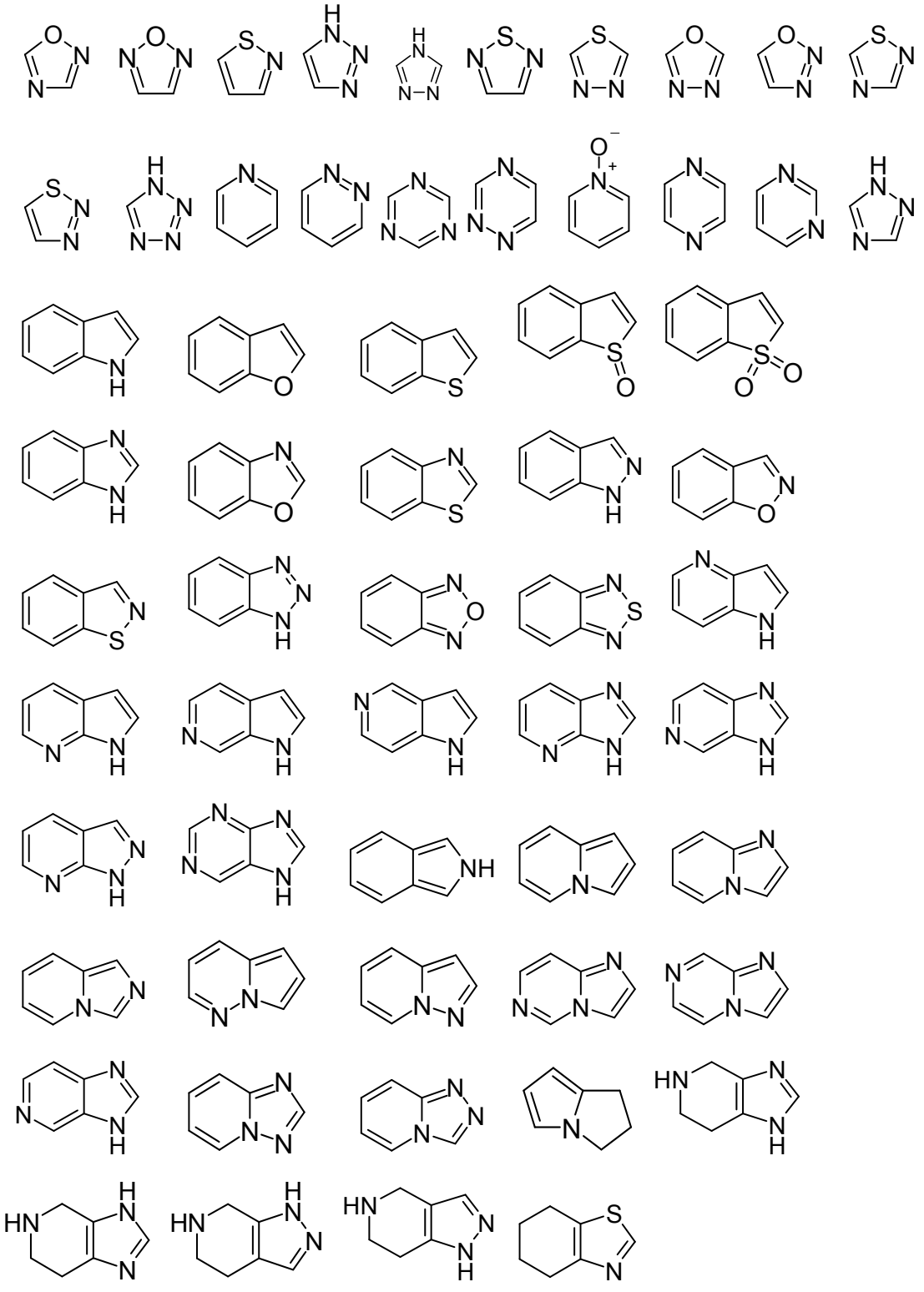
Heteroarilo indica anillos heteroaromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo heteroaromático, que en comparación con el **arilo** o **cicloalquilo (cicloalquenilo)** correspondiente contienen, en lugar de uno o más átomos de carbono, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el grupo resultante debe ser químicamente estable. El prerrequisito para la presencia de **heteroarilo** es un heteroátomo y un sistema heteroaromático.

Si se sustituye un **heteroarilo**, las sustituciones pueden ocurrir de manera independiente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones, en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que tienen hidrógeno. **Heteroarilo** en sí mismo puede estar unido como un sustituyente de la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos, tanto carbono como nitrógeno.

Los ejemplos de **heteroarilo** son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piridil-*N*-oxido, pirrolil-*N*-oxido, pirimidinil-*N*-oxido, piridazinil-*N*-oxido, pirazinil-*N*-oxido, imidazolil-*N*-oxido, isoxazolil-*N*-oxido, oxazolil-*N*-oxido, tiazolil-*N*-oxido, oxadiazolil-*N*-oxido, tiadiazolil-*N*-oxido, triazolil-*N*-oxido, tetrazolil-*N*-oxido, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, indolizinilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, pirimidopiridilo, purinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, quinolinil-*N*-oxido, indolil-*N*-oxido, isoquinolil-*N*-oxido, quinazolinil-*N*-oxido, quinoxalinil-*N*-oxido, ftalazinil-*N*-oxido, indolizinil-*N*-oxido, indazolil-*N*-oxido, benzotiazolil-*N*-oxido, benzimidazolil-*N*-oxide, etc.

Otros ejemplos son las estructuras ilustradas más abajo, que se pueden unir a través de cada átomo que tiene carbono (intercambiado por hidrógeno):





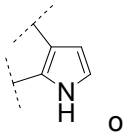
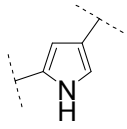
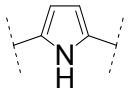
Preferentemente, los heteroarilos son monocíclicos de 5 a 6 miembros o

bicíclicos de 9 a 10 miembros, cada uno con 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

La definición anterior de **heteroarilo** también se aplica si **heteroarilo** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en **heteroaril**amino, **heteroaril**oxi o **heteroaril**alquilo.

Si la valencia libre de un **heteroarilo** es saturada, se obtiene un **grupo heteroaromático**.

El término **heteroarileno** se puede derivar del **heteroarilo** anteriormente definido. **Heteroarileno**, a diferencia de **heteroarilo**, es bivalente y requiere dos componentes de fijación. Formalmente, la segunda valencia se obtiene al eliminar un átomo de hidrógeno de un **heteroarilo**. Los grupos correspondientes son, por ejemplo:

pirrolilo y  o  o  o  *etc*.

La definición anterior de **heteroarileno** también se aplica si **heteroarileno** es parte de otro grupo (combinado), por ejemplo, en HO-**heteroarilen**amino o H_2N-**heteroarilen**oxi.

Por **sustituido** se entiende que un átomo de hidrógeno que está unido directamente al átomo en consideración, se reemplaza por otro átomo u otro grupo de átomos (**sustituyente**). Según las condiciones de inicio, (cantidad de átomos de hidrógeno) la mono- o polisustitución puede ocurrir en un átomo. La sustitución con un sustituyente particular solo es posible si las valencias permitidas de un sustituyente y del átomo que se sustituye se corresponden entre sí, y la sustitución provoca un compuesto estable (es decir, a un compuesto que no se convierte espontáneamente, por ejemplo, mediante reorganización, ciclización o eliminación).

Los sustituyentes bivalentes, tales como =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, $=N_2$ o similares, sólo pueden ser sustituyentes en átomos de carbono, en donde el sustituyente bivalente =O también puede ser un sustituyente en el azufre. Generalmente, la sustitución puede realizarse mediante un sustituyente bivalente solo en sistemas de anillos, y requiere el reemplazo por dos átomos de hidrógeno geminales, es decir, átomos de hidrógeno que están unidos en el mismo átomo de carbono que se satura antes de la sustitución. La sustitución por un sustituyente bivalente es, por lo tanto, solo posible en el grupo $-CH_2-$ o átomos de azufre (=O únicamente) de un sistema de anillos.

Estereoquímica/solvatos/hidratos: A menos que se indique específicamente,

en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químicos determinados abarcan tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos de estos, así como las mezclas, en diferentes proporciones, de cada uno de los enantiómeros, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen esos isómeros y enantiómeros, así como las sales, las que incluyen sales de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y solvatos de aquellos, tales como hidratos, que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Sales: La frase "**aceptable desde el punto de vista farmacéutico**" se usa en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, según el criterio médico aceptable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, la expresión "**sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico**" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto de origen se modifica obteniendo ácidos o sales básicas de aquel. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; sales álcali u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares.

Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amoníaco, L-arginina, betaína, bentamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2´-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-(dimetilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, *N*-etil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, lisina (L-lisina), prolina (L-prolina), hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidona, hidróxido de sodio, trietanolamina (2,2´,2´´-nitrilotris(etanol), trometamina, hidróxido de zinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico (L), ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-camfórico, ácido (+)-camfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico (ácido cáprico), ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido etilendiamintetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico,

ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico,ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico (ácido capróico),ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico (ácido caprílico), ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido undecilénico.

Las sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencensulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, Ca-edetatos/edetatos, camsilatos, carbonatos, canforsulfonato, cloruros/clorhidratos, cloroteofilinato, citratos, edisilatos, etandisulfonatos, estolatos esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glucuronato, glutamatos, glucolatos, glucolilarsnilatos, hexilresorcinatos, hipurato, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isetionatos, isotionatos, lactatos, lactobionatos, laurilsulfatos, malatos, maleatos, mandelatos, metansulfonatos, mesilatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, naftoato, napsilatos, nitratos, octadecanoatos, oleatos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, sulfosalicilatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluensulfonatos, trietilyoduros, trifluoroacetatos, amonio, benzatinas, cloroprocaínas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas.

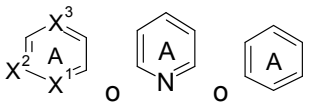
Otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden formar con cationes de metales, como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar la forma ácida o básica libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o del ácido adecuados en agua o en un diluyente orgánico, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo o una mezcla de estos.

Las sales de otros ácidos que no se mencionaron anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

La presente invención también incluye los cocristales de cualquier compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, aquellas formas cristalinas compuestas de al menos dos componentes (en donde uno es el compuesto de acuerdo con la invención, y el otro es el formador de cocristal) que forman una forma cristalina única sin transferencia de protones de un componente al otro, a diferencia de las sales cristalinas. Los formadores de cocristal potenciales son los ácidos y las bases mencionados anteriormente para sales/ formadores de sales.

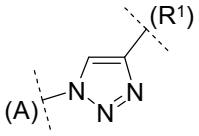
En una representación, tal como



o o

la letra A tiene la función de una designación del anillo para facilitar, por ejemplo, la indicación de la unión del anillo en cuestión con otros anillos.

Para los grupos bivalentes en los cuales es esencial determinar a cuáles grupos adyacentes se unen y con qué valencia, los componentes de fijación correspondientes se indican entre paréntesis, cuando es necesario para fines de aclaración, como sucede en las siguientes representaciones:



o (R^2) -C(O)NH- o (R^2) -NHC(O)-;

Los grupos o los sustituyentes se seleccionan frecuentemente entre una cantidad de grupos/ sustituyentes alternativos con una designación de grupo correspondiente (por ejemplo, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^b}$, etc). Si este grupo se usa en forma repetida para definir un compuesto de acuerdo con la invención en partes diferentes de la molécula, se destaca que los diferentes usos deben ser considerados como totalmente independiente entre sí.

A los fines de esta invención, **cantidad terapéuticamente eficaz** significa una cantidad de sustancia que es capaz de obviar síntomas de enfermedad o de prevenir o aliviar estos síntomas, o que prolonga la supervivencia de un paciente tratado.

La expresión **"alrededor de"**, cuando se usa para especificar una temperatura o un rango de temperatura, generalmente significa la temperatura indicada ± 5 °C, cuando se usa para especificar una presión o un rango de presión, la presión indicada

± 0,5 bar. En todos los demás casos, “alrededor de” incluye el rango ±5 % alrededor del valor específico indicado.

Lista de abreviaturas

Ac	acetilo
acac	acetilacetonato
AcCN	acetonitrilo
ac.	acuático, acuoso
ATP	trifosfato de adenosina
Bn	bencilo
Boc	ter-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
C	concentración
d	día(s)
dba	dibencilidenacetona
TLC	cromatografía de capa delgada
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
Davephos	2-dimetilamino-2'-diciclohexilaminofosfinobifenilo
DBA	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DEAD	dietil azodicarboxilato
DIPA	*N*,*N*-diisopropilamina
DIPEA	*N*-etil-*N*,*N*-diisopropilamina (base de Hünig)
DMAP	4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforilazida
dppf	1.1´-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
EGTA	ácido etilenglicoltetracético
eq	equivalente(s)
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo

Et_2O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
IBX	ácido 2-iodoxi benzoico
i	iso
conc.	concentrado
LC	cromatografía de líquidos
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
sln.	solución*
MCH	metil ciclohexano
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minutos
MPLC	cromatografía de líquidos de media presión
MS	espectrometría de masas
MTBE	metil *ter*-butiléter
NBS	*N*-bromo-succinimida
NIS	*N*-iodo-succinimida
NMM	*N*-metilmorfolina
NMP	*N*-metilpirrolidona
NP	fase normal
n.a.	no disponible
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
Ph	fenilo
Pr	propilo
Py	piridina
rac	racémico.
red.	reducción
Rf (R_f)	factor de retención
RP	fase inversa

Rt	temperatura ambiente
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
S_N	sustitución nucleofílica
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	ter-butildimetilsililo
TBME	ter-butilmetiléter
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
tBu	ter-butilo
TEA	trietilamina
temp.	temperatura
ter	Terciario
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
$t_{Ret.}$	tiempo de retención (HPLC)
TRIS	tris(hidroximetil)-aminometano
TsOH	ácido p-toluensulfónico
UV	ultravioleta

Las funciones y ventajas de la presente invención serán evidentes en los siguientes ejemplos detallados, que ilustran los principios de la invención, a modo de ejemplo, sin limitar su alcance:

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

General

Salvo indicación en contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en equipos disponibles en el comercio mediante métodos comúnmente usados en laboratorios químicos. Los materiales de inicio que son sensibles al aire y/o a la humedad se almacenan en gas protector, y las reacciones y los manejos correspondientes de aquellos se realizan en gas protector (nitrógeno o argón).

Los compuestos de acuerdo con la invención se denominan de acuerdo con las reglas CAS usando el software Autonom (Beilstein). Si un compuesto se representa mediante una fórmula estructural y también por su nomenclatura, en el caso de que hubiera diferencias, la fórmula estructural prevalecerá.

Las **reacciones de microondas** se llevan a cabo en un iniciador/reactor fabricado por Biotage o en un Explorer fabricado por CEM o en Synthos 3000 o Monowave 3000 fabricado por Anton Paar en recipientes sellados (preferentemente 2,5 o 20 ml), preferentemente con agitación.

Cromatografía

La cromatografía de capa delgada se realiza en placas de TLC de gel de sílice 60 listas para usar sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) fabricado por Merck.

La **cromatografía preparativa de alta presión (RP HPLC)** de los compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se realiza en sistemas Agilent o Gilson con columnas fabricadas por Waters (nombres: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 µm, 50 x 150 mm o SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 µm, 30 x 50 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 µm, 50 x 150 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 µm, 30 x 150 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 µm, 30 x 50 mm) y YMC (nombres: Actus-Triart Prep C18, 5 µm, 30 x 50 mm).

Se usan gradientes diferentes de H_2O/acetonitrilo para eluir los compuestos, mientras que para los sistemas Agilent, se agrega 5 % de modificador ácido (20 ml de HCOOH a 1 l de H_2O/acetonitrilo (1/1)) en agua (condiciones ácidas). Para los sistemas Gilson el agua se agrega a 0,1 % de HCOOH.

Para la cromatografía en condiciones básicas para los sistemas Agilent, también se usaron gradientes de H_2O/acetonitrilo, y el agua se hizo alcalina mediante la adición de 5 % de modificador básico (50 g de NH_4HCO_3 + 50 ml de NH_3 (25 % en H_2O) a 1 l con H_2O). Para los sistemas Gilson, el agua se hace alcalina como se describe a continuación: Se rellenaron 5 ml de solución de NH_4HCO_3 (158 g en 1 l H_2O) y 2 ml de NH_3 (28 % en H_2O) a 1 l con H_2O.

La **cromatografía de fluido supercrítico (SFC)** de los intermediarios y compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se realizó en un sistema JASCO SFC con las siguientes columnas: Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak AD (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak AS (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak IC (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralpak IA (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 µm), Chiralcel OD (250 x 20 mm, 5 µm), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 mm, 5 µm).

La **HPLC analítica (control de reacción)** de los intermediarios y compuestos finales se realiza usando columnas fabricadas por Waters (nombres: XBridge™ C18, 2.5 µm, 2,1 x 20 mm o XBridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm o Aquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50mm) e YMC (nombres: Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm) y Phenomenex

(nombres: Luna C18, 5,0 µm, 2,0 x 30 mm). El equipo analítico también está equipado, en cada caso, con un detector de masa.

HPLC-espectroscopía de masa/espectrometría UV

Los tiempos de retención/MS-ESI$^+$ para caracterizar los compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención se producen mediante un aparato de HPLC-MS (cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de masa). A los compuestos que se eluyen en el pico de inyección se les asigna el tiempo de retención $t_{Ret.}$ = 0,00.

Métodos de HPLC:

Método A

HPLC	Agilent serie 1100	
MS	Agilent LC/MSD SL	
columna	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 20 mm, Part. N.° 186003201	
solvente	**A**: 20 mM de NH_4HCO_3/NH_3 pH 9	
	B: acetonitrilo (grado de HPLC)	
detección	**MS**: positivo y negativo	
	rango de masa: 120 – 900 m/z	
	fragmentador: 120	
	aumento de EMV: 1	
	umbral: 150	
	Paso de progresión: 0,2	
	UV: 315 nm	
	ancho de banda: 170 nm	
	referencia: no	
	rango: 230 - 400 nm	
	etapa de rango: 1,00 nm	
	ancho de pico: < 0,01 min	
	ranura: 1 nm	
inyección	5 µl	
flujo	1,00 ml/min	
temperatura de columna	60 °C	
gradiente	0,00 min	10 % de B
	0,00 – 1,50 min	10 % → 95 % de B
	1,50 – 2,00 min	95 % de B

2,00 – 2,10 min 95 % → 10 % de B

Método B

HPLC Agilent serie 1200

MS LC/MS cuadrupolo Agilent 6130

Columna Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm

solvente A: 20 mM de NH_4HCO_3/NH_3 en agua; pH 9,3

B: acetonitrilo (grado de HPLC)

detección **MS:**

polaridad: positivo

ionizador: MM-ES+APCI

rango de masa: 150 – 750 m/z

valores del fragmentador:

masa	fragmentador
150	70
750	110

aumento de EMV: 1,00

umbral: 150

Paso de progresión: 0,2

UV:

254 nm: sin referencia

214 nm: sin referencia

rango: 190 – 400 nm

etapa de rango: 2,00 nm

umbral: 1,00 mAU

ancho de pico: 0,0025 min (0,05 s)

ranura: 4 nm

inyección 0,5 µl

flujo 1,400 ml/min

temperatura de columna 45 °C

gradiente 0,00 – 1,00 min 15 % -> 95 % de B

1,00 – 1,30 min 95 % de B

Método C

HPLC Agilent serie 1200

MS LC/MS cuadrupolo Agilent 6130

columna YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm

solvente A: agua + 0,1 % de HCOOH

B: acetonitrilo + 0,1 % de HCOOH (grado de HPLC)

detección **MS:**

polaridad: positivo

rango de masa: 150 – 750 m/z

valores del fragmentador:

masa	fragmentador
150	70
750	110

aumento de EMV: 1,00

umbral: 150

Paso de progresión: 0,20

UV:

254 nm: sin referencia

214 nm: sin referencia

rango: 190 – 400 nm

etapa de rango: 4,00 nm

umbral: 1,00 mAU

ancho de pico: 0,005 min (0,1 s)

ranura: 4 nm

inyección 0,5 µl

flujo 1,400 ml/min

temperatura de columna 45 °C

gradiente 0,00 – 1,00 min 15 % → 100 % de B

1,00 – 1,13 min 100 % de B

<u>Método D</u>

HPLC Agilent serie 1200

MS LC/MS cuadrupolo Agilent 6130

Columna Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm

solvente A: 20 mM de NH_4HCO_3/NH_3 en agua; pH 9,3

B: acetonitrilo (grado de HPLC)

detección **MS:**

polaridad: positivo + negativo

ionización: MM-ES

rango de masa: 150 – 750 m/z

valores del fragmentador:

masa	fragmentador
150	70
750	110

aumento de EMV: 1,00

umbral: 150

Paso de progresión: 0,2

UV:

254 nm: sin referencia

214 nm: sin referencia

rango: 190 – 400 nm

etapa de rango: 2,00 nm

umbral: 1,00 mAU

ancho de pico: 0,0025 min (0,05 s)

ranura: 4 nm

inyección 0,5 µl

flujo 1,400 ml/min

temperatura de columna 45 °C

gradiente 0,00 – 1,00 min 15 % → 95 % de B

1,00 – 1,30 min 95 % de B

Método E

HPLC Agilent serie 1200

MS LC/MS cuadrupolo Agilent 6130

columna Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm Columna XP; Part. N.° 186006028

solvente A: 20 mM de NH_4HCO_3/NH_3 en agua; pH 9,3

B: acetonitrilo (grado de HPLC)

detección **MS:**

polaridad: positivo + negativo

ionizador: API-ES

rango de masa: 150 – 750 m/z

valores del fragmentador:

masa	fragmentador
150	70
750	110

aumento de EMV: 1,00

umbral: 150

Paso de progresión: 0,2

UV:

254 nm: sin referencia

214 nm: sin referencia

rango: 190 – 400 nm

etapa de rango: 2,00 nm

umbral: 1,00 mAU

ancho de pico: 0,0025 min (0,05 s)

ranura: 4 nm

inyección 0,5 µl

flujo 1,400 ml/min

temperatura de columna 45 °C

gradiente 0,00 – 1,00 min 15 % → 95 % de B

1,00 – 1,30 min 95 % de B

Método F

HPLC Agilent serie 1200

MS LC/MS cuadrupolo Agilent 6130

columna YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm

solvente A: agua + 0,1 % de HCOOH

B: acetonitrilo + 0,1 % de HCOOH (grado de HPLC)

detección **MS:**

polaridad: positivo + negativo

rango de masa: 150 – 750 m/z

valores del fragmentador:

masa	fragmentador
150	70
750	110

aumento de EMV: 1,00

umbral: 150

Paso de progresión: 0,20

UV:

254 nm: sin referencia

214 nm: sin referencia

rango: 190 – 400 nm

etapa de rango: 4,00 nm

umbral: 1,00 mAU

ancho de pico: 0,0063 min (0,13 s)

ranura: 4 nm

inyección 0,5 µl

flujo 1,400 ml/min

temperatura de columna 45 °C

gradiente

0,00 – 1,00 min	15 % → 100 % de B
1,00 – 1,13 min	100 % de B

<u>Método G</u>

HPLC Agilent serie 1200

MS LC/MS cuadrupolo Agilent 6130

columna YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm

solvente A: Agua + 0,1 % de HCOOH

B: acetonitrilo + 0,1 % de HCOOH (grado de HPLC)

detección **MS:**

polaridad: positivo + negativo

rango de masa: 150 – 750 m/z

valores del fragmentador:

Masa	Fragmentador
150	70
750	110

aumento de EMV: 1,00

umbral: 150

Paso de progresión: 0,20

UV:

254 nm: sin referencia

230 nm: sin referencia

	214 nm: sin referencia
	rango: 190 – 400 nm
	etapa de rango: 4,00 nm
	umbral: 1,00 mAU
	ancho de pico: 0,005 min (0,1 s)
	ranura: 4 nm
inyección	0,5 µl
flujo	1,400 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,00 – 1,00 min 15 % → 100 % de B
	1,00 – 1,13 min 100 % de B
<u>Método H</u>	
HPLC	Agilent serie 1200
MS	LC/MS cuadrupolo Agilent 6130
columna	YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm
solvente	A: Agua + 0,1 % de HCOOH
	B: acetonitrilo + 0,1 % de HCOOH (grado de HPLC)
detección	**MS:**
	polaridad: positivo + negativo
	rango de masa: 200 – 800 m/z
	fragmentador: 70
	aumento: 1,00
	umbral: 150
	Paso de progresión: 0,20
	UV:
	254 nm: sin referencia
	230 nm: sin referencia
	rango: 190 – 400 nm
	etapa de rango: 2,00 nm
	ancho de pico: >0,01 min (0,2 s)
	ranura: 4 nm
inyección	1,0 µl
flujo	1,000 ml/min
temperatura de	

columna	45 °C	
gradiente	0,00 – 0,10 min	5 % de B
	0,10 – 1,85 min	5 % de B → 95,0 % de B
	1,85 – 1,90 min	95 % de B
	1,95 – 1,92 min	95 % de B → 5,0 % de B

Método I

HPLC	Agilent serie 1200
MS	LC/MS cuadrupolo Agilent 6130
columna	YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm
solvente	A: agua + 0,1 % de HCOOH
	B: acetonitrilo + 0,1 % de HCOOH (grado de HPLC)
detección	**MS:**
	polaridad: positivo + negativo
	rango de masa: 200 – 800 m/z
	fragmentador: 70
	aumento: 1,00
	umbral: 150
	Paso de progresión: 0,20
	UV:
	254 nm: sin referencia
	230 nm: sin referencia
	rango: 190 – 400 nm
	etapa de rango: 2,00 nm
	ancho de pico: > 0,01 min (0,2 s)
	ranura: 4 nm
inyección	1,0 µl
flujo	1,000 ml/min
temperatura de columna	45 °C

gradiente	0,00 – 0,10 min	15 % de B
	0,10 – 1,55 min	15 % de B → 95,0 % de B
	1,55 – 1,90 min	95 % de B
	1,95 – 1,92 min	95 % de B → 15,0 % de B

Método J

HPLC	Agilent serie 1260

MS	LC/MS cuadrupolo Agilent 6130
columna	YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm
solvente	A: agua + 0,1 % de HCOOH
	B: acetonitrilo (grado de HPLC)
detección	**MS:**
	polaridad: positivo + negativo
	rango de masa: 100 – 800 m/z
	fragmentador: 70
	aumento: 1,00
	umbral: 100
	Paso de progresión: 0,15
	UV:
	254 nm: sin referencia
	230 nm: sin referencia
	rango: 190 – 400 nm
	etapa de rango: 4,00 nm
	ancho de pico: > 0,013 min (0,25 s)
	ranura: 4 nm
inyección	0,5 µl
flujo	1,400 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,00 – 1,00 min 5 % → 100 % de B
	1,00 – 1,37 min 100 % de B
	1,37 – 1,40 min 100% → 5 % de B

<u>Método K</u>

HPLC	Agilent serie 1260
MS	LC/MS cuadrupolo Agilent 6130
Columna	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm
solvente	A: 5 mM de NH_4HCO_3/19 mM de NH_3 en agua
	B: acetonitrilo (grado de HPLC)
detección	**MS:**
	polaridad: positivo + negativo
	rango de masa: 100 – 800 m/z
	fragmentador: 70

	aumento: 1,00	
	umbral: 100	
	Paso de progresión: 0,15	
	UV:	
	254 nm: sin referencia	
	230 nm: sin referencia	
	rango: 190 – 400 nm	
	etapa de rango: 4,00 nm	
	ancho de pico: > 0,013 min (0,25 s)	
	ranura: 4 nm	
inyección	0,5 µl	
flujo	1,400 ml/min	
temperatura de columna	45 °C	
gradiente	0,00 – 0,01 min	5 % de B
	0,01 – 1,00 min	5 % → 100 % de B
	1,00 – 1,37 min	100 % de B
	1,37 – 1,40 min	100 % → 5 % de B
<u>Método L</u>		
HPLC/MS	Waters UPLC-Micromass de triple cuadrupolo	
columna	Aquity UPLC BEH C18, 1,7 µM, 2,1 x 50 mm	
solvente	A: agua + 0,1 % de HCOOH	
	B: acetonitrilo (grado de HPLC) + 0,1 % de HCOOH	
detección	**MS:**	
	ES/APCI modo positivo y negativo	
	rango de masa: 100 – 1000 m/z	
	voltaje del capilar: 3500 V	
	voltaje del cono: 30 - 50 V	
	gas de desolvatación: 600 l/h	
	temperatura de desolvatación: 300 °C	
	UV:	
	ancho de banda: 190 nm	
	rango: 210 - 400 nm	
	resolución: 1,20 nm	
	tasa de la toma de muestras: 5	

inyección	0,5 µl	
flujo	0,400 ml/min	
temperatura de columna	40 °C	
gradiente	0,00 – 1,80 min	0 % de B
	1,80 – 3,80 min	0 % → 75 % de B
	3,80 – 4,50 min	75 % → 95 % de B
	4,50 – 6,00 min	95 % de B
	6,00 – 6,01 min	95 % → 0 % de B

Método M

HPLC/MS	Agilent 1200, 6120MS
columna	Luna C18(2) 5 µm, 30 x 2,0 mm
solvente	A: agua + 0,037 % de TFA
	B: acetonitrilo + 0,018 % de TFA
detección	**MS:** modo positivo y negativo
	rango de masa: 100 – 1000 m/z
	fragmentador: 70
	aumento de EMV: 1
	umbral: 150
	Paso de progresión: 0,1
	UV: 220/254 nm
	ancho de banda: 200 nm
	referencia: no
	rango: 200 – 400 nm
	etapa de rango: 0,4 nm
	Ancho de pico: > 0,05 min
	Ranura: 4 nm
inyección	0,5 µl
flujo	1,0 ml/min
temperatura de columna	50 °C

gradiente	0,00 – 0,30 min	0 % de B
	0,30 – 1,40 min	0 % → 60 % de B
	1,40 – 1,55 min	60 % de B
	1,55 – 1,56 min	60 % → 0 % de B

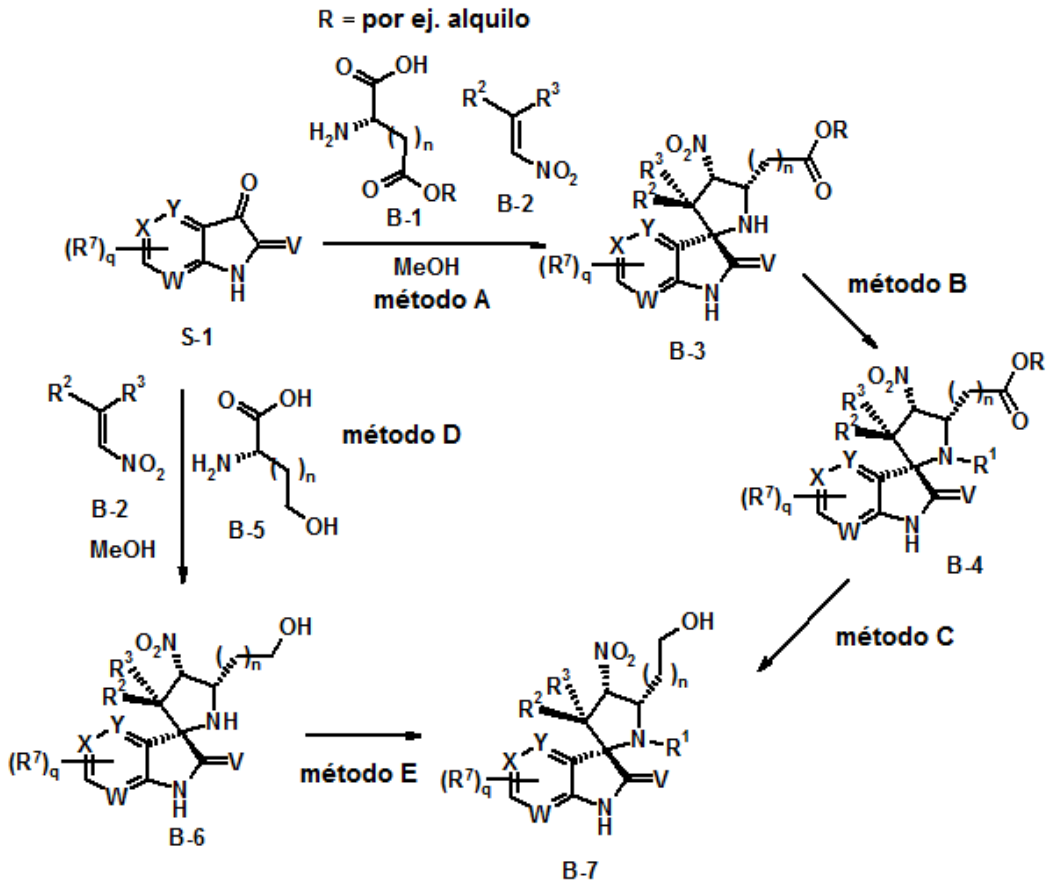
1,56 – 2,00 min 0 % de B

Los compuestos de acuerdo con la invención se prepararon mediante los métodos de síntesis que se describen a continuación, en los cuales los sustituyentes de las Fórmulas generales tienen los significados que se les otorgaron con anterioridad en la presente. Estos métodos son ilustrativos de la invención, y no limitan el objeto de esta ni el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos. En los casos en que no se describe la preparación de los compuestos de inicio, se pueden obtener en el comercio o se pueden preparar de manera análoga a los compuestos o los métodos del arte previo conocidos, descritos en la presente. Las sustancias descritas en la literatura se preparan de acuerdo con los métodos de síntesis publicados.

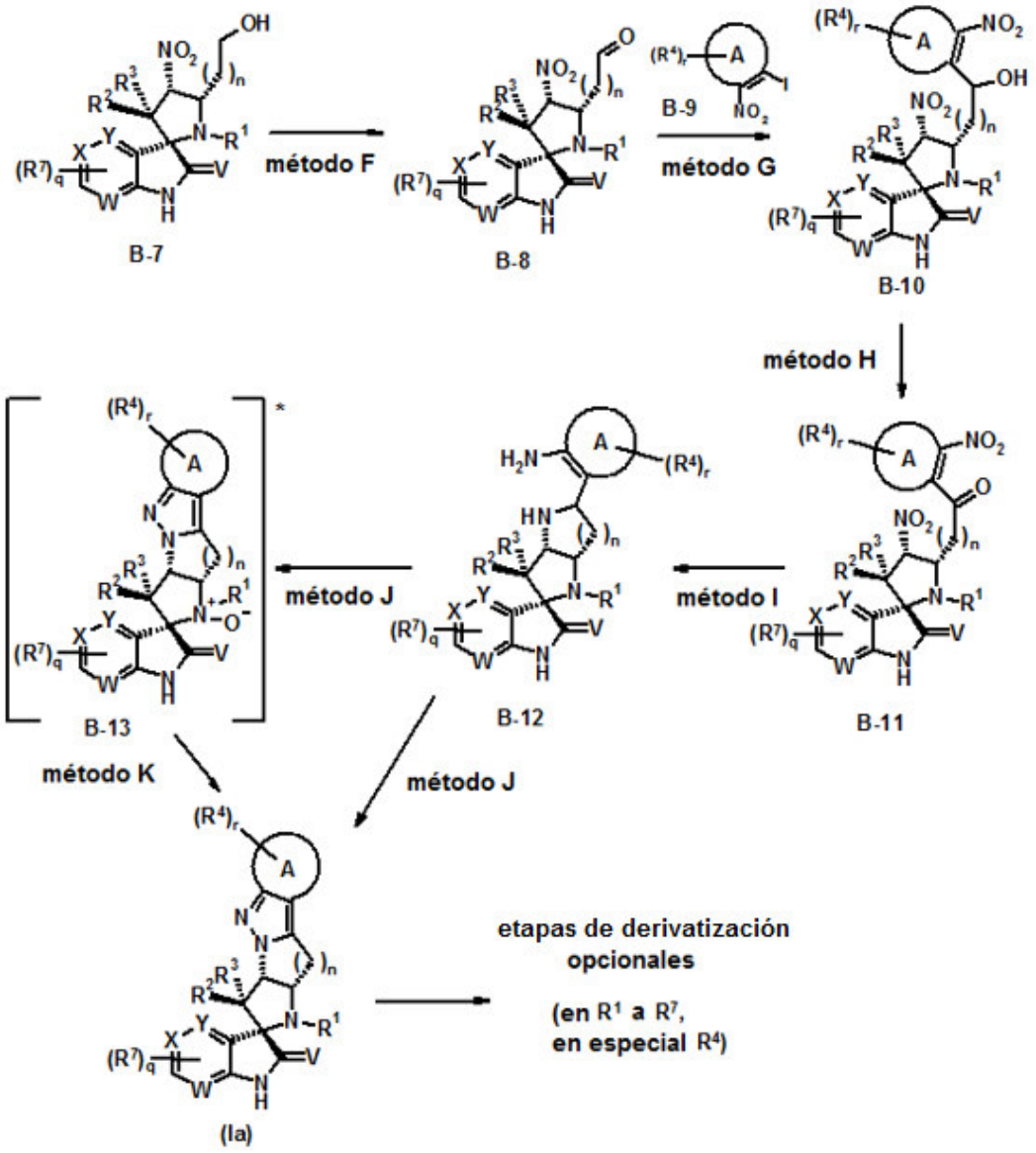
Compuestos (Ia)

Esquema general de reacción y resumen de la vía de síntesis

Esquema 1

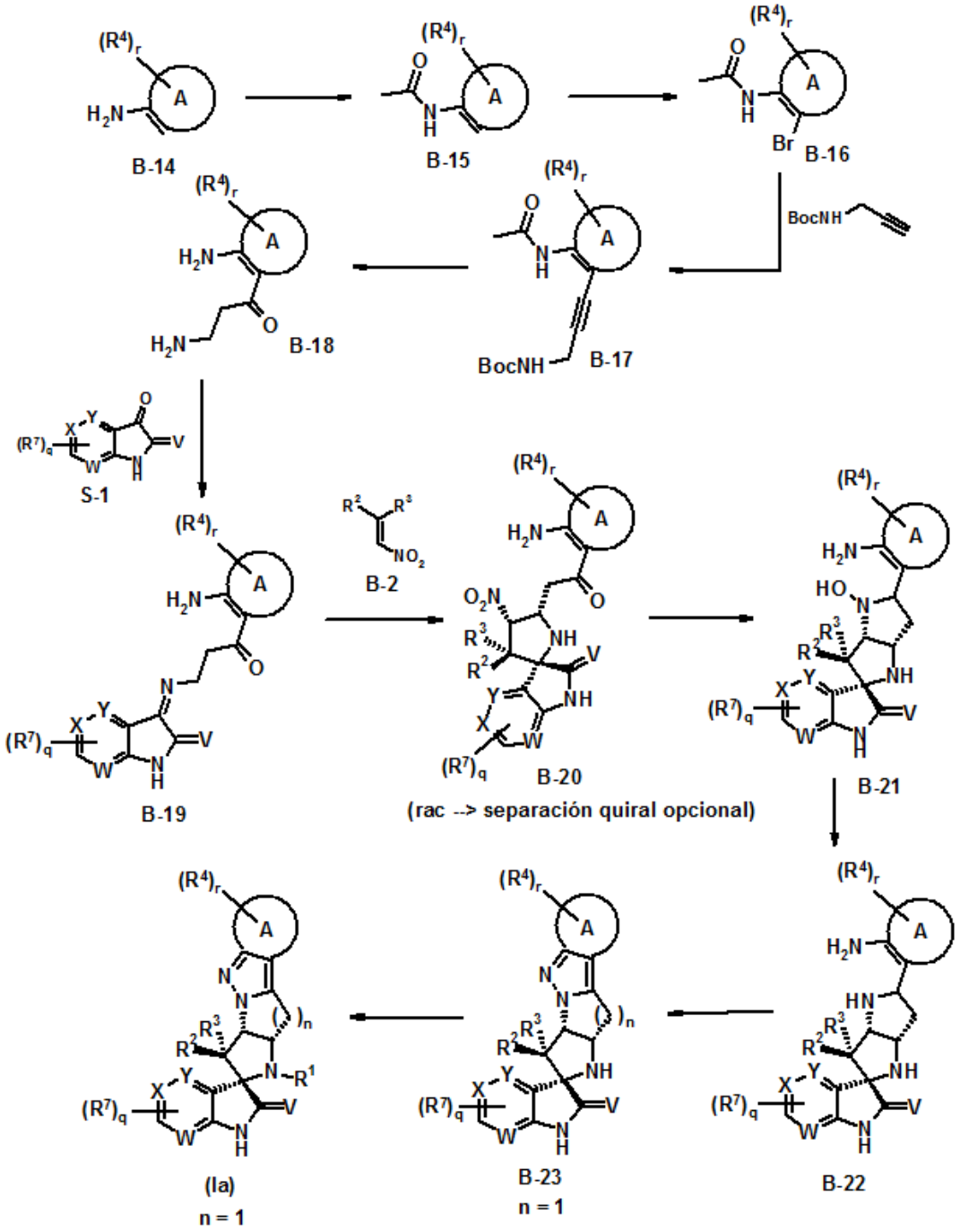


Esquema 2



* La ubicación de la sobreoxidación/formación de N-óxido no está completamente clara. **B-13** como se muestra en el esquema 2 parece ser probable.

Esquema 3



Los compuestos novedosos de estructura **(Ia)** se pueden preparar en etapas comenzando con una vía de síntesis como se muestra en el esquema 1 de derivados de isatina **S-1** mediante una cicloadición 1,3 dipolar descarboxilativa con un aminoácido **B-1** (método A) o **B-5** (método D) y un nitroetano **B-2** para construir sistemas espiro **B-3** y **B-6** como una mezcla racémica potencialmente junto con otros regioisómeros y/o

diastereoisómeros de **B-3** y **B-6**. Los enantiómeros de **B-3** y **B-6** se pueden separar en esta etapa mediante SFC quiral o, de forma alternativa, la mezcla racémica se puede separar en cualquier etapa posterior de la síntesis. También se pueden aplicar otros medios conocidos para la separación de enantiómeros en esta etapa o luego de cualquier etapa de síntesis descrita en la presente, por ejemplo, cristalización, resolución quiral, HPLC quiral, etc (véase también *Enantiomers, racemates, and resolutions,* Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen **John Wiley and Sons, NY, 1981**).

B-3 y **B-6** se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para obtener **B-4** (método B) y **B-7** (método E). De manera alternativa, una reacción de alquilación, adición, acilación o sulfonación se puede realizar con **B-3** y **B-6** para obtener los Intermediarios **B-4** y **B-7**.

Los Intermediarios **B-4** se pueden reducir con DIBAL u otro reactivo reductor para luego obtener Intermediarios **B-7** (método C).

El grupo hidroxi del Intermediario **B-7** se oxida, por ejemplo, con periodinano de Dess-Martin, IBX o un reactivo oxidante alternativo, para obtener el compuesto carbonilo **B-8** correspondiente (método F, esquema 2) que también se puede hacer reaccionar con nucleófilos, especialmente, reactivos organometálicos como reactivos Grignard u organo-zinc (que se pueden obtener a partir de **B-9** mediante una reacción de intercambio metal-halógeno) para obtener el Intermediario **B-10** como una mezcla de dos diastereómeros (método G). Los diastereómeros de los Intermediarios **B-10** no se separaron y se usaron como mezclas para otras reacciones.

Los Intermediarios **B-10** se puede oxidar para obtener los Intermediarios **B-11** de cetona mediante el uso de periodinano de Dess-Martin, IBX u otros métodos de oxidación (método H).

La reducción de ambos grupos nitro de los Intermediarios **B-11** y la posterior ciclización reductora se desencadenaron mediante el tratamiento de Intermediarios **B-11** con hidrógeno mediante catálisis Raney-Ni, o con agentes reductores alternativos, y se obtuvieron Intermediarios **B-12** como una mezcla de dos diastereómeros (método I). Los diastereómeros de los Intermediarios **B-12** no se separaron y se usaron como la mezcla para otras reacciones.

Una ciclización oxidativa de los Intermediarios **B-12** mediante tratamiento con OXONE® (peroximonosulfato de potasio) en una mezcla de agua y DCM, o mediante tratamiento con agentes oxidantes alternativos, proporciona compuestos **(Ia)** de acuerdo con la invención (método J). Si se produce sobreoxidación en el tratamiento con

OXONE®, se puede realizar una reducción posterior de la mezcla cruda que contiene el producto de sobreoxidación **B-13** con bis(pinacolato)diborona o se puede realizar otra reducción para obtener los compuestos **(Ia)**.

Los compuestos **(Ia)** que se obtienen inicialmente de **B-12** o **B-13** se pueden derivatizar en etapas de derivatización opcionales no representadas explícitamente en los esquemas en todos los residuos, especialmente en $\mathbf{R^4}$, si tienen grupos funcionales que se pueden modificar adicionalmente, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos amino e hidroxi (que incluyen aminas cíclicas), funciones de ácido carboxílico o de éster, nitrilos, etc., para obtener compuestos **(Ia)** adicionales mediante transformaciones químicas orgánicas sólidamente establecidas tales como reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, acilación, amidación, adición, reducción o alquilación o escisión (reductora) de los grupos protectores. Estas etapas adicionales no se representan en los esquemas generales. Asimismo, también es posible incluir estas etapas adicionales en las vías de síntesis representadas en los esquemas generales, es decir, para llevar a cabo reacciones de derivatización con compuestos intermedios. Adicionalmente, también puede ser posible usar bloques de construcción que tienen grupos protectores, es decir, se necesitan etapas adicionales para la desprotección .

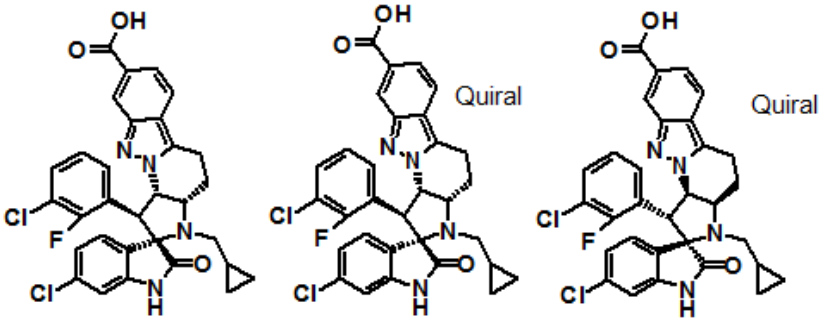
De forma alternativa,los compuestos **(Ia)** también se pueden preparar con la siguiente secuencia de reacción:

A partir de anilinas o amino heteroarilos **B-14**, la función amino se puede acetilar con anhídrido acético u otros métodos de acetilación estándares para obtener los Intermediarios **B-15**. Los Intermediarios **B-15** se brominaron con NBS, TsOH y $Pd(OAc)_2$ para obtener intermediarios de bromo **B-16**. El acoplamiento de Sonogashira con Boc-prop-2-inil-amina mediante catálisis con Pd y Cu proporciona Intermediarios **B-17** que pueden ser hidratados en condiciones ácidas mediante catálisis con $Pd(OAc)_2$ seguida de desprotección global en condiciones ácidas (HCl) para obtener aminas **B-18**. Las modificaciones de los intermediarios obtenidos, por ejemplo, esterificación de grupos carboxilos libres (si uno de R^4 = COOH) con $SOCl_2$ y MeOH o un método de esterificación alternativa, proporcionan Intermediarios **B-18** adicionales. La formación de imina de los Intermediarios **B-18** con isatinas **S-1** proporciona intermediarios de imina **B-19**, que luego pueden reaccionar en una cicloadición 1,3 dipolar con nitroetano **B-2** para obtener Intermediarios racémicos **B-20** junto con otros regioisómeros y estereoisómeros. Los enantiómeros de **B-20** se pueden separar en esta etapa mediante SFC quiral o, de forma alternativa, la mezcla racémica se puede separar en cualquier etapa posterior de la síntesis, por ejemplo, cuando se obtiene el Intermediario **B-22**.

También se pueden aplicar otros medios conocidos para la separación de enantiómeros en esta etapa o luego de cualquier etapa de síntesis descrita en la presente, por ejemplo, cristalización, resolución quiral, HPLC quiral, etc (véase también *Enantiomers, racemates, and resolutions,* Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen **John Wiley and Sons, NY, 1981**). La reducción y ciclización del Intermediario **B-20** con H_2 mediante catálisis Pt/C proporciona Intermediarios **B-21** que pueden ser reducidos posteriormente mediante la adición de $VO(acac)_2$ a la mezcla de reacción y agitación continua a presión H_2 para obtener los Intermediarios **B-22**. Una ciclización oxidativa de los Intermediarios **B-22** con Na_2WO_4 dihidrato y H_2O_2, o mediante el tratamiento con agentes oxidantes alternativos, proporciona Intermediarios **B-23** que se pueden convertir en los compuestos **(Ia)** mediante reacciones con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora. De manera alternativa, una reacción de alquilación, adición, acilación o sulfonación se puede realizar con **B-23** para obtener los compuestos adicionales **(Ia)**.

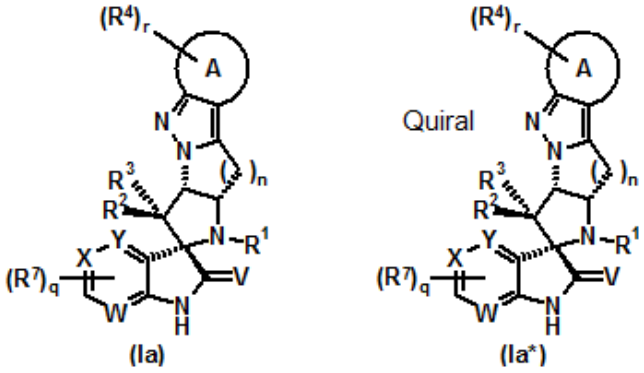
Los compuestos **(Ia)** se evaluaron para determinar su actividad para afectar la interacción entre MDM2 y p53 en su forma racémica o, alternativamente, en su forma enantiopura (en particular, **(Ia*)**). Cada uno de los dos enantiómeros de una mezcla racémica pueden tener actividad contra MDM2 aunque con un modo de unión diferente. Los compuestos enantiopuros son marcados con la etiqueta “Quiral”. Los compuestos enumerados en cualquiera de las tablas a continuación que están etiquetados como “Quiral” (tanto intermediarios como compuestos **(Ib)** de acuerdo con la invención) se pueden separar mediante cromatografía SFC quiral de su enantiómero o se sintetizan del material de inicio enantiopuro que se separa mediante SFC quiral.

Ejemplo:



La estructura **A** define la mezcla racémica de los compuestos con estructura **B** y **C**, es decir, la estructura **A** abarca dos estructuras (compuestos **B** y **C**), mientras que las estructuras **B** y **C**, respectivamente, son enantiopuras y definen únicamente un

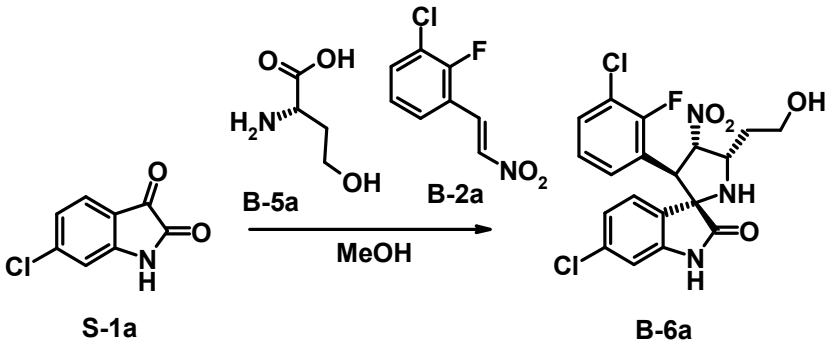
compuesto específico. Por lo tanto, las fórmulas **(Ia)** y **(Ia*)**



con un conjunto de definiciones específicas para los grupos R^1 a R^4, R^7, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** y **q** representa la mezcla racémica de dos enantiómeros (→ **(Ia)**; la estructura **A** anterior es un ejemplo específico de dicha mezcla racémica) o un enantiómero simple (→ **(Ia*)**; la estructura **B** anterior es un enantiómero específico), a menos que haya estereocentros adicionales presentes en uno o más de los sustituyentes. La misma definición se aplica a los intermediarios sintéticos.

Síntesis de los Intermediarios B-6

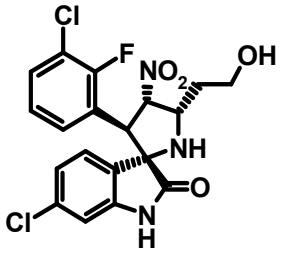
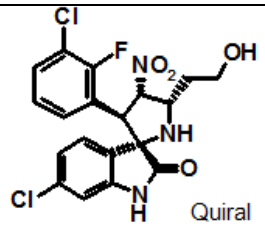
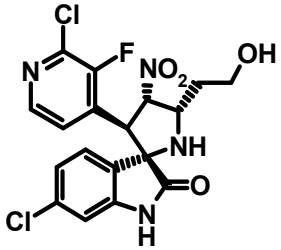
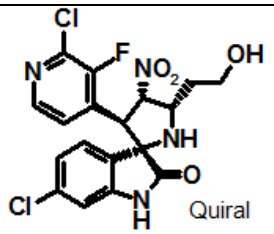
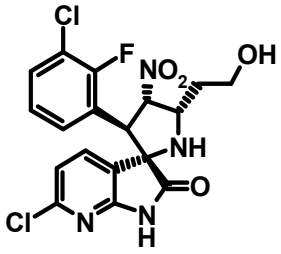
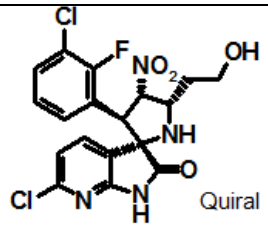
Procedimiento experimental para la síntesis de **B-6a** (método D)

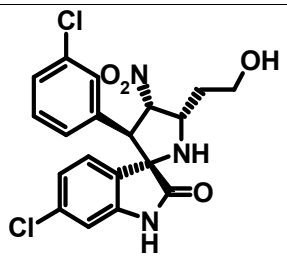
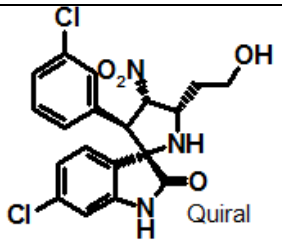
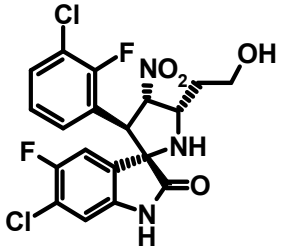
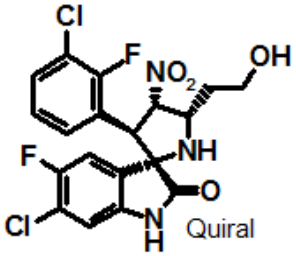


6-cloroisatina **S-1a** (31,5 g, 174 mmol), 1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-nitroetano **B-2a** (35 g, 174 mmol) y L-homoserina **B-5a** (20,7 g, 174 mmol) se sometieron a reflujo en MeOH durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cristalización o cromatografía de ser necesario.

Los siguientes Intermediarios **B-6** (Tabla 1) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes 1*H*-pirrolo-2,3-dionas **S-1** , aminoácidos **B-5** y nitroetanos **B-2** anulados.

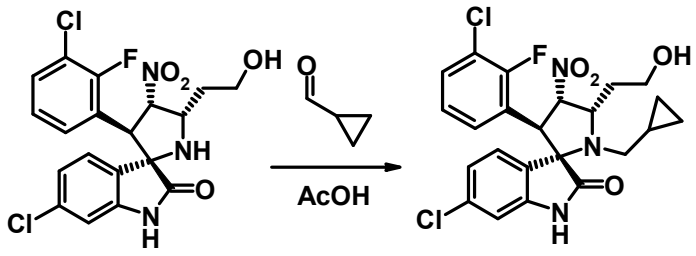
Tabla 1

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-6a		1,21	440	A
B-6b	 Quiral	1,21	440	A
B-6c		1,09	441	A
B-6d	 Quiral	1,09	441	A
B-6e		1,13	441	A
B-6f	 Quiral	1,13	441	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-6g		1,17	422	A
B-6h		1,17	422	A
B-6i		1,25	458	A
B-6j		1,25	458	A

Síntesis de los Intermediarios B-7

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-7a** (método E)

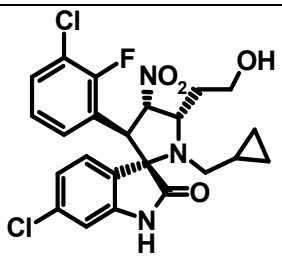
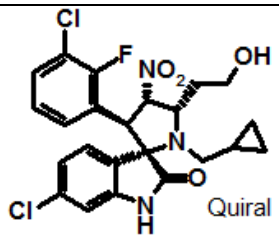
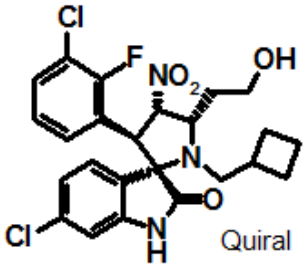
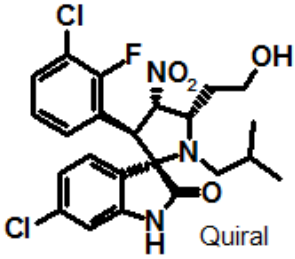


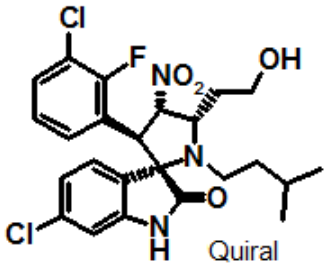
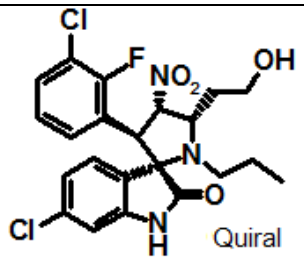
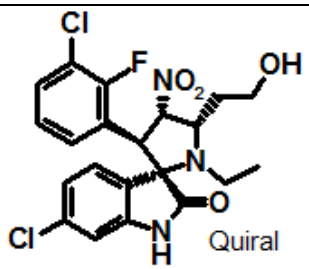
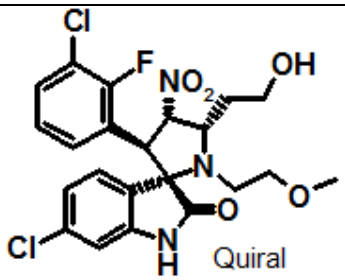
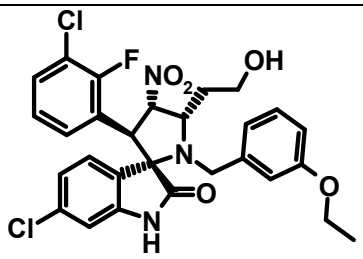
B-6a **B-7a**

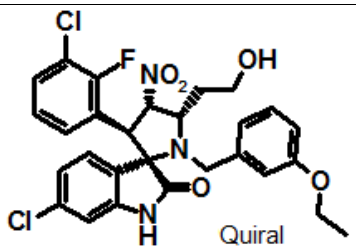
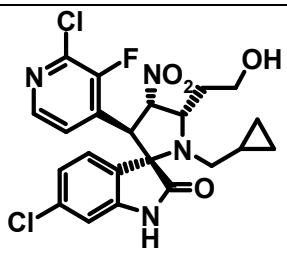
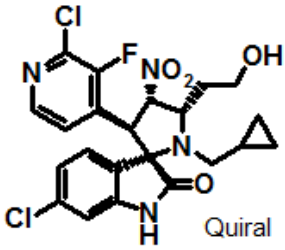
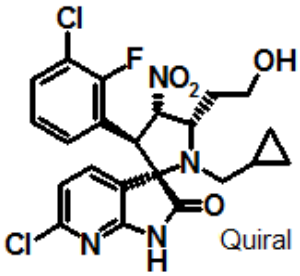
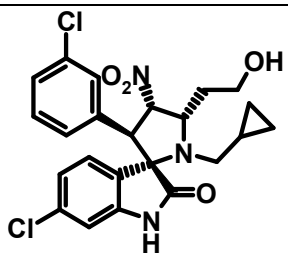
A una solución de ciclopropancarbaldehído (1,7 ml, 22,7 mmol) en AcOH (19,5 ml) se agregó el Intermediario **B-6a** (1,60 g, 3,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó

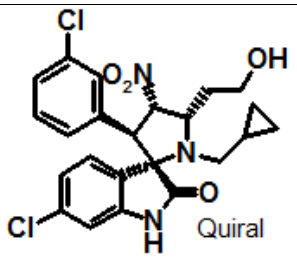
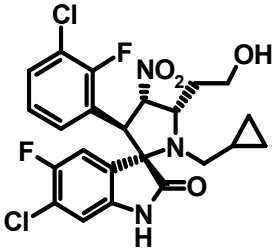
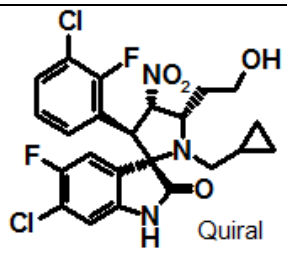
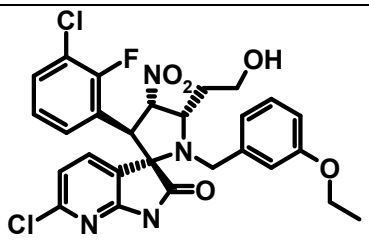
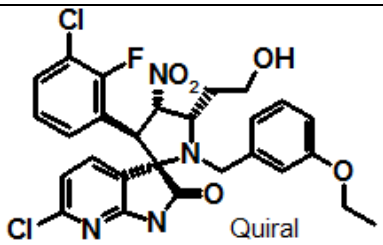
durante 15 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,34 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-7a** se purificó mediante cromatografía de ser necesario. Los siguientes Intermediarios **B-7** (Tabla 2) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-6** y aldehídos.

Tabla 2

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-7a		1,37	494	A
B-7b		1,37	494	A
B-7c		1,44	508	A
B-7d		1,43	496	A

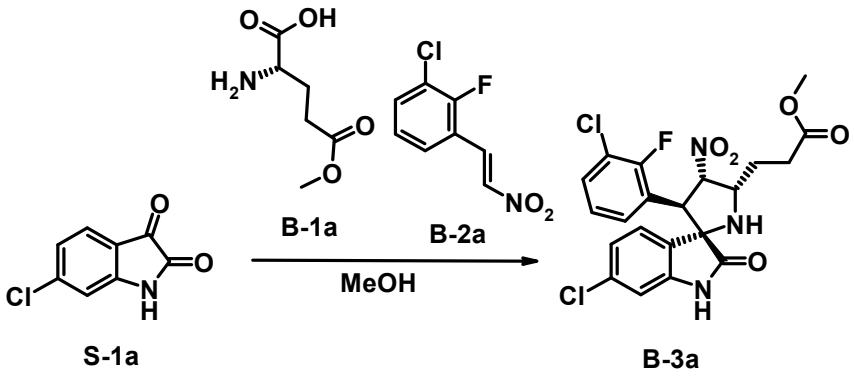
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-7e		1,47	510	A
B-7f		1,37	482	A
B-7g		1,32	468	A
B-7h		1,28	498	A
B-7i		1,47	574	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-7j		1,45	574	A
B-7k		495	1,29	A
B-7l		495	1,29	A
B-7m		1,29	495	A
B-7n		1,37	476	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-7o	 Quiral	1,37	476	A
B-7p		1,38	512	A
B-7q	 Quiral	1,38	512	A
B-7r		0,80	575	E
B-7s	 Quiral	0,80	575	E

Síntesis de los Intermediarios B-3

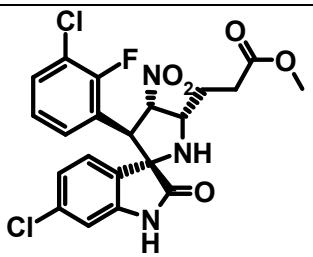
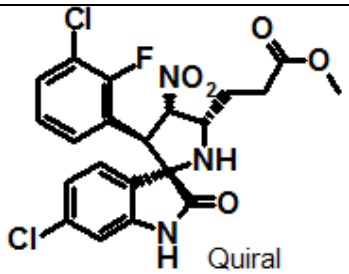
Procedimiento experimental para la síntesis de **B-3a** (método A)



6-cloroisatina **S-1a** (5 g, 27,0 mmol), 1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-nitroetano **B-2a** (5,5 g, 27,0 mmol) y aminoácido **B-1a** (4,4 g, 27,0 mmol) se sometieron a reflujo en MeOH durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cristalización o cromatografía de ser necesario.

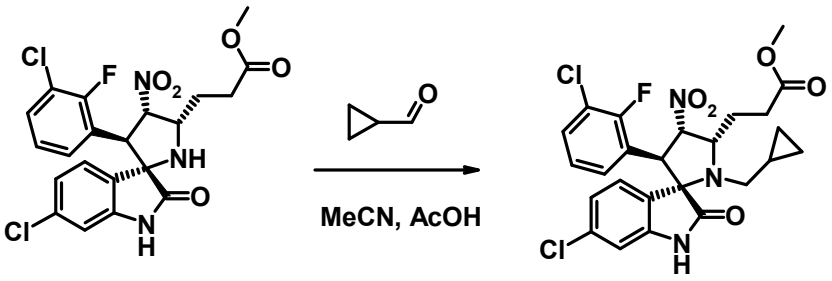
Los siguientes Intermediarios **B-3** (Tabla 3) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes 1*H*-pirrolo-2,3-dionas **S-1** , aminoácidos **B-1** y nitroetanos **B-2** anulados.

Tabla 3

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-3a		1,42	482	A
B-3b	 Quiral	1,42	482	A

Síntesis de los Intermediarios B-4

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-4a** (método B)

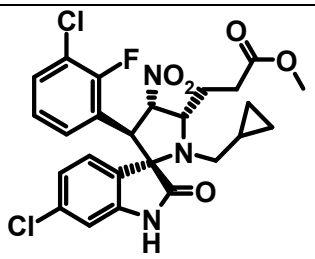
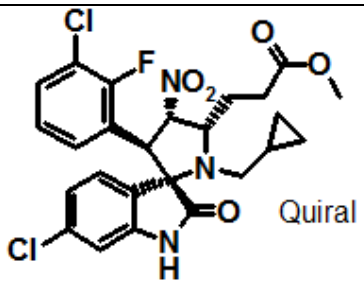


B-3a **B-4a**

A una solución de ciclopropancarbaldehído (0,64 g, 8,9 mmol) in AcOH (0,5 ml) se agregó el Intermediario **B-3a** (2,68 g, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,8 g, 13,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-4a** se purificó mediante cromatografía de ser necesario.

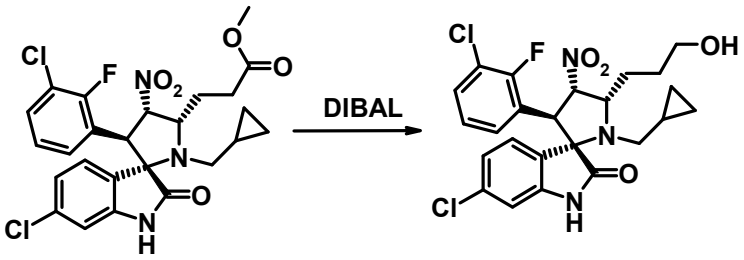
Los siguientes Intermediarios **B-4** (Tabla 4) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-3** y diferentes aldehídos.

Tabla 4

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-4a		1,52	536	A
B-4b	 Quiral	1,52	536	A

Síntesis de los Intermediarios B-7 adicionales

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-7t** (método C)

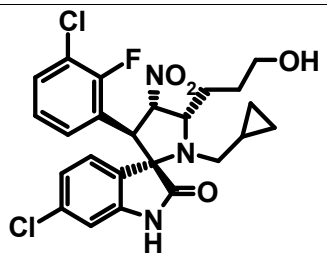
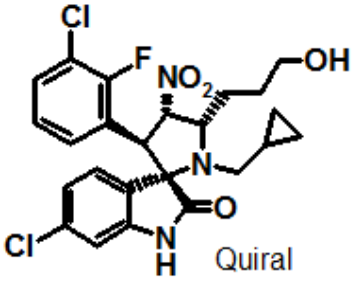


B-4a **B-7t**

A una solución de **B-4a** (2,38 g, 4,0 mmol) en DCM se agregó DIBAL (18,0 ml, 18 mmol, 1,0 M en DCM) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó agua y solución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-7t** se purificó mediante cromatografía de ser necesario.

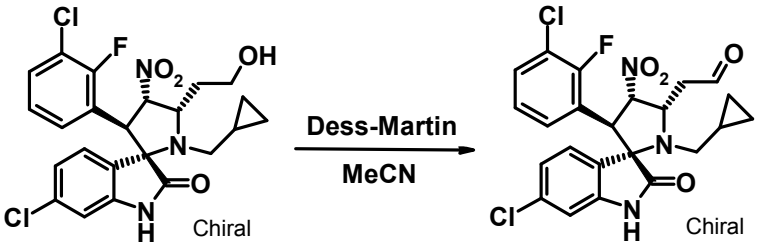
Los siguientes Intermediarios **B-7** (Tabla 5) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-4**.

Tabla 5

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-7t		1,52	508	A
B-7u		1,52	508	A

Síntesis de los Intermediarios B-8

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-8b** (método F)

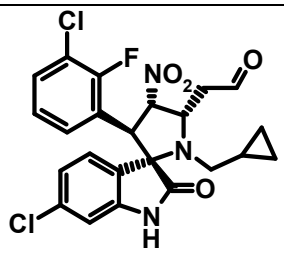
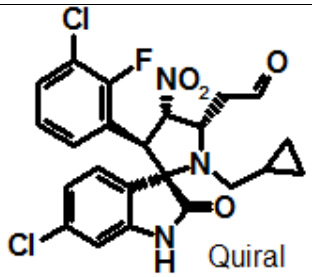


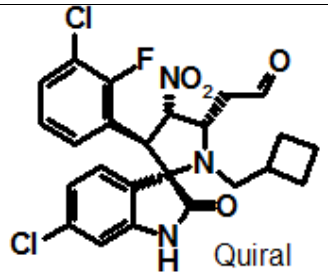
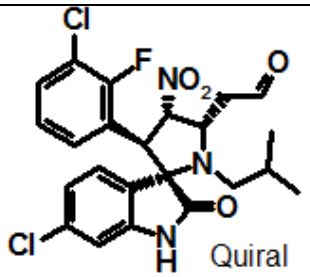
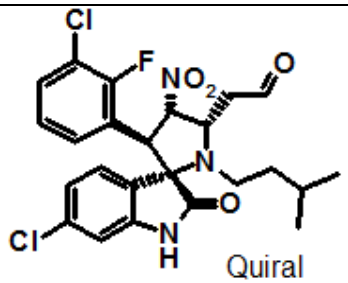
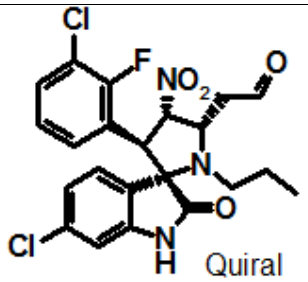
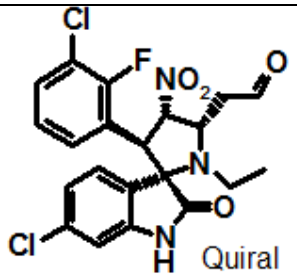
B-7b **B-8b**

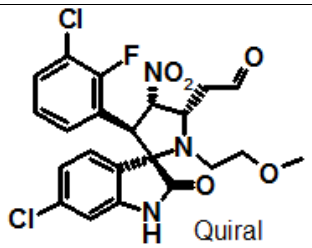
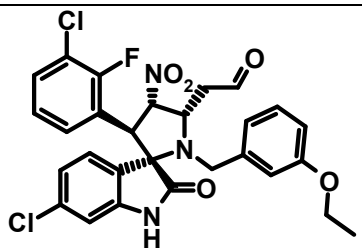
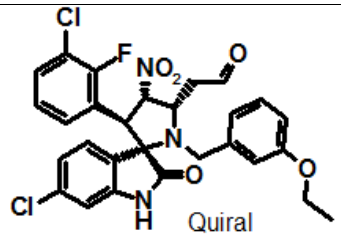
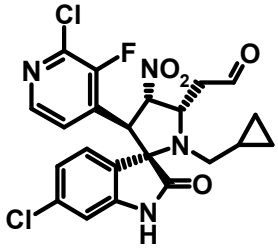
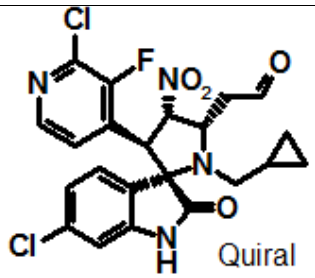
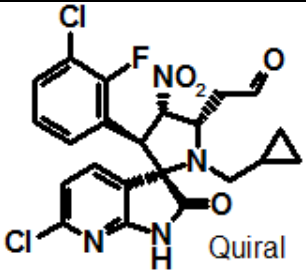
A una solución del Intermediario **B-7b** (1 g, 2,02 mmol) en ACN (20 ml) se agregó $NaHCO_3$ (0,34 g, 4,05 mmol) y se agitó durante 5 min, luego se agregó periodinano de Dess-Martin (1,72 g, 4,05 mmol) en porciones a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales antes de diluirla con H_2O, $NaHCO_3$ saturado y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-8b** se purificó mediante cromatografía de ser necesario.

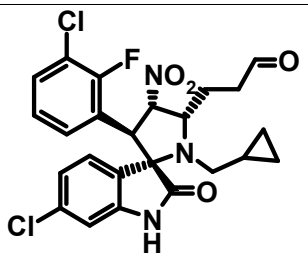
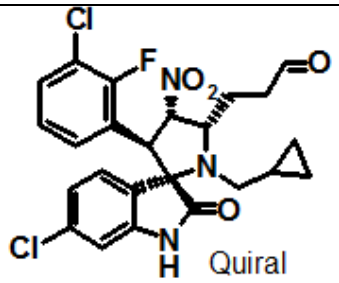
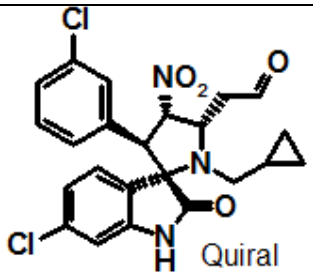
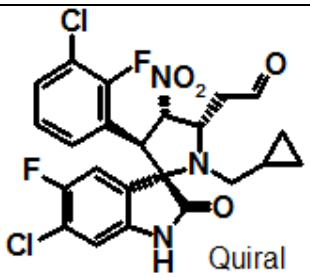
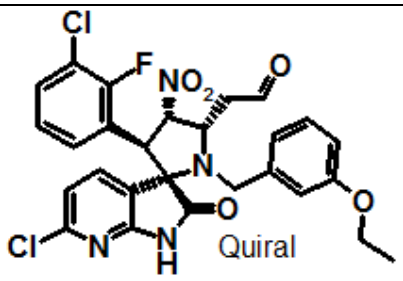
Los siguientes Intermediarios **B-8** (Tabla 6) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-7**.

Tabla 6

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-8a		1,45	492	A
B-8b		1,46	492	A

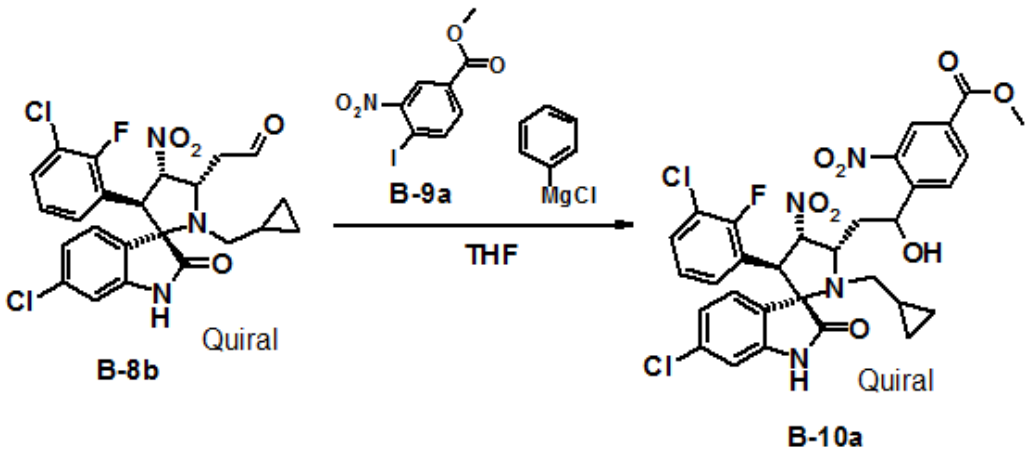
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-8c		1,48	506	A
B-8d		1,50	494	A
B-8e		1,55	506	A
B-8f		1,46	480	A
B-8g		1,39	464	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-8h	 Quiral	1,35	494	A
B-8i		0,91	572	B
B-8j	 Quiral	1,53	572	A
B-8k		1,37	493	A
B-8l	 Quiral	1,37	493	A
B-8m	 Quiral	1,34	493	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-8n		1,42	506	A
B-8o		1,42	506	A
B-8p		1,46	474	A
B-8q		0,84	510	B
B-8r		n.a.	n.a.	n.a.

Síntesis de los Intermediarios B-10

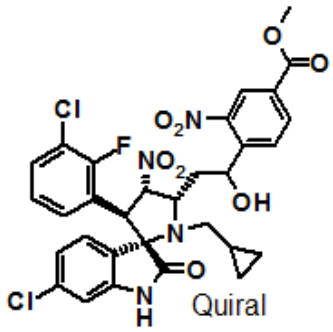
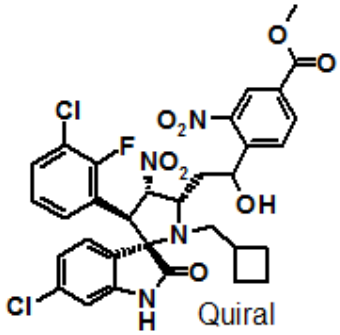
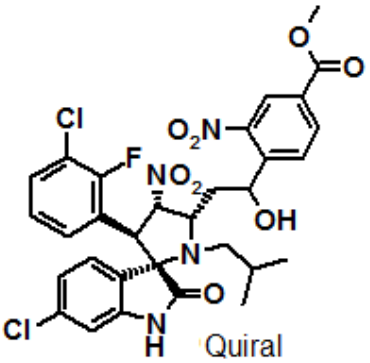
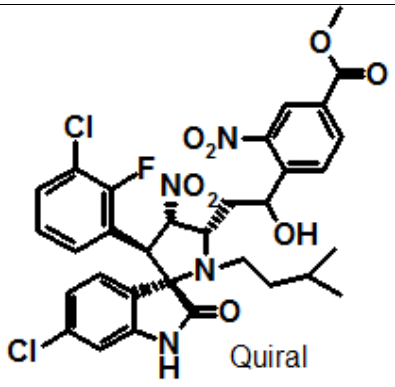
Procedimiento experimental para la síntesis de **B-10a** (método G)

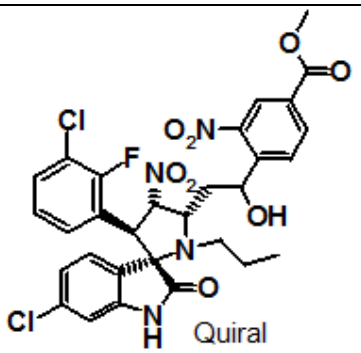
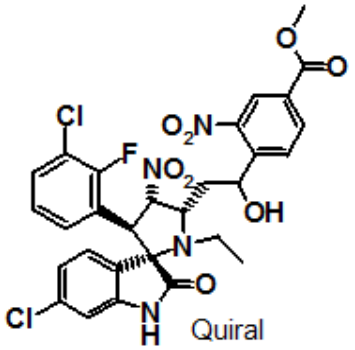
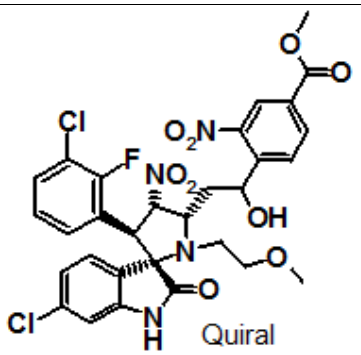
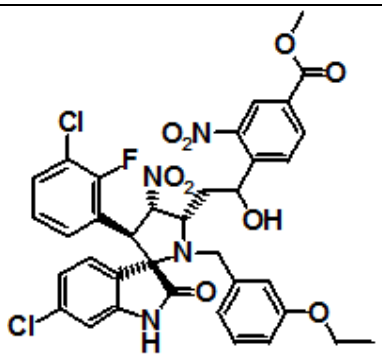


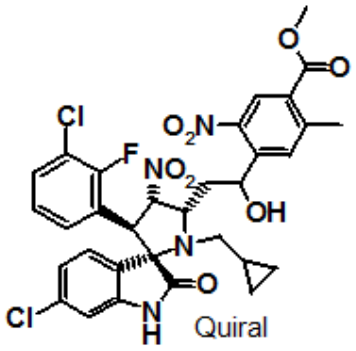
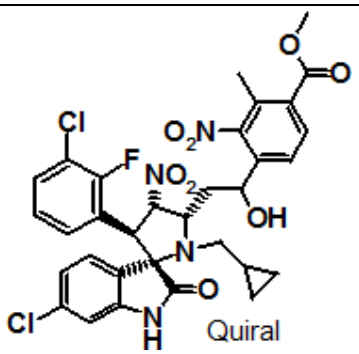
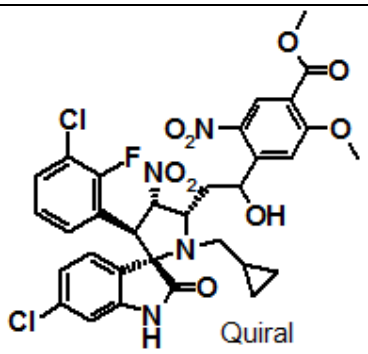
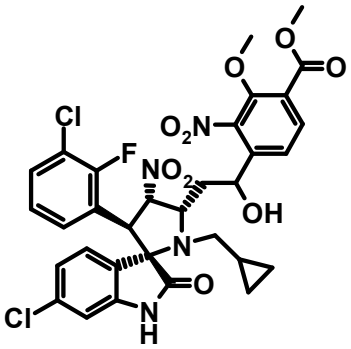
Una solución de metiléster del ácido 4-iodo-3-nitro-benzoico **B-9a** (2,60 g, 8,48 mmol) en THF (17 ml) se enfrió hasta – 50 °C y se agregó cloruro de fenilmagnesio (4,05 ml, 8,09 mmol, 2 M) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a – 50 °C. Una solución del Intermediario **B-8b** (1,90 g, 3,85 mmol) en THF (7,7 ml) se agregó a la mezcla de reacción por goteo a – 50 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min adicionales a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales antes de agregar solución acuosa saturada de $KHSO_4$ y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-10a** se purificó mediante cromatografía. **B-10a** se obtuvo como una mezcla de dos diastereómeros que se usó para la siguiente etapa sin separación.

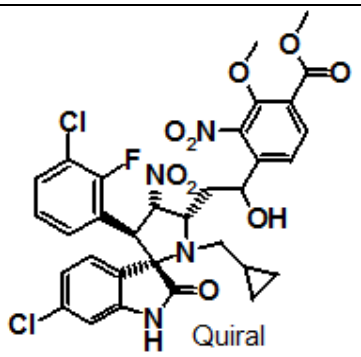
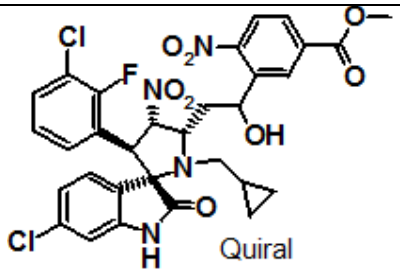
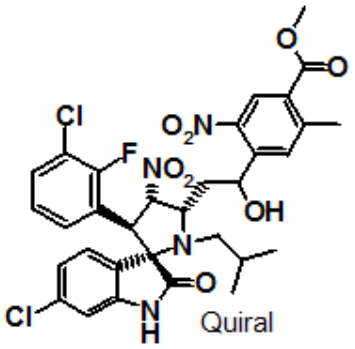
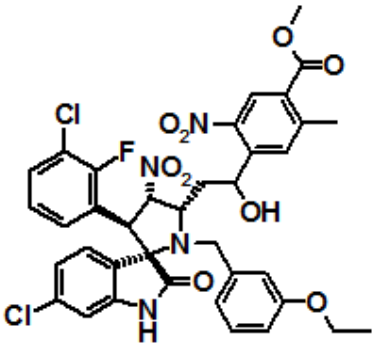
Los siguientes Intermediarios **B-10** (Tabla 7) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-8** y diferentes yoduros **B-9**.

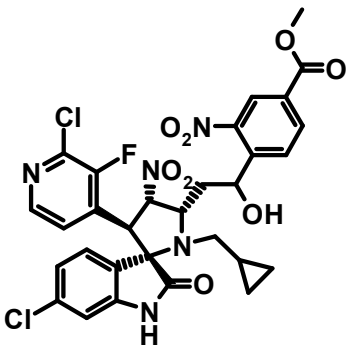
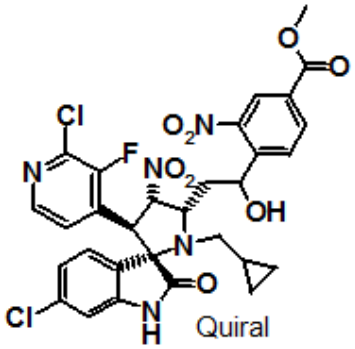
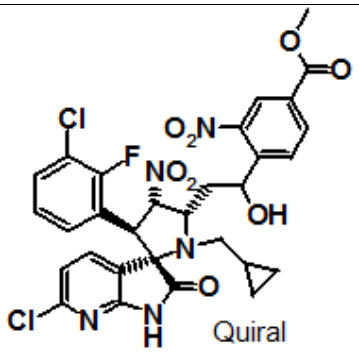
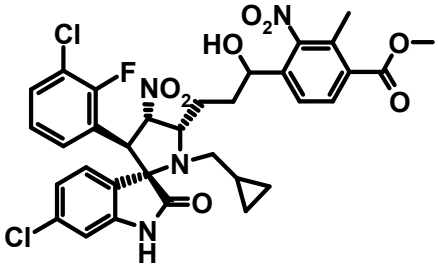
Tabla 7

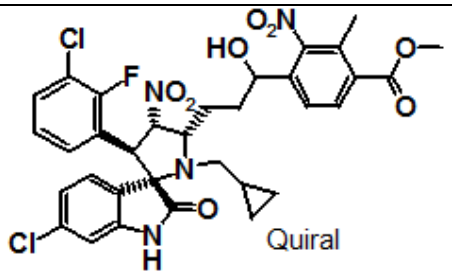
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-10a		1,58	673	A
B-10b		1,63	687	A
B-10c		1,61	675	A
B-10d		1,62	687	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-10e	 Quiral	1,57	659	A
B-10f	 Quiral	1,53	647	A
B-10g	 Quiral	1,49	675	A
B-10h	 Quiral	1,63	753	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-10i	 Quiral	1,61	687	A
B-10j	 Quiral	1,62	687	A
B-10k	 Quiral	1,52	703	A
B-10l		1,58	709	A

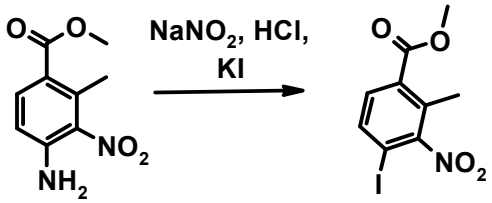
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-10m	 Quiral	1,58	709	A
B-10n	 Quiral	1,54	673	A
B-10o	 Quiral	1,66	698	A
B-10p	 Quiral	1,62	767	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-10q		1,51	674	A
B-10r	 Quiral	1,51	674	A
B-10s	 Quiral	1,48	674	A
B-10t		n.a.	n.a.	-

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-10u	 Quiral	n.a.	n.a.	-

Síntesis de los Intermediarios B-9

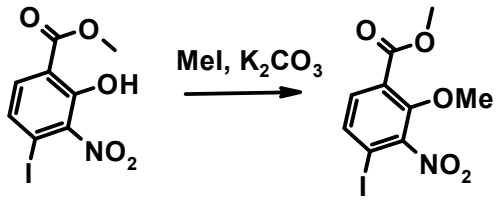
Procedimiento experimental para la síntesis de **B-9b**



B-9b

A una solución de metiléster del ácido 4-amino-2-metil-3-nitro-benzoico (2,4 g, 11,0 mmol) en HCl (25 ml) a 0 °C se agregó lentamente nitrito de sodio, y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se agregó yoduro de potasio (5,7 g, 34,0 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregaron agua y Et_2O. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-9b** se purificó mediante cromatografía de ser necesario.

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-9c**

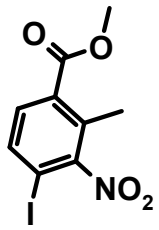
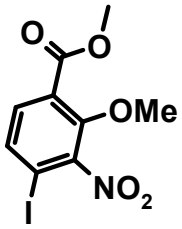


B-9c

A una solución de metiléster del ácido 2-hidroxi-4-iodo-3-nitro-benzoico (1,0 g, 3,1 mmol) se agregó carbonato de potasio (1,3 g, 9,3 mmol) y yoduro de metilo (0,4 ml, 6,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó agua a la mezcla y el sólido formado se filtró y se secó

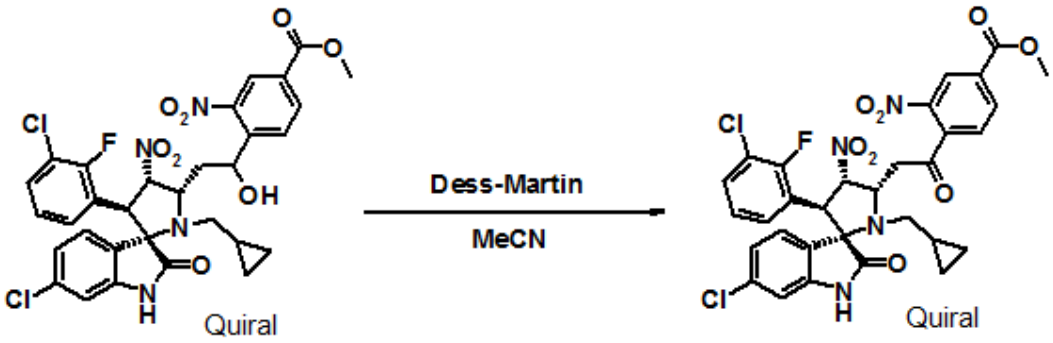
para obtener el Intermediario **B-9c**.

Tabla 8

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-9b		1,25	n.a.	A
B-9c		1,19	338	A

Síntesis de los Intermediarios B-11

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-11a**

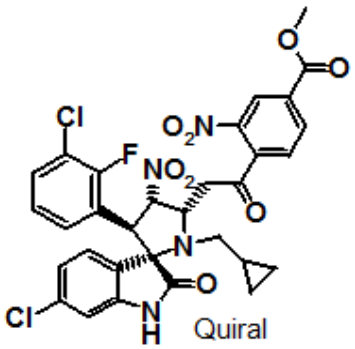
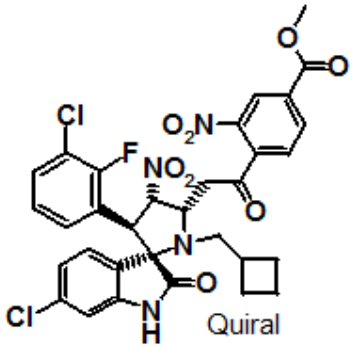
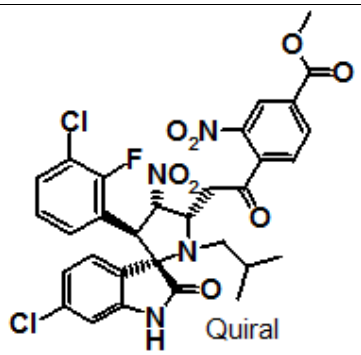
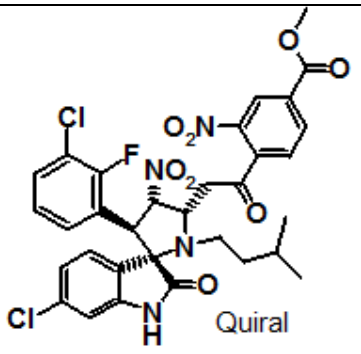


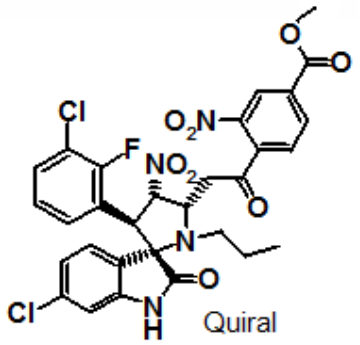
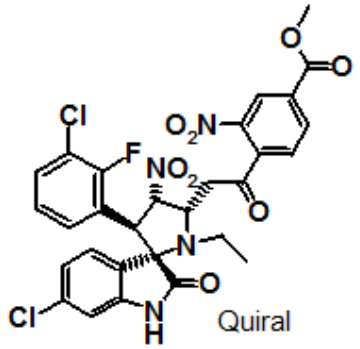
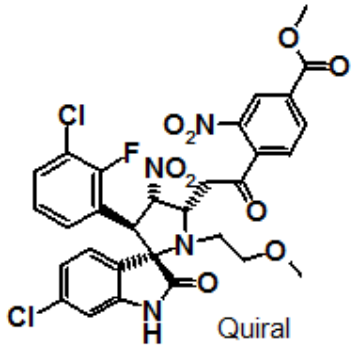
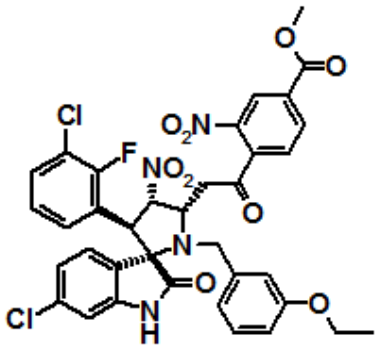
B-10a **B-11a**

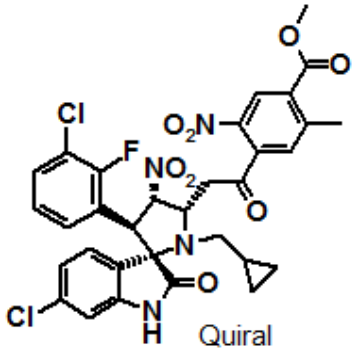
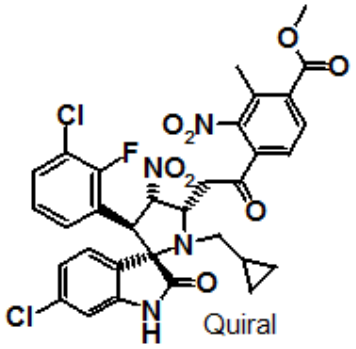
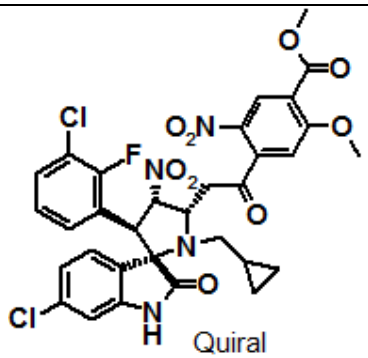
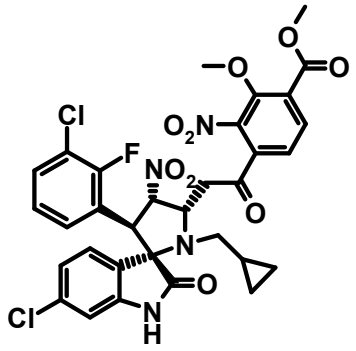
A una solución del Intermediario **B-10a** (1 g, 1,49 mmol) en THF (10 ml) se agregó $NaHCO_3$ (0,34 g, 1,49 mmol) y se agitó durante 5 min antes de agregar periodinano de Dess-Martin (1,26 g, 2,97 mmol) por porción a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente antes de diluirla con H_2O, $NaHCO_3$ saturado y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-11a** se purificó mediante cromatografía de ser necesario.

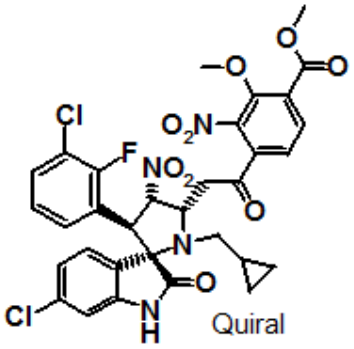
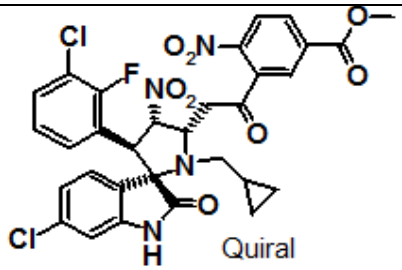
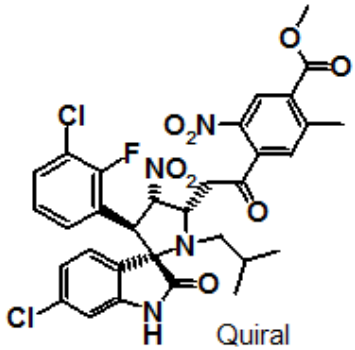
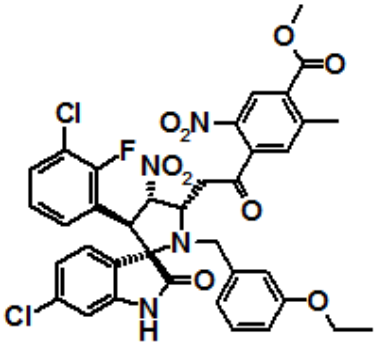
Los siguientes Intermediarios **B-11** (Tabla 9) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-10**.

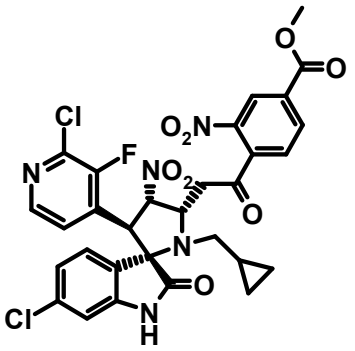
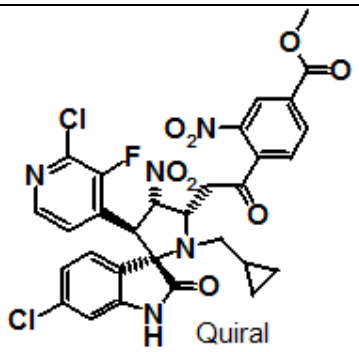
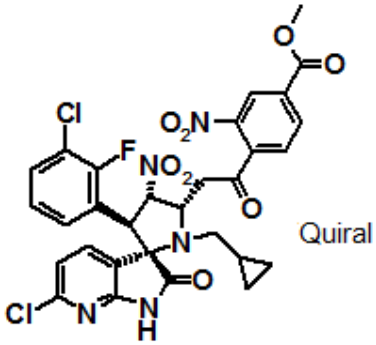
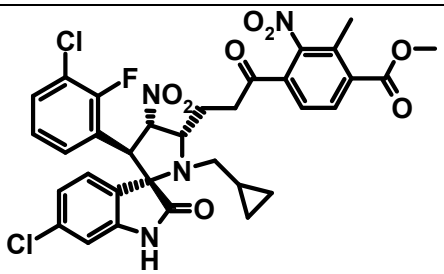
Tabla 9

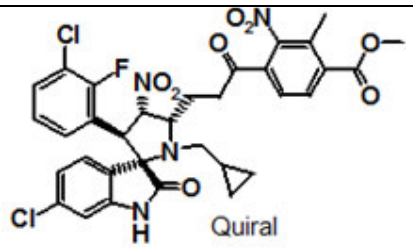
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-11a		1,57	671	A
B-11b		1,66	685	A
B-11c		1,64	673	A
B-11d		1,65	687	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-11e	 Quiral	1,60	659	A
B-11f	 Quiral	1,56	645	A
B-11g	 Quiral	1,50	675	A
B-11h	 Quiral	1,63	751	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-11i	 Quiral	1,63	685	A
B-11j	 Quiral	1,62	685	A
B-11k	 Quiral	1,57	701	A
B-11l		1,54	701	A

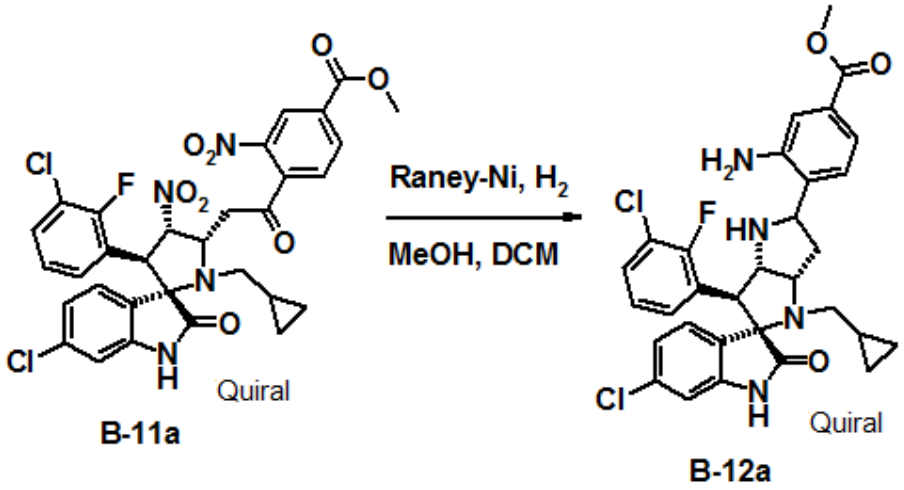
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-11m	 Quiral	1,54	701	A
B-11n	 Quiral	1,56	671	A
B-11o	 Quiral	1,70	687	A
B-11p	 Quiral	1,65	765	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-11q		1,55	672	A
B-11r	 Quiral	1,55	672	A
B-11s	 Quiral	0,89	672	J
B-11t		0,98	699	E

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-11u		0,98	699	E

Síntesis de los Intermediarios B-12

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-12a** (método I)

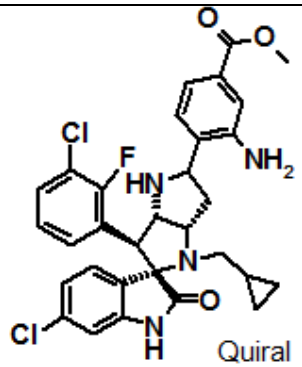
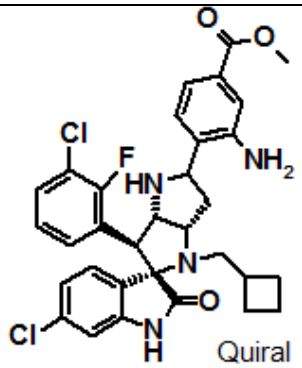
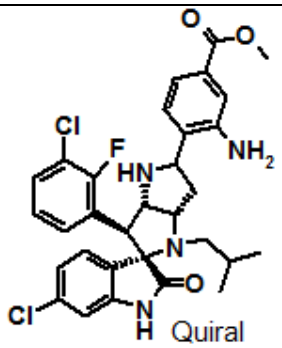
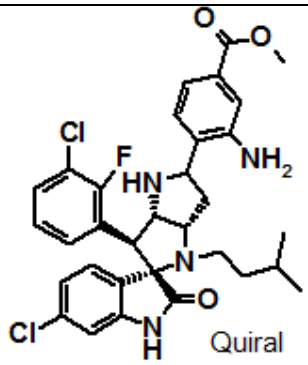


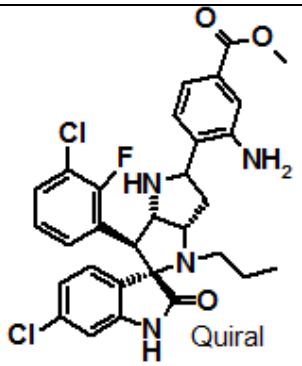
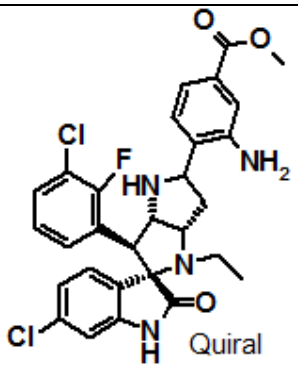
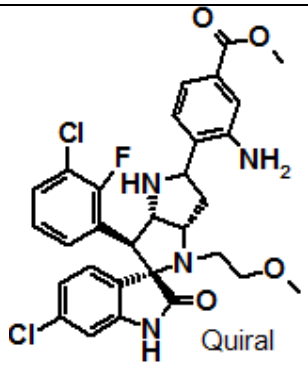
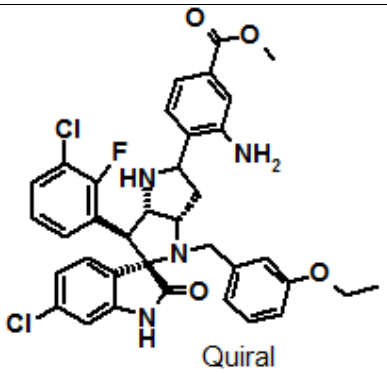
B-11a **B-12a**

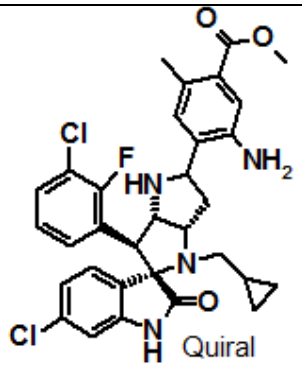
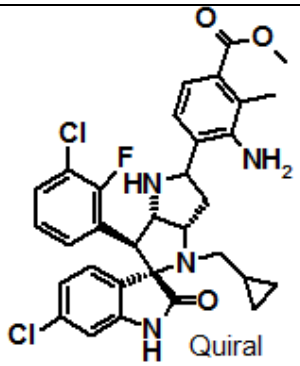
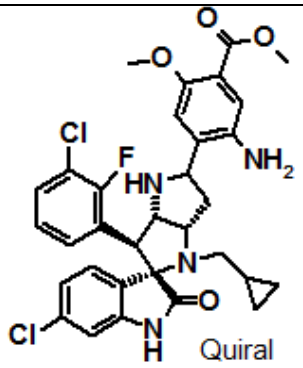
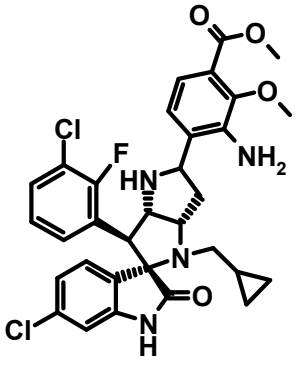
A una solución del Intermediario **B-11a** (1,10 g, 1,60 mmol) en MeOH (6 ml) y DCM (9 ml) en una autoclave se agregó una cantidad catalítica de níquel Raney y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno (8 bar). Se agregó níquel Raney adicional y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h adicionales en una atmósfera de nitrógeno (8 bar). La mezcla de reacción se filtró (Celite®) y los solventes se retiraron al vacío. Los residuos se disolvieron en EtOAc y se agregó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo **B-12a** se purificó mediante cromatografía de ser necesario. El Intermediario **B-12a** se obtuvo como una mezcla de dos diastereómeros que se usaron para la siguiente etapa sin separación.

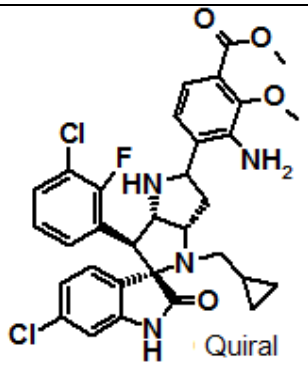
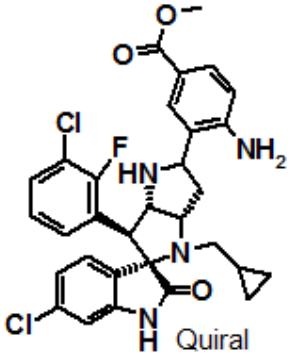
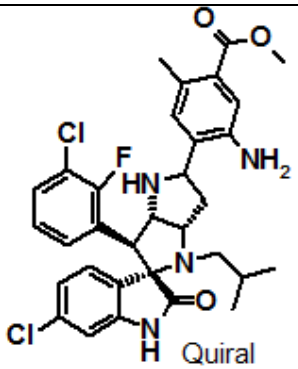
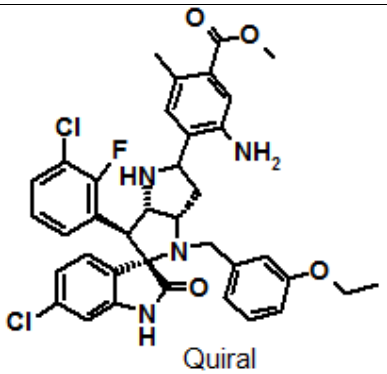
Los siguientes Intermediarios **B-12** (Tabla 10) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-11**.

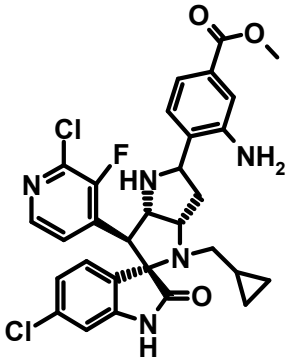
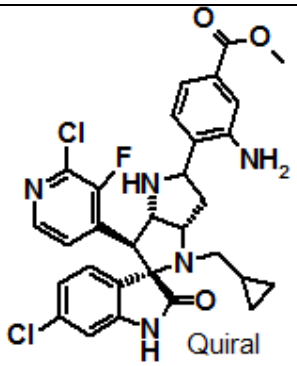
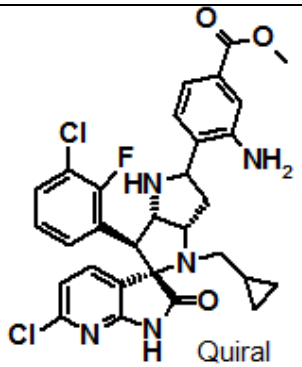
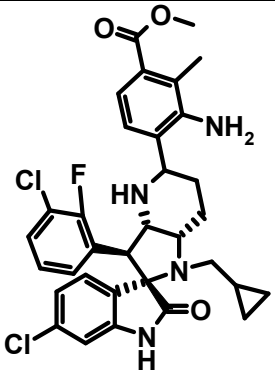
Tabla 10

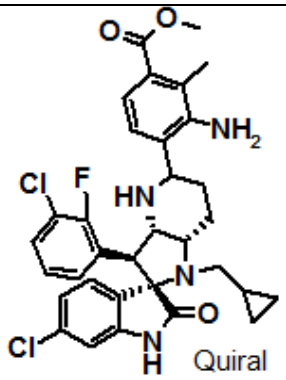
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-12a	 Quiral	1,52	595	A
B-12b	 Quiral	1,59	609	A
B-12c	 Quiral	1,58	597	A
B-12d	 Quiral	1,62	611	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-12e		1,53	583	A
B-12f		1,48	568	A
B-12g		1,40	599	A
B-12h		1,56	675	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-12i	 Quiral	1,55	609	A
B-12j	 Quiral	1,58	609	A
B-12k	 Quiral	1,42	625	A
B-12l		1,55	625	A

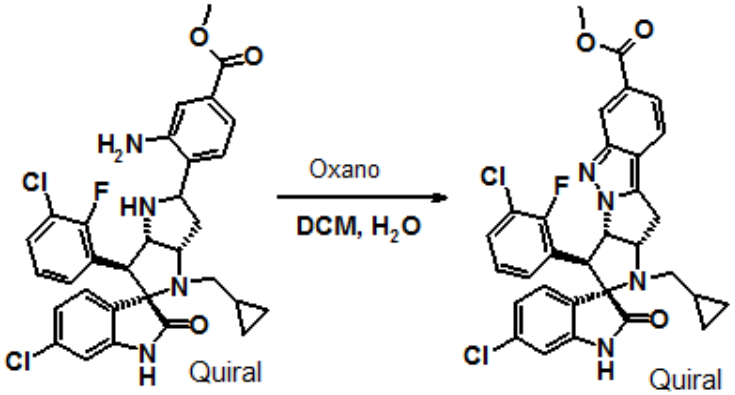
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-12m	 Quiral	1,55	625	A
B-12n	 Quiral	1,50	595	A
B-12o	 Quiral	1,63	611	A
B-12p	 Quiral	1,61	689	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-12q		1,48	596	A
B-12r	 Quiral	1,48	596	A
B-12s	 Quiral	1,44	596	A
B-12t		1,61	623	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-12u		1,61	623	A

Síntesis de los compuestos (Ia) de acuerdo con la invención

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ia-1** (método J)

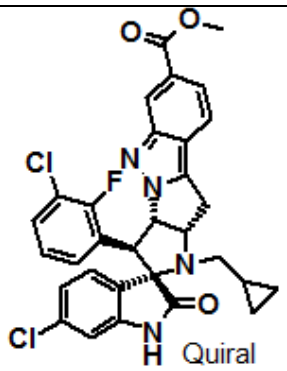
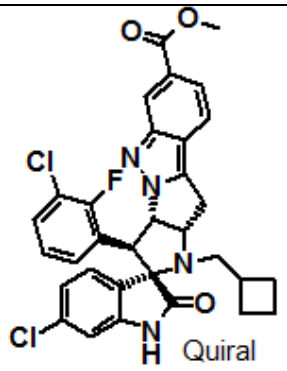
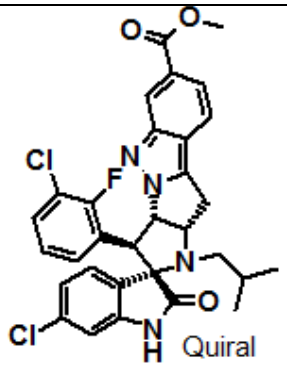
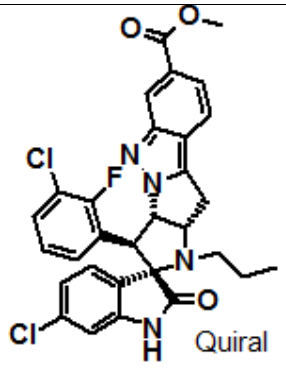


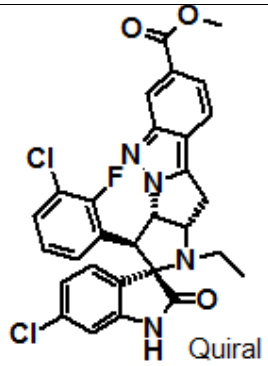
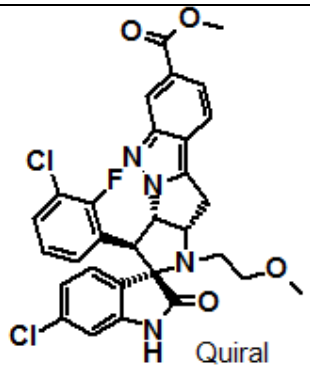
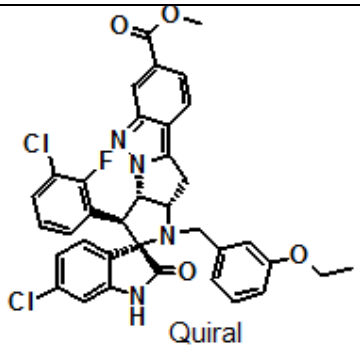
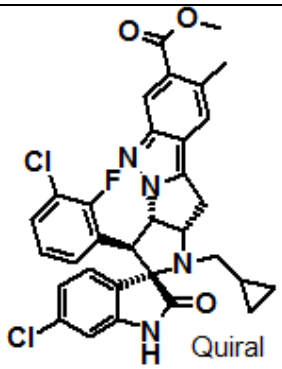
B-12a **Ia-1**

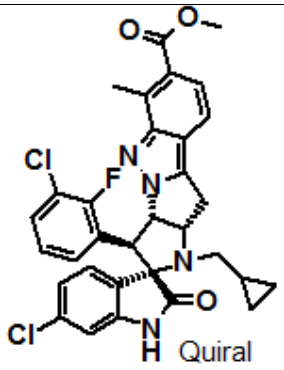
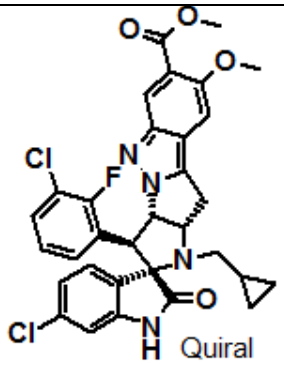
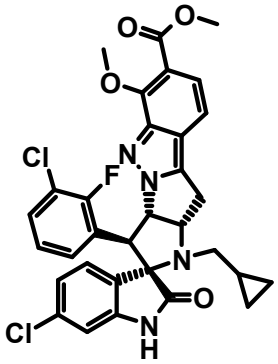
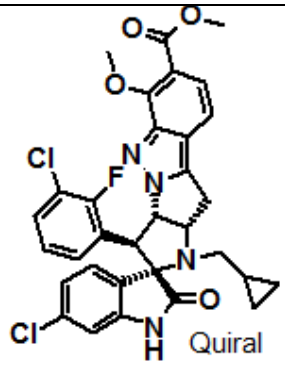
A una solución del Intermediario **B-12a** (329 mg, 0,65 mmol) en DCM (7 ml) se agregó por goteo una solución de Oxone® (793 mg, 1,29 mmol) en H_2O (7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción bifásica se agitó vigorosamente durante 20 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto **Ia-1**.

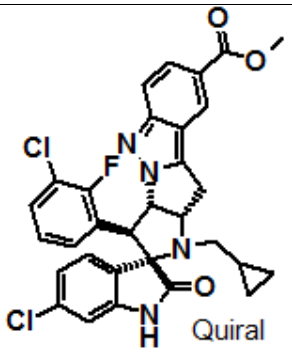
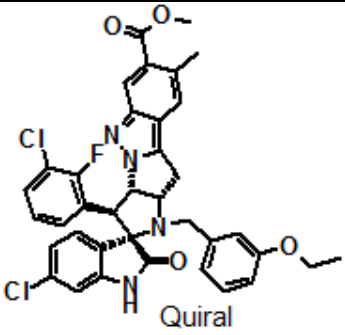
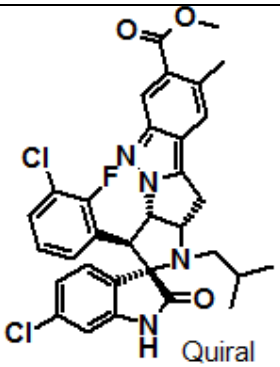
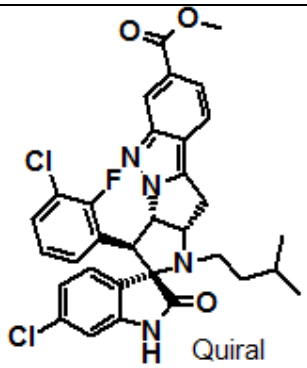
Los siguientes compuestos **(Ia)** (Tabla 11) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-12**.

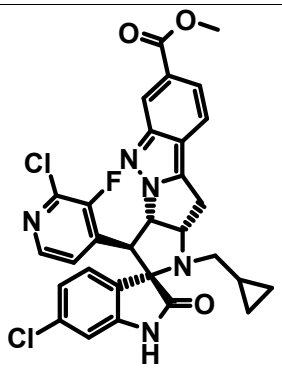
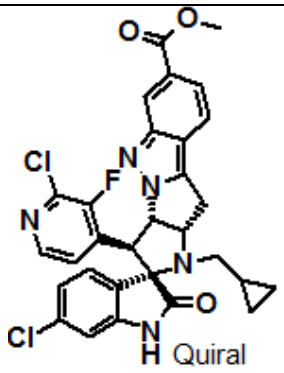
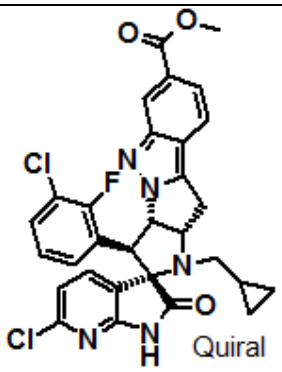
Tabla 11

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-1		1,60	591	A
Ia-2		1,67	605	A
Ia-3		1,64	593	A
Ia-4		1,59	579	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-5	 Quiral	1,54	565	A
Ia-6	 Quiral	1,49	595	A
Ia-7	 Quiral	1,59	671	A
Ia-8	 Quiral	1,64	605	A

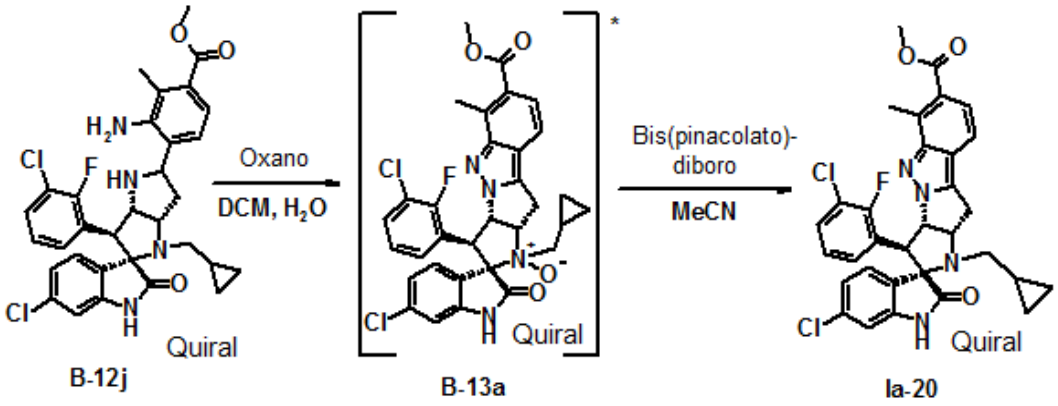
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-9	 Quiral	1,63	605	A
Ia-10	 Quiral	1,50	621	A
Ia-11		1,58	621	A
Ia-12	 Quiral	1,58	621	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-13	 Quiral	1,59	591	A
Ia-14	 Quiral	1,69	685	A
Ia-15	 Quiral	1,67	607	A
Ia-16	 Quiral	1,66	607	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-17		1,48	592	A
Ia-18	 Quiral	1,48	592	A
Ia-19	 Quiral	1,48	592	A

Síntesis de compuestos (Ia) adicionales de acuerdo con la invención

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ia-20 (método J + método K)**

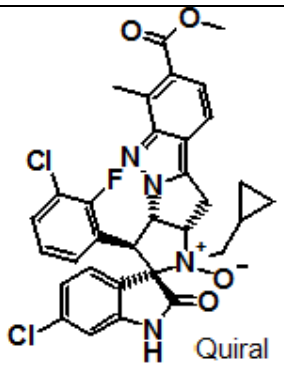
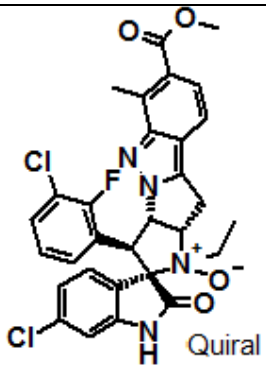
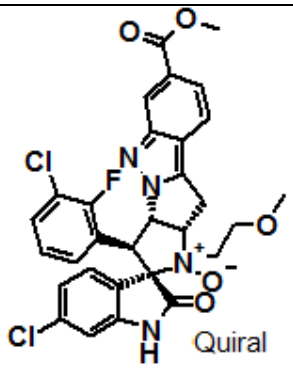
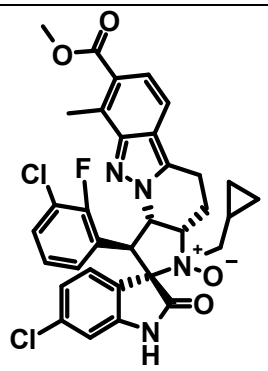


* La ubicación de la sobreoxidación/formación de N-óxido no está completamente clara. **B-13a** como se muestra parece ser probable.

A una solución del Intermediario **B-12j** (417 mg, 0,68 mmol) en DCM (10 ml) se agregó por goteo una solución de Oxone® (841 mg, 1,37 mmol) en H_2O (7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción bifásica se agitó vigorosamente durante 20 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 6 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío para obtener una mezcla cruda de **Ia-20** y una forma oxidada de **B-13a** (M+H = 621). Esta mezcla se disolvió en MeCN (4,2 ml) y se agregó bis(pinacolato)diborona (326 mg, 1,28 mmol). La mezcla de la reacción se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto **Ia-20**.

Los siguientes compuestos soberoxidados **B-13** (Tabla 12) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-12** y se pueden reducir a los compuestos **(Ia)** adicionales (Tabla 13).

Tabla 12

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-13a	 Quiral	0,96	621	C
B-13b	 Quiral	0,89	565	C
B-13c	 Quiral	0,94	611	C
B-13d		0,95	635	E

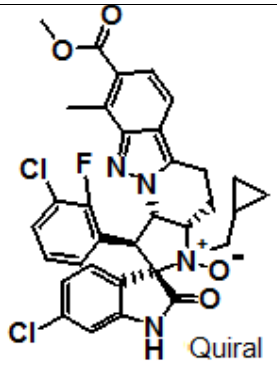
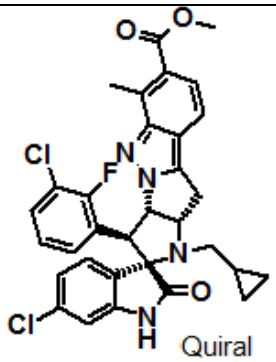
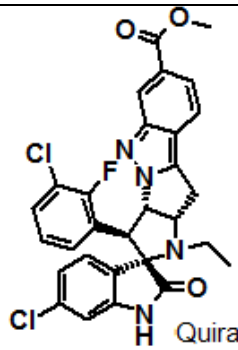
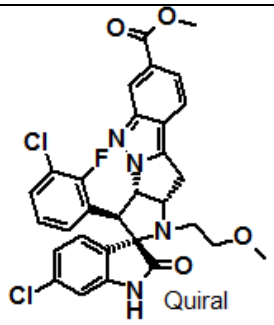
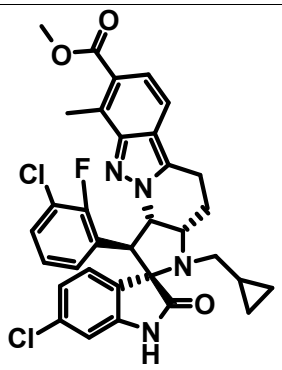
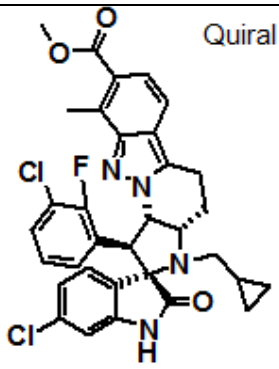
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
B-13e		0,95	635	E

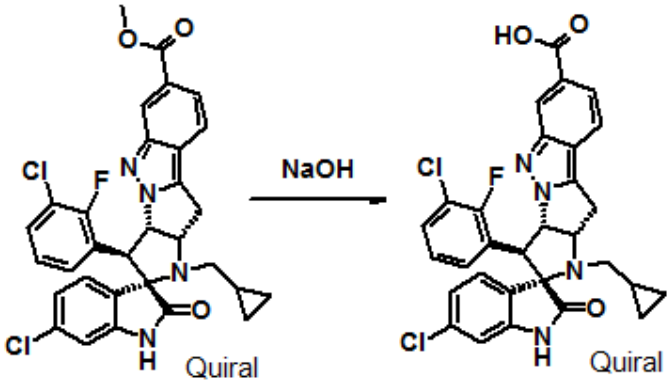
Tabla 13

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-20		1,66	605	A
Ia-21		1,54	565	A
Ia-22		1,46	595	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-23		1,01	619	E
Ia-24		1,01	619	E

Síntesis de compuestos (Ia) adicionales mediante saponificación de éster

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ia-25**

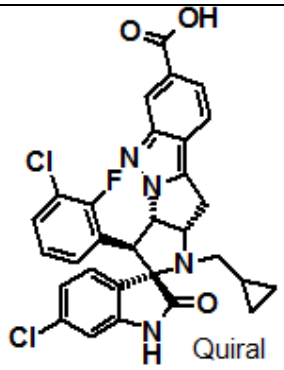
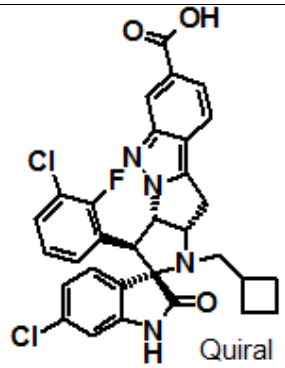
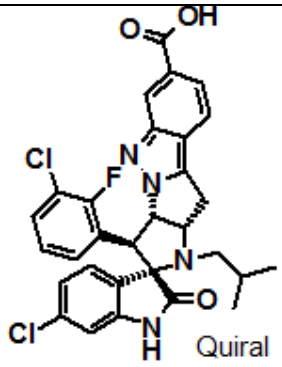


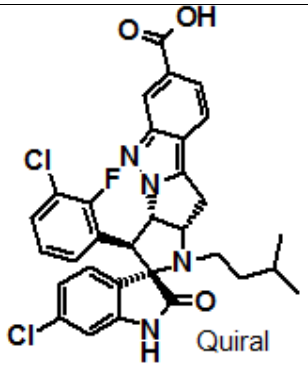
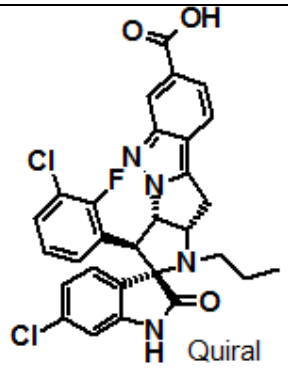
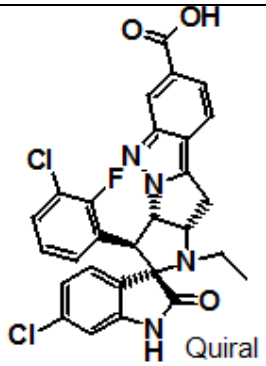
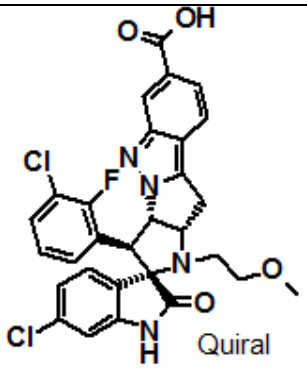
Ia-1 **Ia-25**

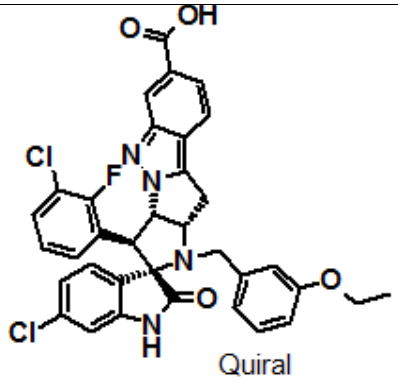
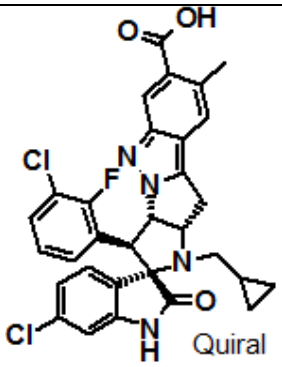
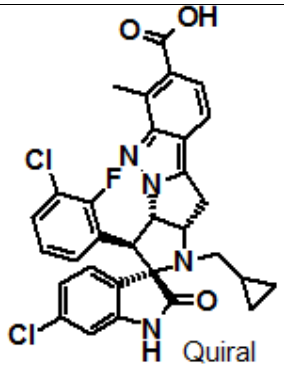
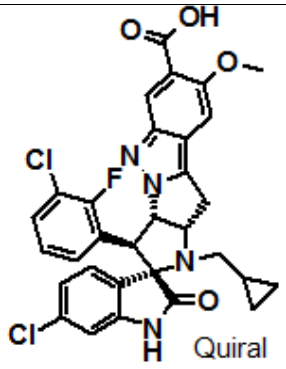
Se disolvió **Ia-1** (405 mg, 0,69 mmol) en THF (30 ml) y se agregó solución acuosa de NaOH (2 ml, 8 M). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 8 h. Después de la acidificación con HCl acuoso 2 M y de la extracción con EtOAc, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. La purificación con HPLC de fase inversa produce **Ia-25** puro.

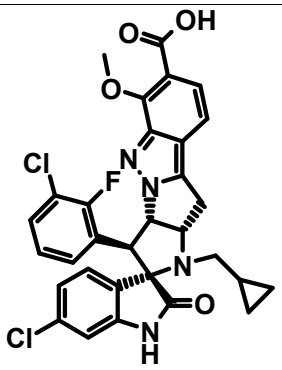
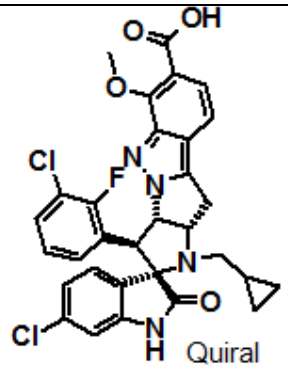
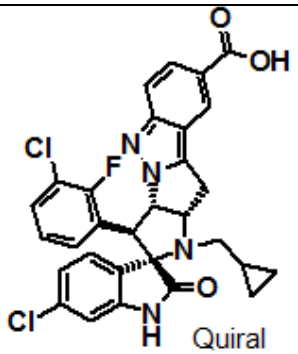
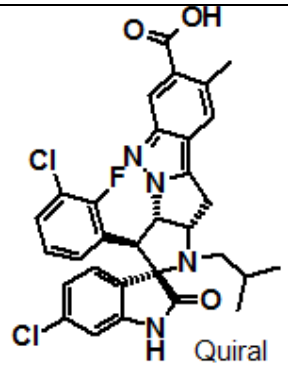
Los siguientes compuestos **(Ia)** (Tabla14) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ia)** obtenidos inicialmente.

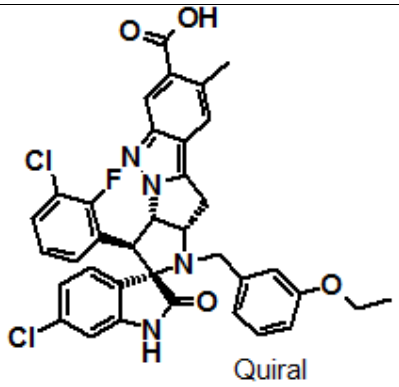
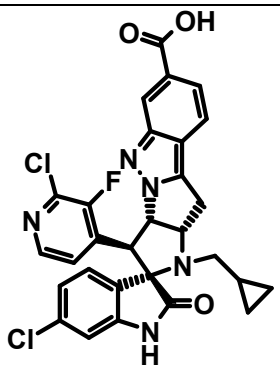
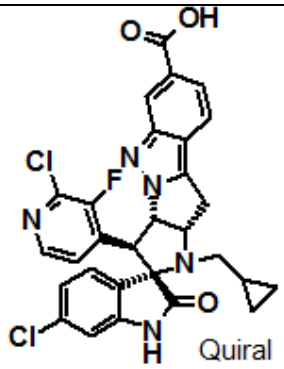
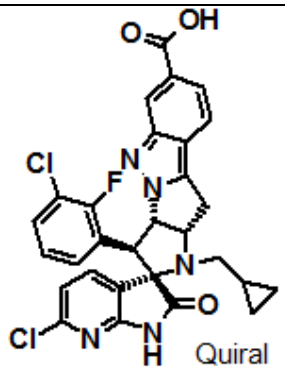
Tabla 14

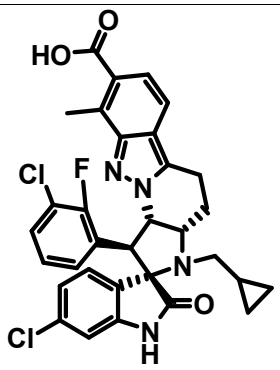
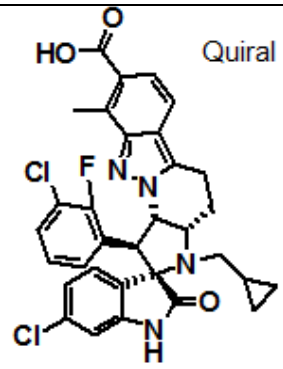
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-25		1,04	577	A
Ia-26		1,10	591	A
Ia-27		1,09	579	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-28		1,14	593	A
Ia-29		1,06	565	A
Ia-30		1,00	551	A
Ia-31		0,95	581	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-32	 Quiral	1,11	657	A
Ia-33	 Quiral	1,07	591	A
Ia-34	 Quiral	1,03	591	A
Ia-35	 Quiral	1,04	607	A

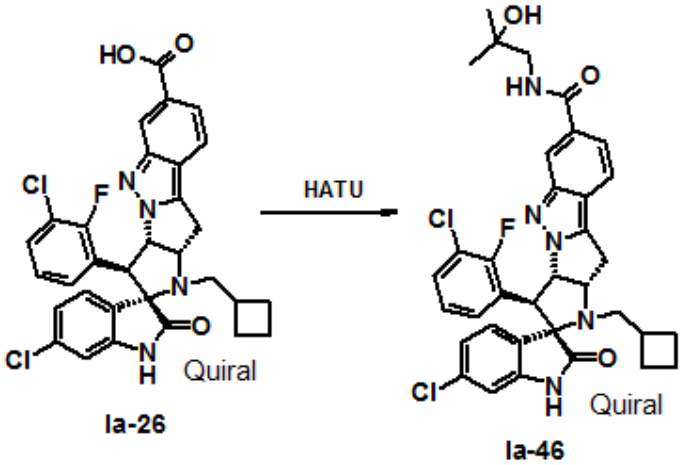
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-36		1,04	607	A
Ia-37	 Quiral	1,04	607	A
Ia-38	 Quiral	1,01	577	A
Ia-39	 Quiral	1,09	593	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-40	 Quiral	1,13	671	A
Ia-41		1,02	578	A
Ia-42	 Quiral	1,02	578	A
Ia-43	 Quiral	1,02	578	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-44		1,07	605	A
Ia-45		1,07	605	A

Síntesis de compuestos (Ia) adicionales mediante amidación

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ia-46**



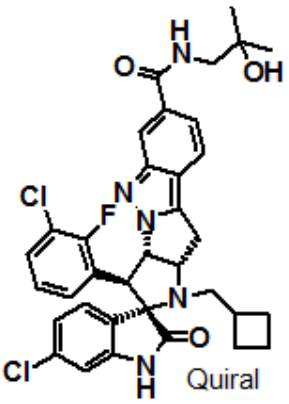
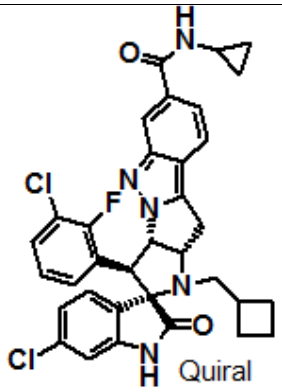
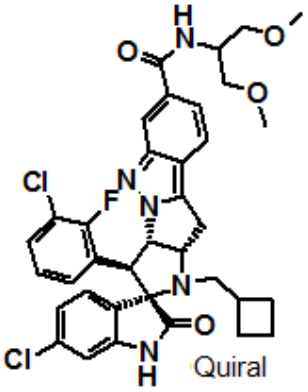
Ia-26 **Ia-46**

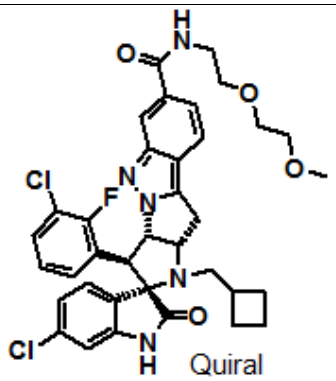
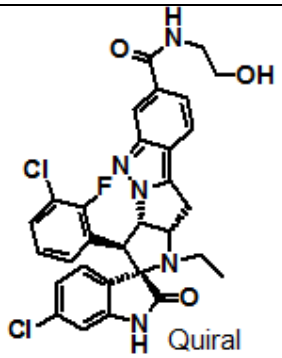
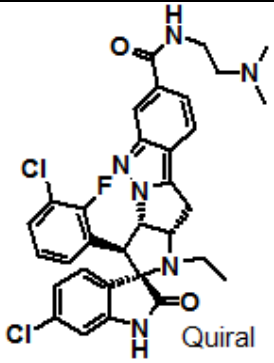
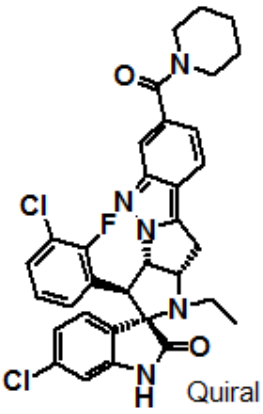
Se disolvió **Ia-26** (10 mg, 0,02 mmol) en THF anhidro (1 ml) y se agregó HATU (8 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. Luego de la adición de DIPEA (3,4 mg, 0,03 mmol) la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 1-Amino-2-metilpropan-2-ol (2 M en THF, 1,5 mg, 0,02 mmol) y la reacción se agitó durante 60 min adicionales. La mezcla de reacción cruda se sometió a cromatografía de

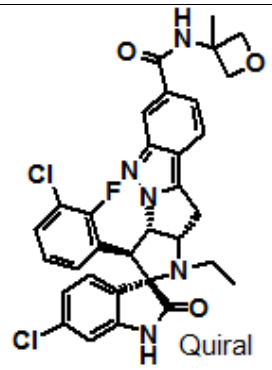
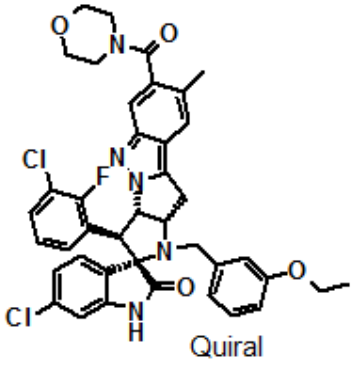
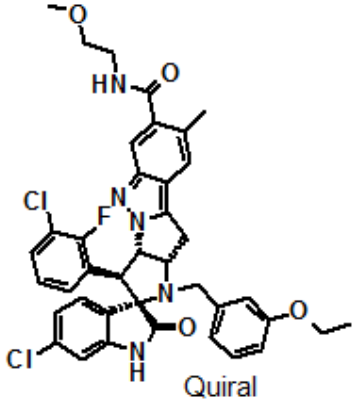
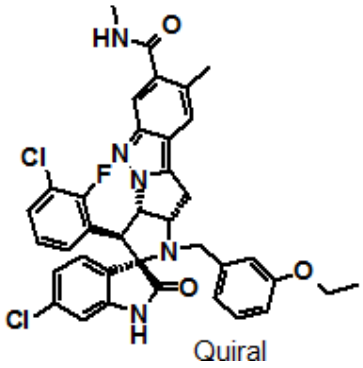
columna de fase inversa para obtener **Ia-46** puro.

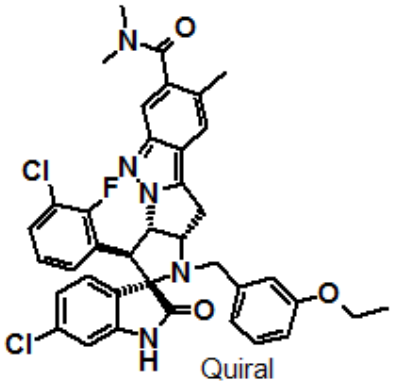
Los siguientes compuestos **(Ia)** (Tabla 15) están disponibles de manera análoga a partir de compuestos **(Ia)** obtenidos inicialmente.

Tabla 15

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-46		1,43	662	A
Ia-47		1,49	630	A
Ia-48		1,51	692	A

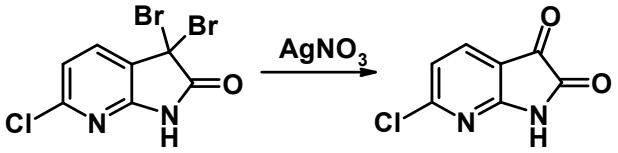
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-49		1,46	692	A
Ia-50		1,22	594	A
Ia-51		1,35	621	A
Ia-52		1,50	618	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-53	 Quiral	1,33	620	A
Ia-54	 Quiral	1,52	740	A
Ia-55	 Quiral	1,51	728	A
Ia-56	 Quiral	1,49	684	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ia-57	 Quiral	1,54	698	A

Síntesis de material de inicio S-1

Procedimiento experimental para la síntesis de **S-1b**

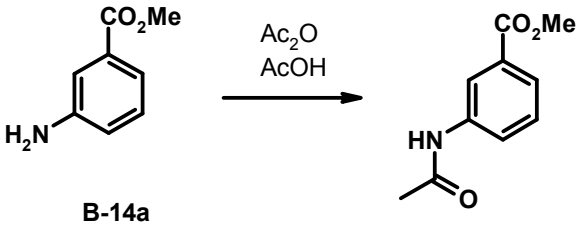


S-1b

Se suspendió 3,3-Dibromo-6-cloro-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona (7,6 g, 23,3 mmol) en acetonitrilo (500 ml) y agua (25 ml). Se agregó $AgNO_3$ (8,9 g, 52,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el acetonitrilo a presión reducida y se agregó EtOAc. Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$. La eliminación de los solventes proporciona 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2,3-dione **S-1b** puro.

Síntesis de los Intermediarios B-15

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-15a**



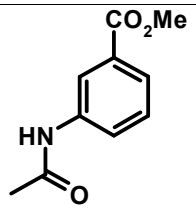
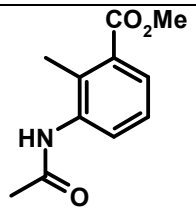
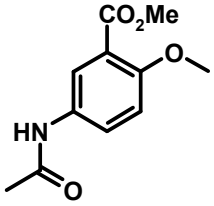
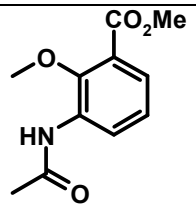
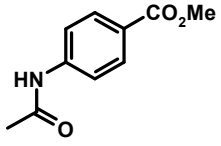
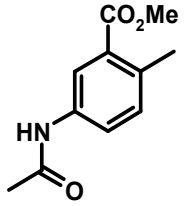
B-14a **B-15a**

A una solución de **B-14a** (1 eq.) en tolueno se agregó Ac_2O (1,05 eq.) por goteo a reflujo, y la mezcla se agitó a reflujo durante varios minutos. El producto **B-15a** se puede cristalizar de la mezcla mediante enfriamiento y posterior dilución.

Los siguientes Intermediarios **B-15** (Tabla 15-1) están disponibles de manera análoga a

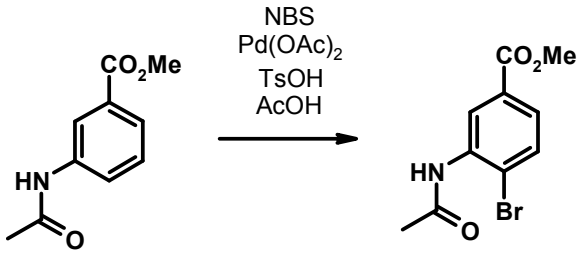
partir de diferentes anilinas **B-14**.

Tabla 15-1:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-15a		194
B-15b		208
B-15c		224
B-15d		224
B-15e		194
B-15f		208

Síntesis de los Intermediarios B-16

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-16a**

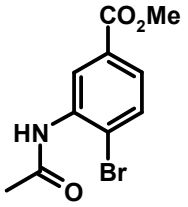
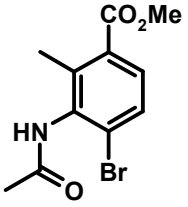
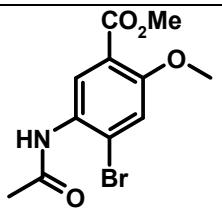
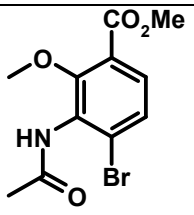


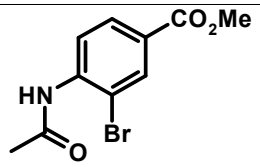
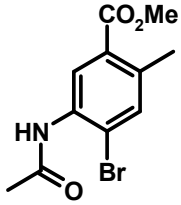
B-15a **B-16a**

A una solución de **B-15a** (1 eq.) en AcOH, se agregaron TsOH monohidrato (0,5 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (0,03 eq.). La mezcla se calentó hasta 75-80 °C y se agregó NBS (1,1 eq.) en porciones. Después de agitar a 75-80 °C durante algunos minutos, la solución se enfrió, y se agregó agua. El producto **B-16a** se puede aislar mediante filtración.

Los siguientes Intermediarios **B-16** (Tabla 15-2) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes acetamidas **B-15**.

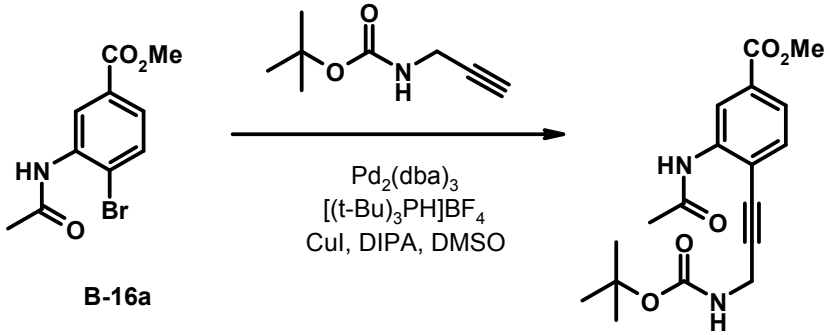
Tabla 15-2:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-16a		273
B-16b		287
B-16c		303
B-16d		303

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-16e		273
B-16f		287

Síntesis de los Intermediarios B-17

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-17a**



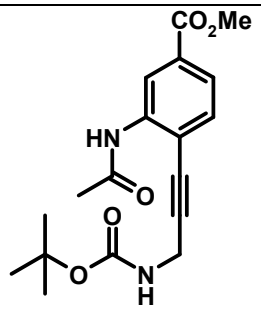
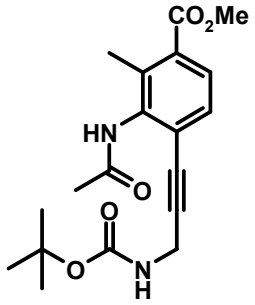
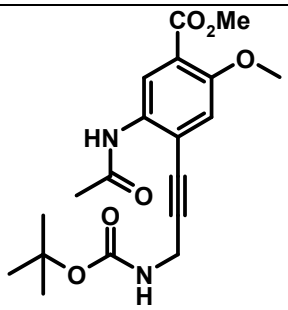
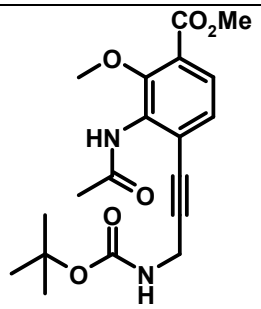
B-16a

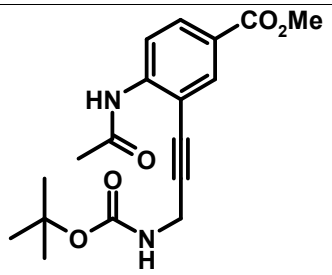
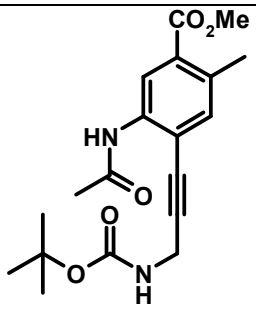
B-17a

A una suspensión de **B-16a** (1 eq.) en DMSO, se agregaron Boc-prop-2-inil-amina (1,3 eq.), CuI (0,02 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (0,01 eq.), $[(t\text{Bu})_3\text{P}]BF_4$ (0,04 eq.) y DIPA (5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de enfriar la suspensión y de agregar agua, el producto **B-17a** se puede aislar mediante filtración.

Los siguientes Intermediarios **B-17** (Tabla 15-3) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes bromo acetamidas **B-16**.

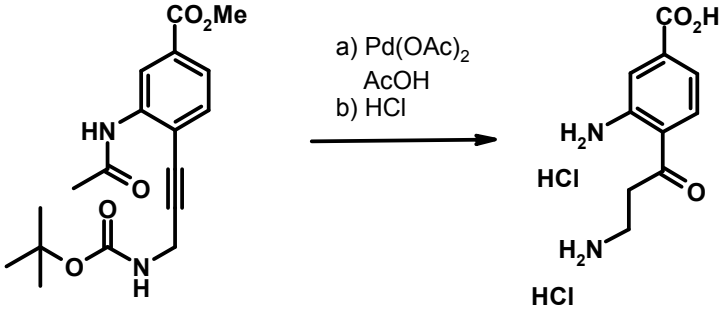
Tabla 15-3:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-17a		347
B-17b		361
B-17c		377
B-17d		377

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-17e		347
B-17f		361

Síntesis de los Intermediarios B-18

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-18a**

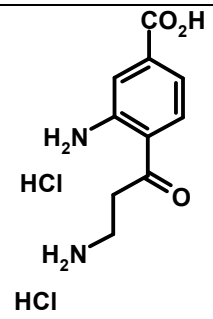
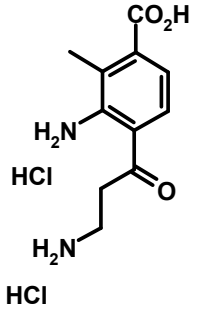
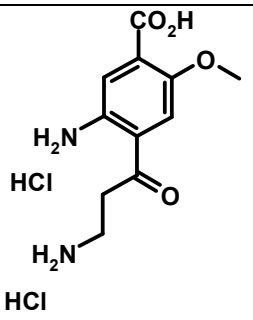
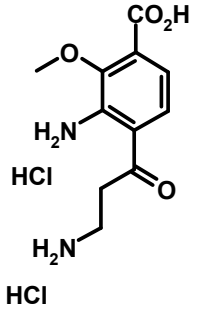


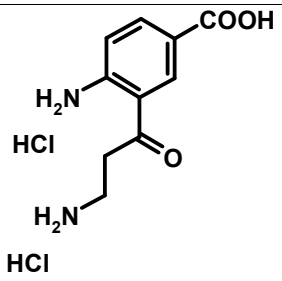
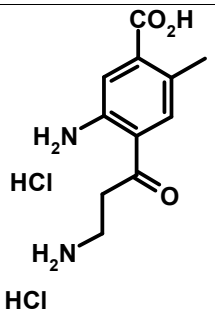
B-17a **B-18a**

A una solución de **B-17a** (1 eq.) en AcOH, se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,02 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que **B-17a** se consumió completamente. Posteriormente, se agregaron agua y HCl concentrado. Luego de la escisión del grupo Boc (disminución de la formación de CO_2), la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 días. El producto **B-18a** se puede cristalizar de la mezcla de reacción mediante enfriamiento.

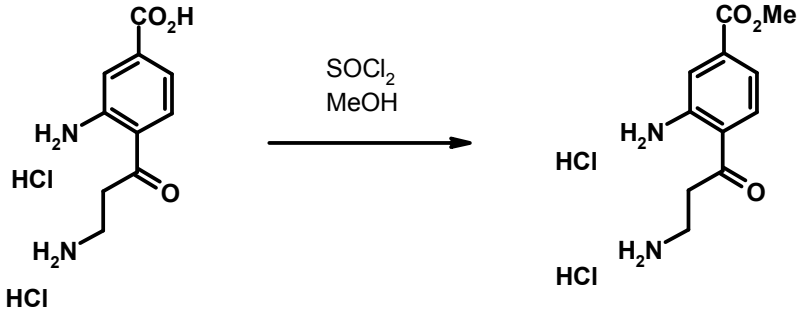
Los siguientes Intermediarios **B-18** (Tabla 15-4) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes fenilo alquinilos **B-17**.

Tabla 15-4:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-18a		209
B-18b		223
B-18c		239
B-18d		239

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-18e		209
B-18f		223

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-18g**

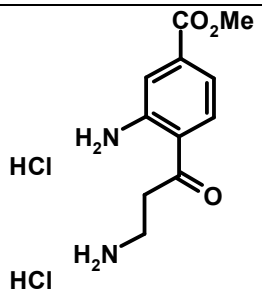
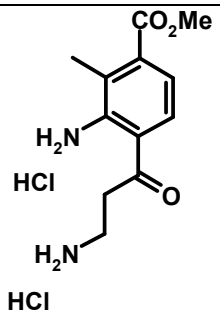
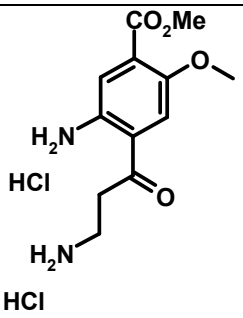
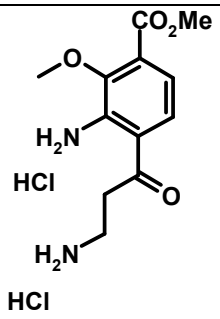


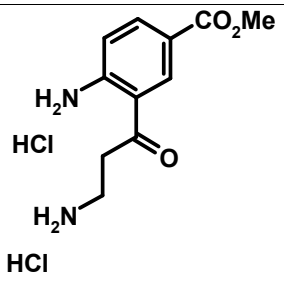
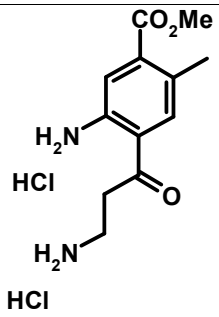
B-18a **B-18g**

A una suspensión de **B-18a** (1 eq.) en MeOH, se agregó $SOCl_2$ (3 eq.) por goteo a 60 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró en un filtro de carbón activado y los solventes se retiraron luego a presión reducida. El producto **B-18g** se puede purificar mediante cristalización.

Los siguientes intermediarios de éster del ácido benzoico **B-18** (Tabla 15-5) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes ácidos benzoicos **B-18** obtenidos inicialmente.

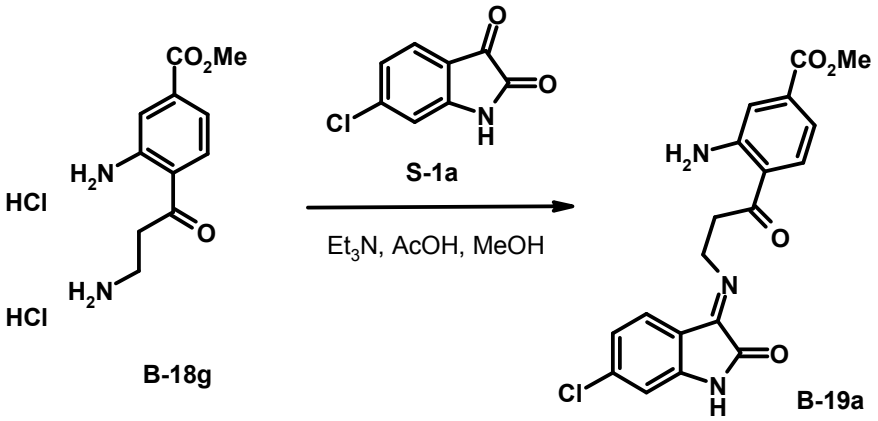
Tabla 15-5:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-18g		223
B-18h		237
B-18i		253
B-18j		253

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-18k		223
B-18l		237

Síntesis de los Intermediarios B-19

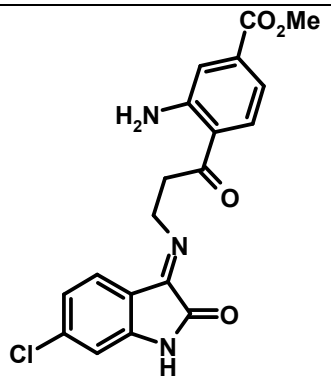
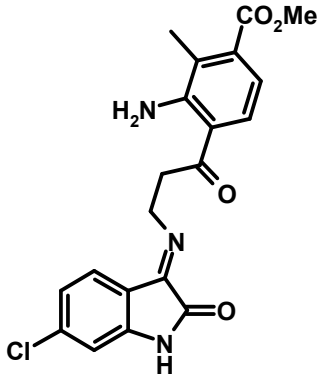
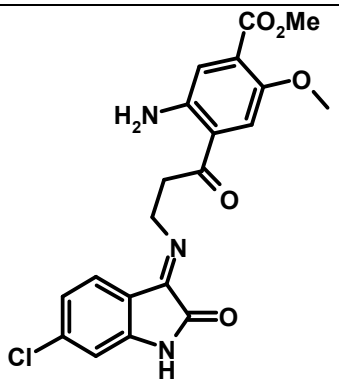
Procedimiento experimental para la síntesis de **B-19a**

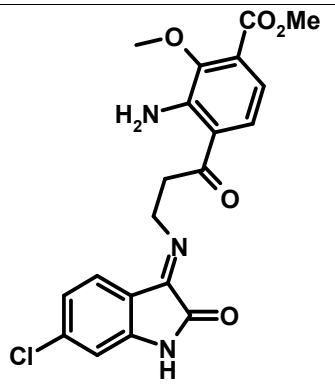
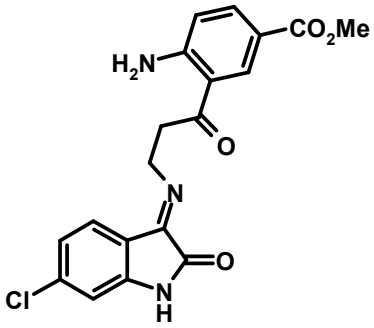
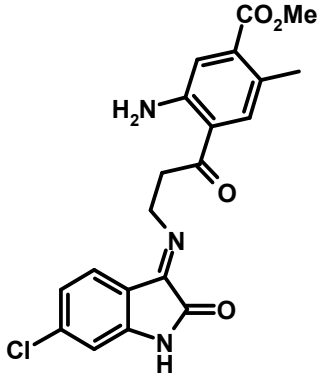


A una suspensión de **B-18g** (1 eq.) en MeOH, se agregaron 6-cloroisatina **S-1a** (1,1 eq.), AcOH (2,4 eq.) y TEA (2 eq.). Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, se puede filtrar el producto B-19a.

Los siguientes intermediarios de imina **B-19** (Tabla 15-6) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes ésteres de ácido benzoico **B-18**.

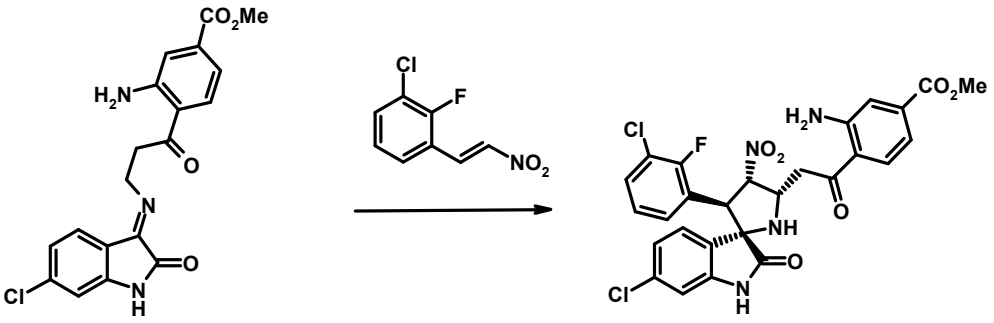
Tabla 15-6:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-19a		387
B-19b		400
B-19c		416

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-19d		416
B-19e		387
B-19f		400

Síntesis de los Intermediarios B-20

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-20a**



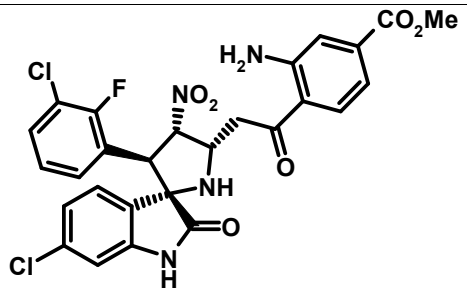
B-19a **B-20a**

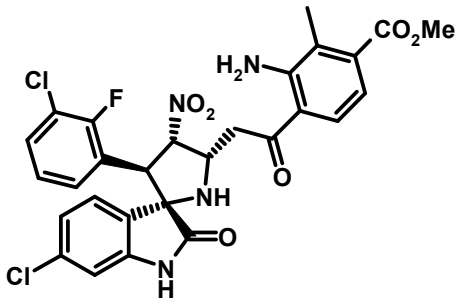
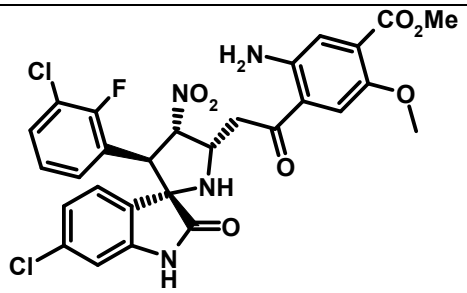
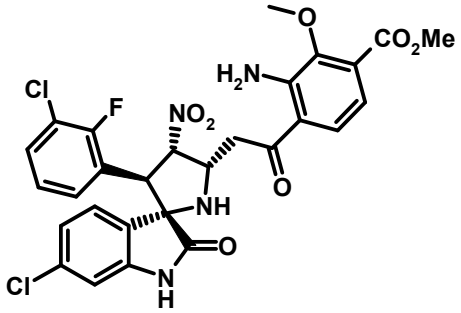
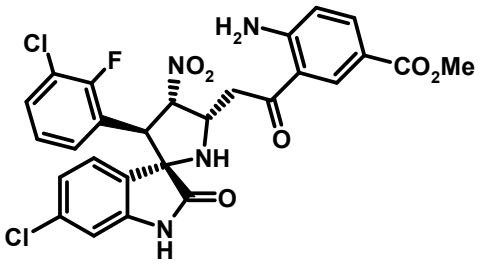
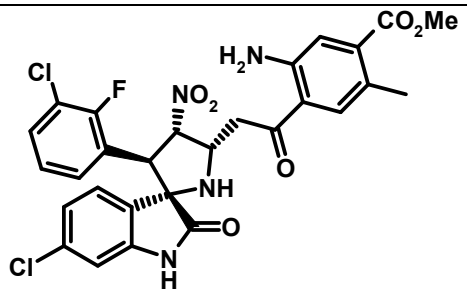
1-cloro-2-fluoro-3-(*E*)-2-nitro-vinil)-benceno (1,1 eq.) se suspendió en tolueno y agua y se calentó. Posteriormente, se agregaron la imina **B-19a** (1 eq.) y 1-metilpirrolidina (4 eq.). La mezcla se agitó a reflujo. La reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición de AcOH. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, y luego se agregó por goteo a *n*Hep. El producto **B-20a** se puede purificar mediante cristalización.

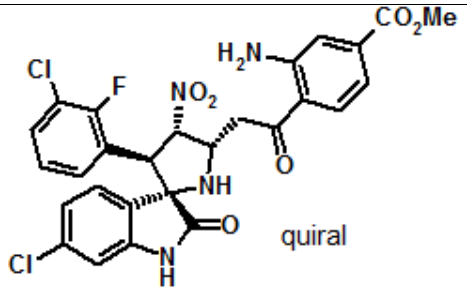
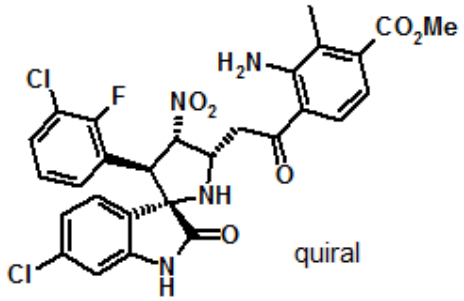
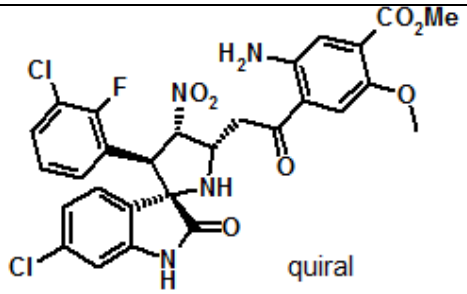
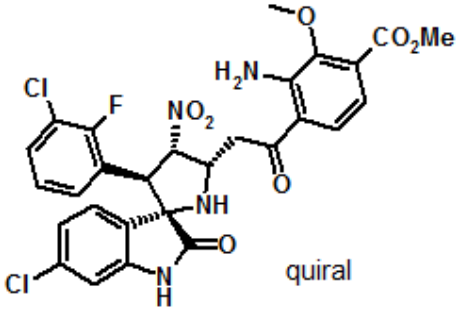
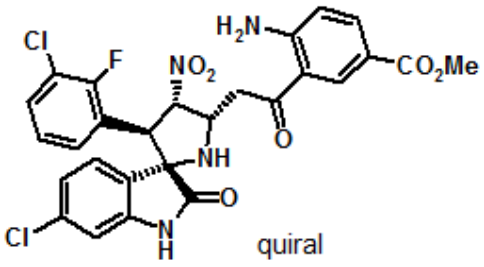
Si se desea una separación quiral de los enantiómeros de la mezcla racémica del Intermediario **B-20a**, se puede considerar una cristalización con ácidos quirales como, por ejemplo, ácido (*S*,*S*)-(+)-2,3-benzoil-D-tartárico, ácido (*S*,*S*)-(+)-2,3-*p*-toluil-D-tartárico, ácido (1*S*)-(+)canfor-10-sulfónico, ácido (1*R*)-(-)canfor-10-sulfónico, ácido (*R*)-(-)-mandélico, ácido L-piroglutámico o ácido (*S*,*S*)-D-(-)-tartárico. Se prefiere el uso de ácido (1*R*)-(-)canfor-10-sulfónico.

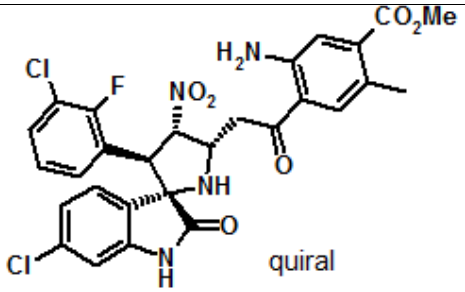
Los siguientes Intermediarios **B-20** (Tabla 15-7) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes iminas **B-19**.

Tabla 15-7:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-20a		587

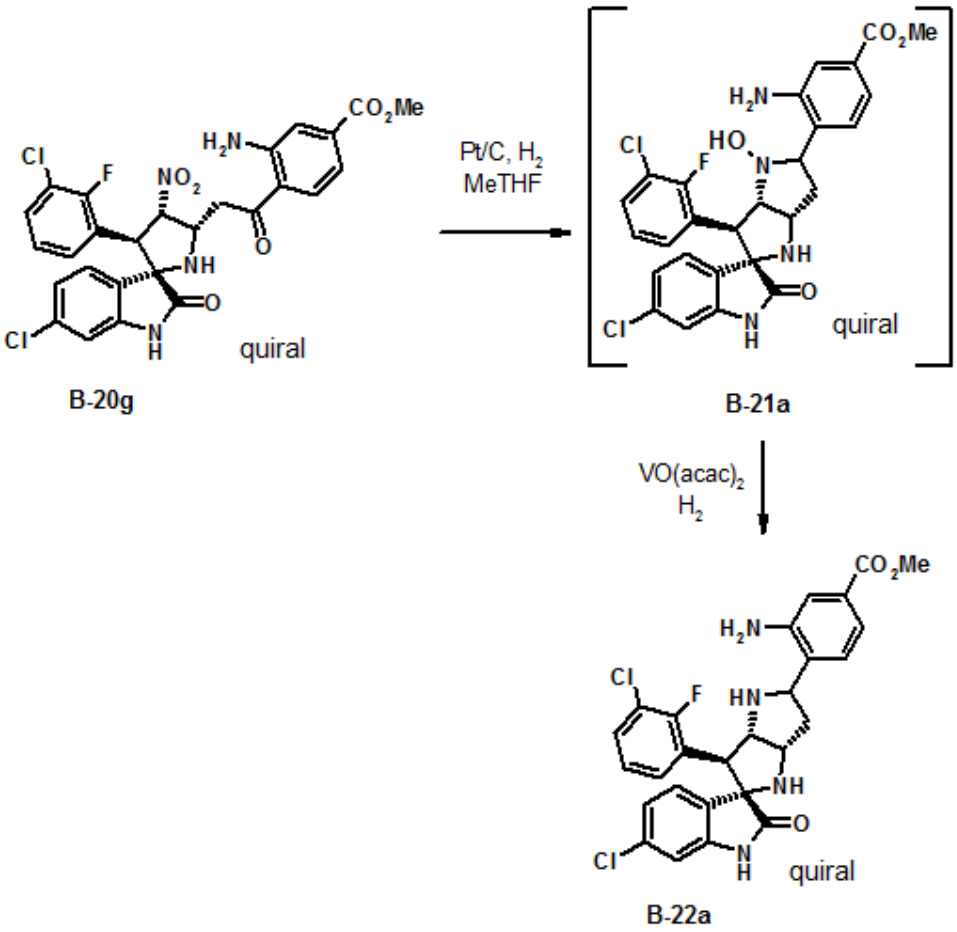
N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-20b		601
B-20c		617
B-20d		617
B-20e		587
B-20f		601

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-20g	 quiral	587
B-20h	 quiral	601
B-20i	 quiral	617
B-20j	 quiral	617
B-20k	 quiral	587

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-20l	 quiral	601

Síntesis de los Intermediarios B-22

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-22a**



B-20g **B-21a** **B-22a**

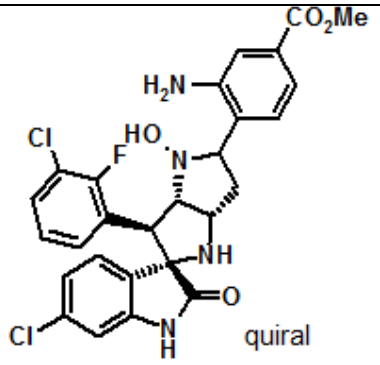
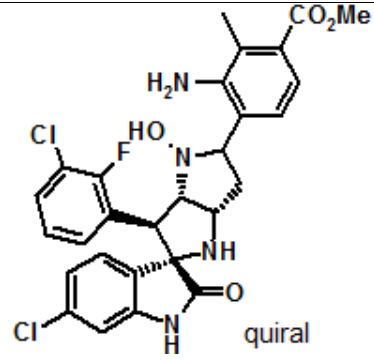
A una solución de **B-20g** (1 eq.) en MeTHF, se agregaron agua y Pt/C (15 % en peso). La mezcla se hidrogenó durante 3 días a 30 °C a una presión de 70 bar de H_2. Después de que se completó la conversión a **B-21a**, se agregó $VO(acac)_2$ (0,11 eq.), y la mezcla se hidrogenó adicionalmente a 30 °C a 70 bar durante 2 días. Los

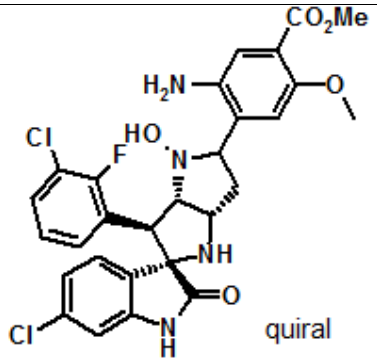
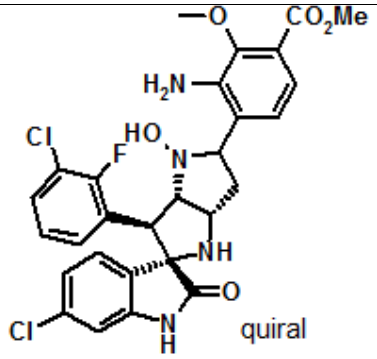
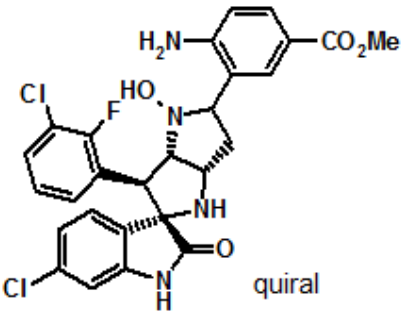
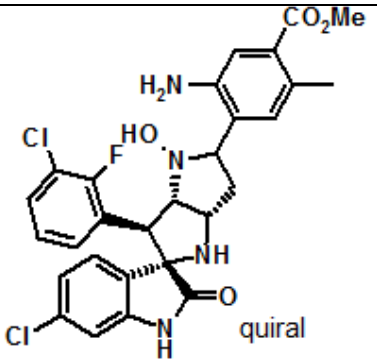
catalizadores se filtraron y el solvente se retiró a presión reducida. El producto **B-22a** se disolvió en tolueno, y el sulfato de **B-22a** se puede precipitar mediante la adición de H_2SO_4 2 M (1,11 eq.).

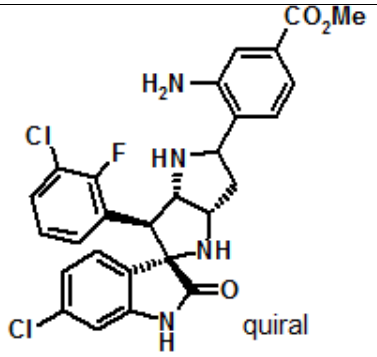
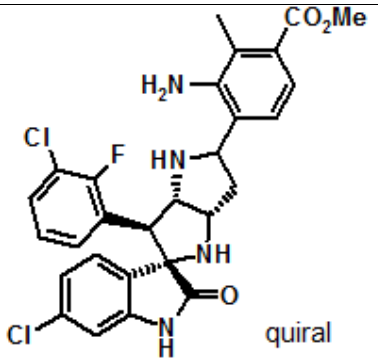
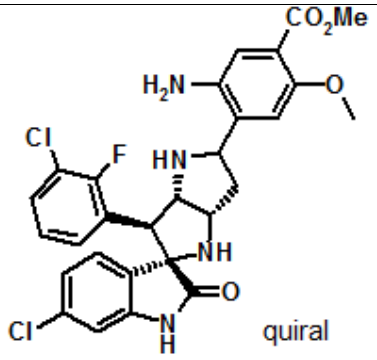
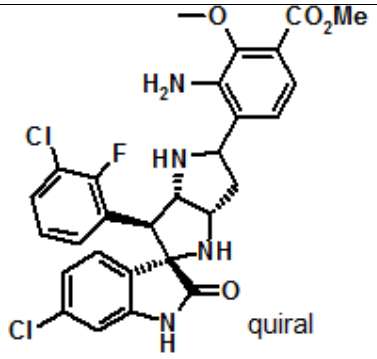
La secuencia de reacción **B-20** → **B-21** → **B-22** también es posible con **B-20** racémico (si no hay separación quiral de **B-20**). En este caso también se puede realizar separación quiral en la etapa de **B-22** mediante una cristalización con ácidos quirales como, por ejemplo, ácido (*S*,*S*)-(+)-2,3-benzoil-D-tartárico, ácido (*S*,*S*)-(+)-2,3-*p*-toluil-D-tartárico, ácido (1*S*)-(+)canfor-10-sulfónico, ácido (*R*)-(-)-mandélico, ácido L-piroglutámico, ácido (*S*,*S*)-D-(-)-tartárico, ácido (*S*)-(-)-L-málico o ácido L-(+)-láctico (se prefiere ácido (*S*,*S*)-(+)-2,3-*p*-toluil-D-tartárico).

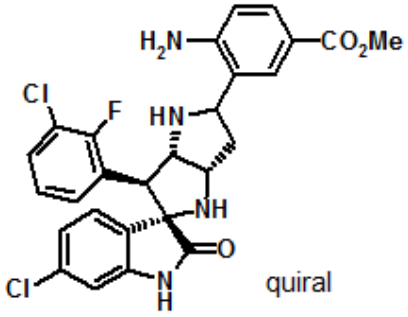
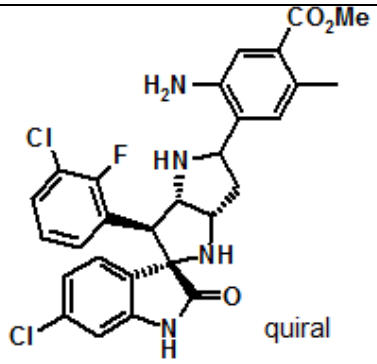
Los siguientes Intermediarios **B-21** and **B-22** (Tabla 15-8) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-20**.

Tabla 15-8:

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-21a	 quiral	557
B-21b	 quiral	571

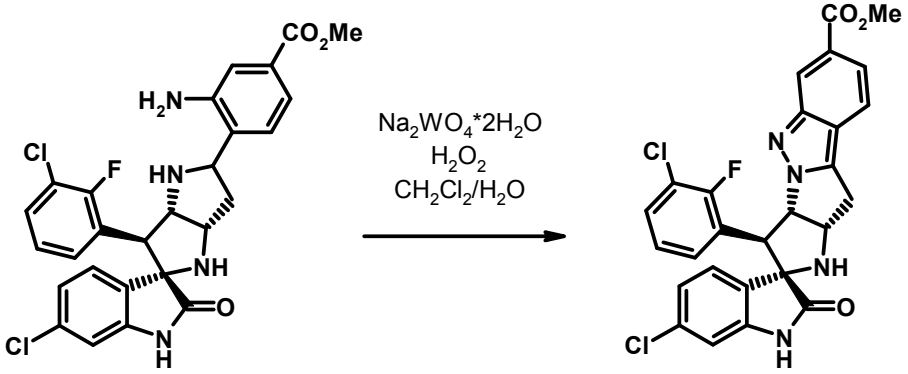
N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-21c	 quiral	587
B-21d	 quiral	587
B-21e	 quiral	557
B-21f	 quiral	571

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-22a	 quiral	541
B-22b	 quiral	555
B-22c	 quiral	571
B-22d	 quiral	571

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-22e	 quiral	541
B-22f	 quiral	555

Síntesis de los Intermediarios B-23

Procedimiento experimental para la síntesis de **B-23a**

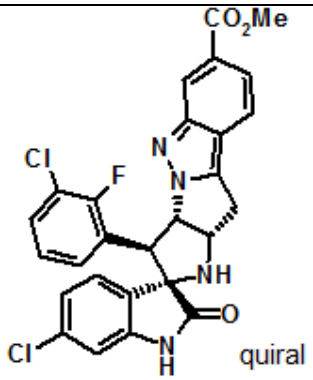
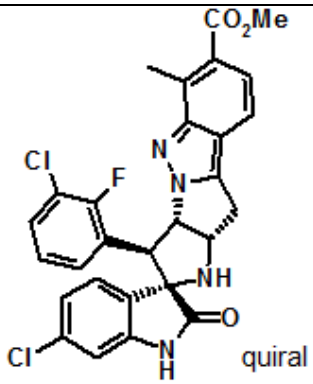
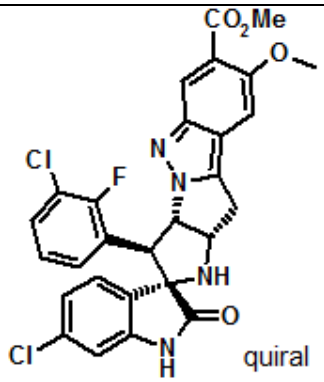
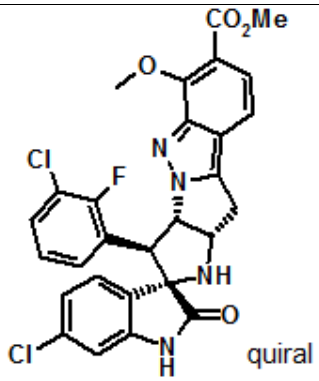


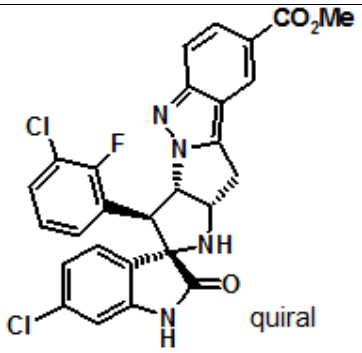
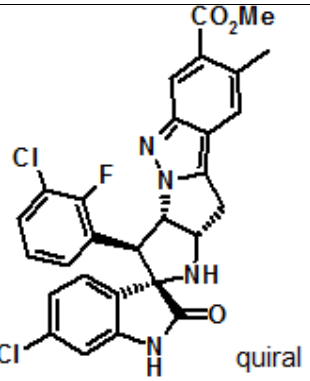
B-22a **B-23a**

A una suspensión de **B-22a** (1 eq.) en CH_2Cl_2 y agua (4:1), se agregaron Na_2WO_4 dihidrato (0,01 eq.) y solución de H_2O_2 (30 % en agua, 2,5 eq.), y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Luego se agregó una solución de K_2CO_3 (2 eq.) en agua, y el CH_2Cl_2 se eliminó a presión reducida. El producto sólido **B-23a** se puede purificar mediante suspensión en un solvente adecuado.

Los siguientes Intermediarios **B-23** (Tabla 15-10) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **B-22**.

Tabla 15-9:

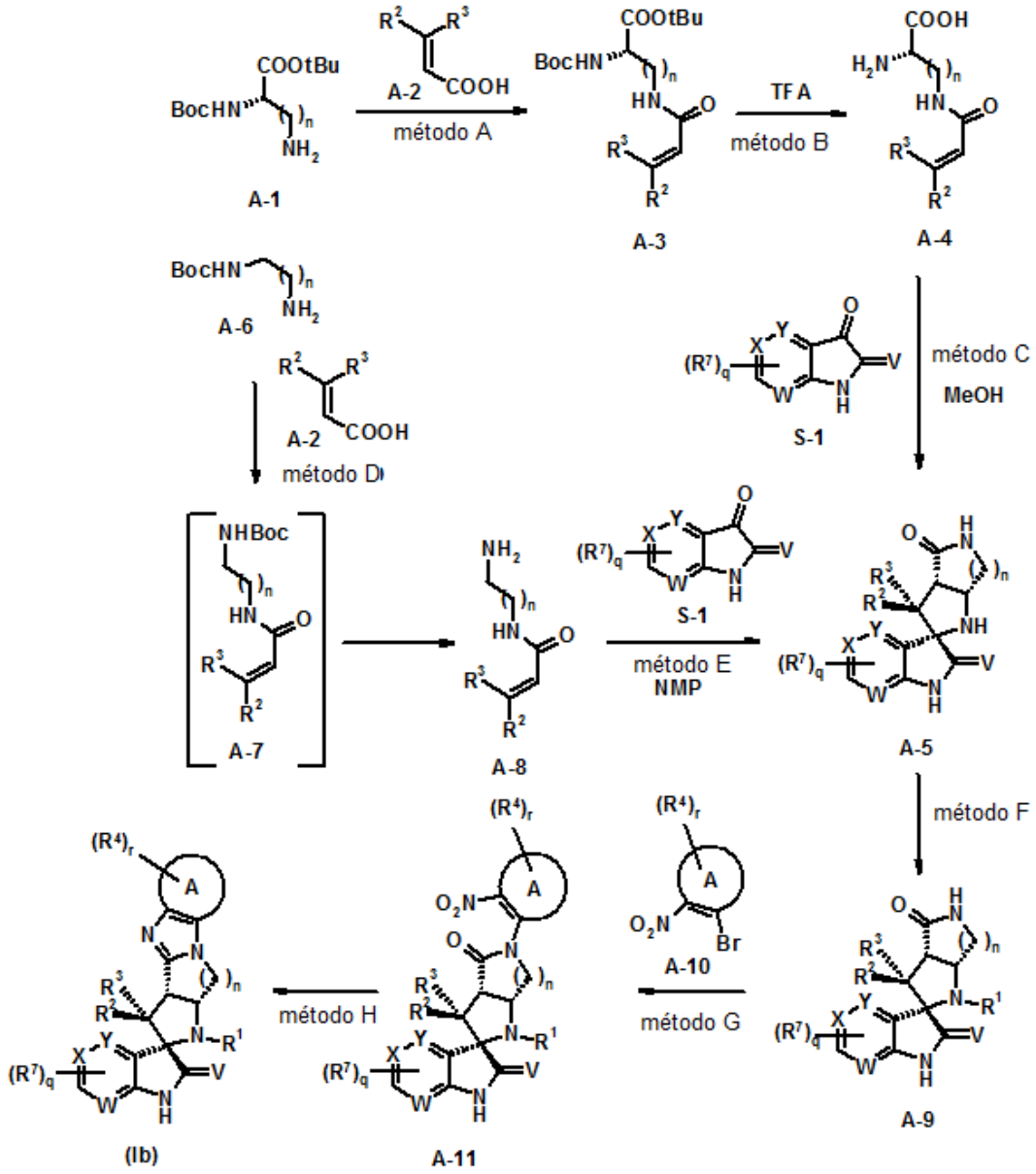
N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-23a	 quiral	537
B-23b	 quiral	551
B-23c	 quiral	567
B-23d	 quiral	567

N.°	Estructura	$[M+H]^+$
B-23e	 quiral	537
B-23f	 quiral	551

Compuestos (Ib)

Esquema general de reacción y resumen de la vía de síntesis

Esquema 3



Los compuestos novedosos de estructura **(Ib)** se pueden preparar en etapas mediante una vía de síntesis a partir de aminoácidos protegidos **A-1** (esquema 3). En primer lugar, una reacción de acilación que usa derivados de ácido acrílico **A-2** produce los compuestos de estructura **A-3** (método A). Los ácidos acrílicos no disponibles en forma directa se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacción de Wittig (**D-1**, **D-2**, no representada en el esquema 3). El tratamiento de los Intermediarios **A-3** en

condiciones ácidas, preferentemente con ácido trifluoroacético, forma derivados de aminoácidos insaturados libres **A-4** (método B). Una cicloadición 1,3-dipolar descarboxilativa de **A-4** y derivados de isatina **S-1** produce los cicloaductos **A-5** como una mezcla de diastereómeros y construye el sistema espiro (método C). Los diastereómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante HPLC o SFC. La mezcla racémica que se puede obtener se puede resolver mediante separación SFC quiral o en cualquier etapa posterior en la síntesis. También se pueden aplicar otros medios conocidos para la separación de enantiómeros en esta etapa o luego de cualquier etapa de síntesis descrita en la presente, por ejemplo, cristalización, resolución quiral, HPLC quiral, etc (véase también *Enantiomers, racemates, and resolutions,* Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen **John Wiley and Sons, NY, 1981**).

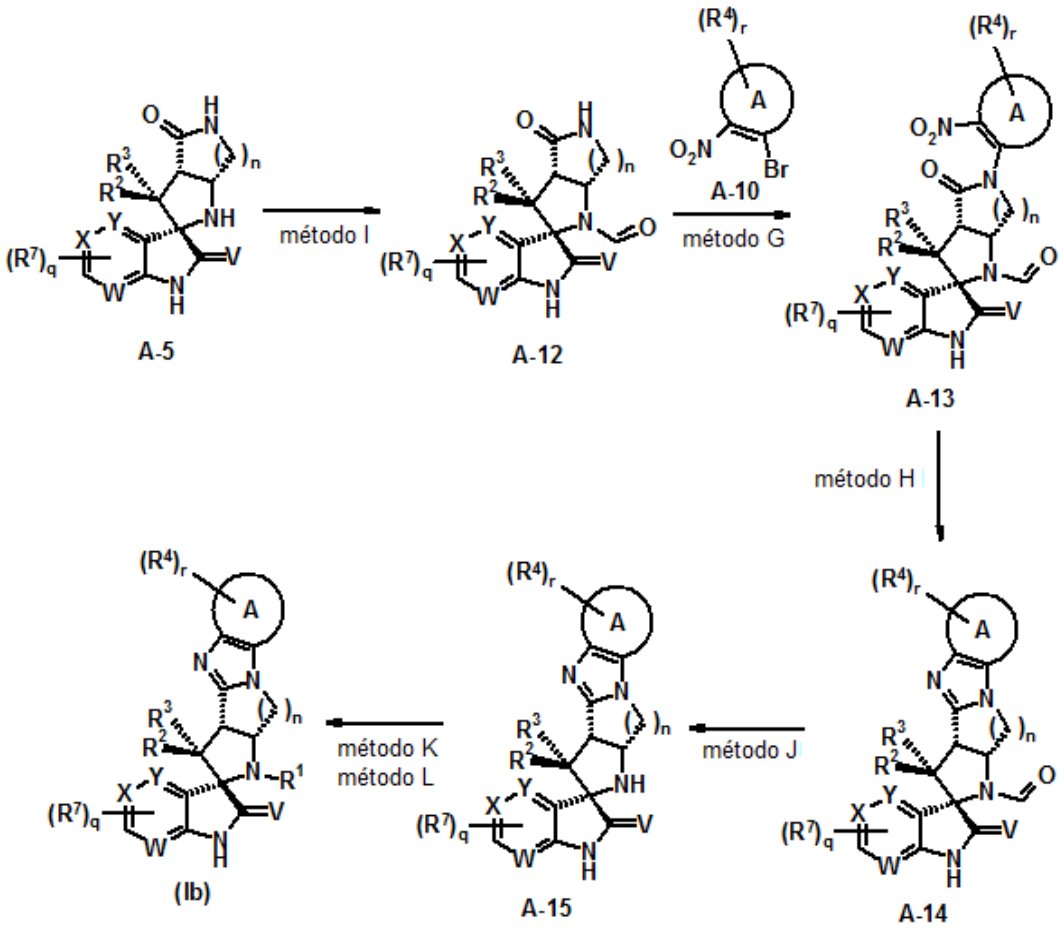
De manera alternativa, el cicloaducto **A-5** se puede preparar mediante cicloadición 1,3-dipolar de la amina **A-8** y derivados de isatina **S-1** como una mezcla de diastereómeros (método E). Los Intermediarios **A-8** se pueden preparar en un recipiente de las aminas **A-6** mediante una reacción de acilación que usa derivados de ácido acrílico **A-2** y escisión posterior del grupo protector Boc mediante la adición de HCl (método D).

Los Intermediarios **A-5** se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para obtener los Intermediarios **A-9** (introducción de $\mathbf{R^1}$, método F). De manera alternativa, una reacción de alquilación, adición, acilación o sulfonación se puede realizar con **A-5** para obtener intermediarios adicionales de la Fórmula **A-9**. Someter los Intermediarios **A-9** a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, amidación de Buchwald) con nitro (hetero)aril haluros sustituidos **A-10** proporciona los Intermediarios **A-11** (método G). Una ciclización reductora de los Intermediarios **A-11** mediante tratamiento con polvo de hierro en ácido acético o agentes reductores alternativos proporciona los compuestos **(Ib)**.

Los compuestos **(Ib)** que se obtienen inicialmente se pueden derivatizar en etapas de derivatización opcionales no representadas explícitamente en los esquemas en todos los residuos, especialmente en $\mathbf{R^4}$, si tienen grupos funcionales que se pueden modificar adicionalmente, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos amino e hidroxi (que incluyen aminas cíclicas), funciones de ácido carboxílico o de éster, nitrilos, etc., para obtener compuestos **(Ia)** adicionales mediante transformaciones químicas orgánicas sólidamente establecidas tales como reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, acilación, amidación, adición, reducción o alquilación o escisión (reductora)

de los grupos protectores. Estas etapas adicionales no se representan en los esquemas generales. Asimismo, también es posible incluir estas etapas adicionales en las vías de síntesis representadas en los esquemas generales, es decir, para llevar a cabo reacciones de derivatización con compuestos intermedios. Adicionalmente, también puede ser posible usar bloques de construcción que tienen grupos protectores, es decir, se necesitan etapas adicionales para la desprotección .

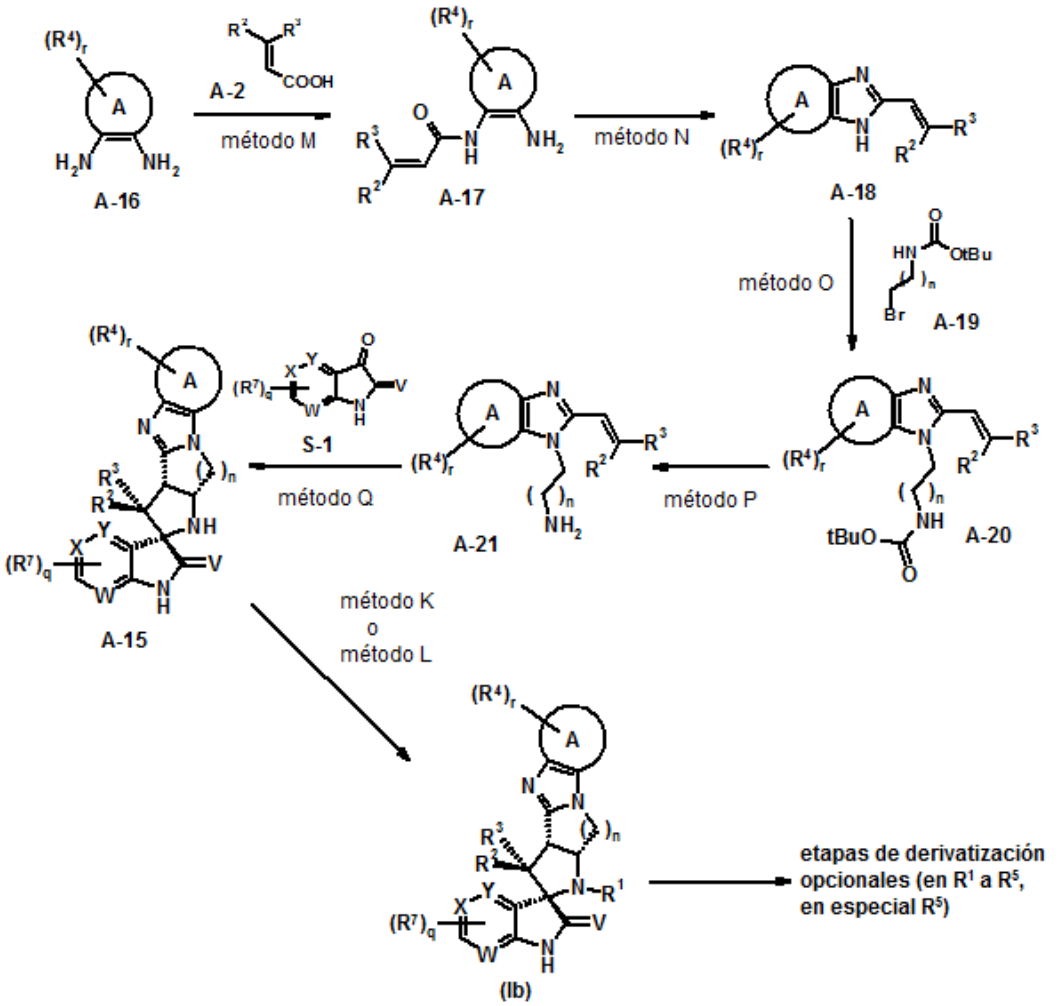
Esquema 4



De manera alternativa, los compuestos novedosos de estructura **(Ib)** se pueden preparar en etapas mediante una vía de síntesis a partir de los Intermediarios **A-5** (esquema 4). Los Intermediarios **A-5** se tratan con anhídrido acético en ácido fórmico para generar los Intermediarios **A-12** (método I). Someter los Intermediarios **A-12** a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal (por ejemplo, amidación de Buchwald) con nitro (hetero)aril haluros sustituidos **A-10** proporciona los Intermediarios **A-13** (método G). Una ciclización reductora de los Intermediarios **A-13** mediante tratamiento con polvo de hierro en ácido acético o agentes reductores alternativos

proporciona los Intermediarios **A-14**. La desformilación mediada por ácido clorhídrico en MeOH proporciona los Intermediarios **A-15** (método J). Los Intermediarios **A-15** se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para obtener los compuestos **(Ib)** (introducción de **R^1**, métodos K y L). De manera alternativa, una reacción de alquilación, adición, acilación o sulfonación se puede realizar con **A-15** para proporcionar compuestos adicionales de la Fórmula **(Ib)**.

Esquema 5

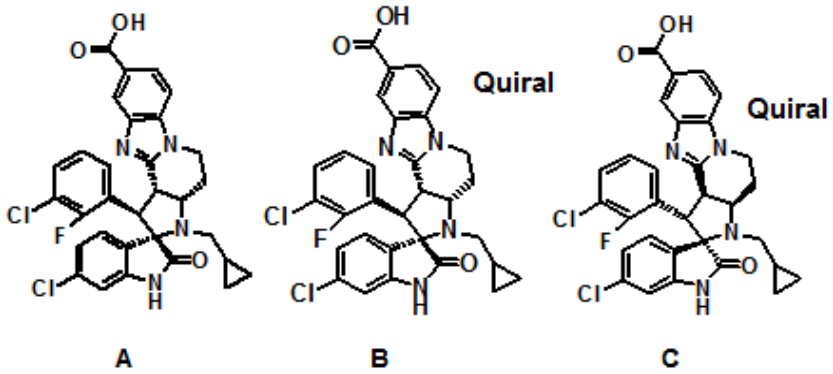


De manera alternativa, los compuestos novedosos de estructura **(Ib)** se pueden preparar en etapas mediante una vía de síntesis a partir de diamino (hetero)arilos **A-16** (esquema 5). En primer lugar, una reacción de acilación que usa derivados de ácido acrílico **A-2** proporciona los compuestos de estructura **A-17** (método M). Los ácidos acrílicos no disponibles en forma directa se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacción de Wittig (**D-1**, **D-2**, no representada en el esquema 5). El tratamiento de los

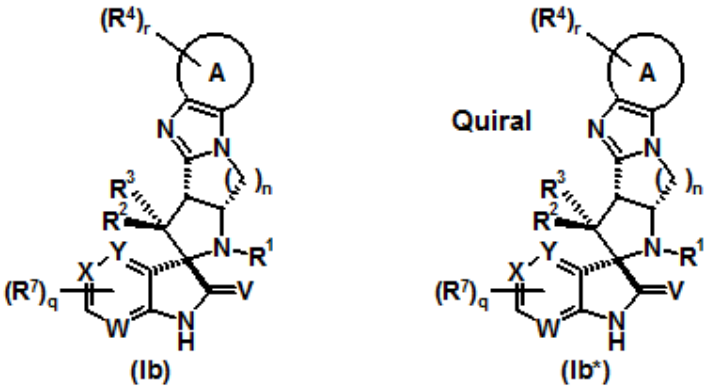
Intermediarios **A-17** con ácido clorhídrico proporciona intermediarios de imidazol (por ejemplo, benzimidazol) condensados **A-18** (método N). La alquilación del Intermedio **A-18** con bromuros **A-19**, o agentes alquilantes alternativos, proporciona Intermediarios **A-20** (método O). El tratamiento de los Intermediarios **A-20** en condiciones ácidas, preferentemente con ácido trifluoroacético, forma derivados de amina insaturada libre **A-21** (método P). Una cicloadición 1,3-dipolar de **A-21** y derivados de isatina **S-1** proporcionan los cicloaductos **A-15** como una mezcla de diastereómeros y construye el sistema espiro (método Q). Los Intermediarios **A-15**, como se describieron anteriormente, se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para obtener los compuestos **(Ib)** (introducción de $\mathbf{R^1}$, métodos K y L). De manera alternativa, una reacción de alquilación, adición, acilación o sulfonación se puede realizar con **A-15** para proporcionar compuestos adicionales de la Fórmula **(Ib)**.

Los compuestos **(Ib)** se evaluaron para determinar su actividad para afectar la interacción entre MDM2 y p53 en su forma racémica o, alternativamente, en su forma enantiopura. Cada uno de los dos enantiómeros de una mezcla racémica pueden tener actividad contra MDM2 aunque con un modo de unión diferente. Los compuestos enantiopuros son marcados con la etiqueta “Quiral”. Los compuestos enumerados en cualquiera de las tablas a continuación que están etiquetados como “Quiral” (tanto intermediarios como compuestos **(Ib)** de acuerdo con la invención) se pueden separar mediante cromatografía SFC quiral de su enantiómero o se sintetizan del material de inicio enantiopuro que se separa mediante SFC quiral.

Ejemplo:



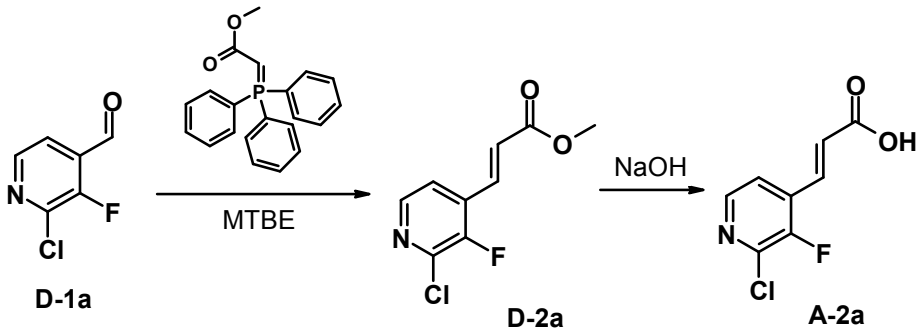
La estructura **A** define la mezcla racémica de los compuestos con estructura **B** y **C**, es decir, la estructura **A** abarca dos estructuras (compuestos **B** y **C**), mientras que las estructuras **B** y **C**, respectivamente, son enantiopuras y definen únicamente un compuesto específico. Por lo tanto, las Fórmulas **(Ib)** y **(Ib*)**



con un conjunto de definiciones específicas para los grupos **R**[1] a **R**[4], **R**[7], **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** y **q** representa la mezcla racémica de dos enantiómeros (→ **(Ib)**; la estructura A anterior es un ejemplo específico de dicha mezcla racémica) o un enantiómero simple (→ **(Ib*)**; la estructura B anterior es un enantiómero específico), a menos que haya estereocentros adicionales presentes en uno o más de los sustituyentes. La misma definición se aplica a los intermediarios sintéticos.

Síntesis de los Intermediarios A-2

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-2a**



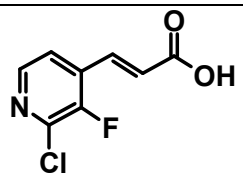
Se disuelve 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carbaldehído **D-1a** (1 g, 6,3 mmol) en MTBE anhidro (10 ml) en una atmósfera de argón. Se agrega metil (trifenilfosforaniliden)acetato (2,1 g, 6,3 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregaron agua y EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para obtener metiléster del ácido (*E*)-3-(2-cloro-3-fluoro-piridin-4-il)-acrílico **D-2a** puro.

Se disolvió **D-2a** (780 mg, 3,6 mmol) en THF (3 ml) y se agregó NaOH 2 M (3,6 ml, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h antes de inactivarse mediante la adición de HCl 2 M. La fase orgánica se extrajo con EtOAc y, posteriormente, se secó con $MgSO_4$ para obtener **A-2a** crudo al retirar los solventes a

presión reducida. La cromatografía de columna de fase inversa proporciona ácido (*E*)-3-(2-cloro-3-fluoro-piridin-4-il)-acrílico **A-2a** puro.

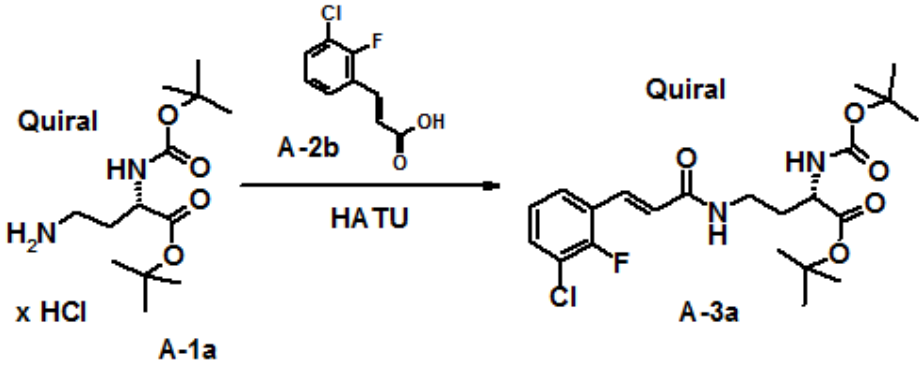
Bloques de construcción **A-2** adicionales están disponibles de manera análoga a partir de diferentes carbaldehídos **D-1**.

Tabla 16

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-2a		0,0	202	A

Síntesis de los Intermediarios A-3 (método A)

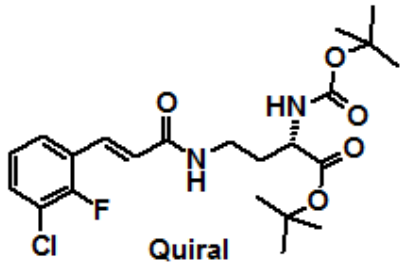
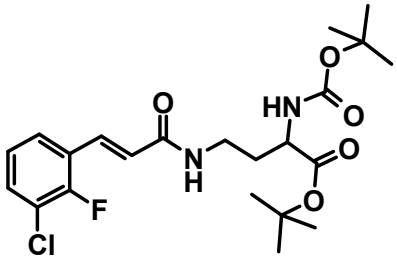
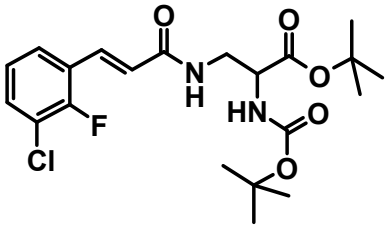
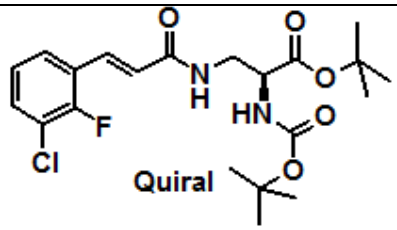
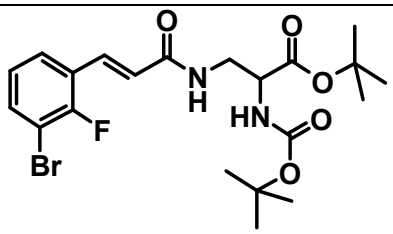
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-3a**

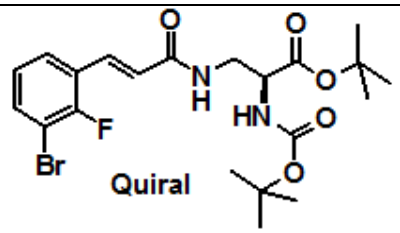
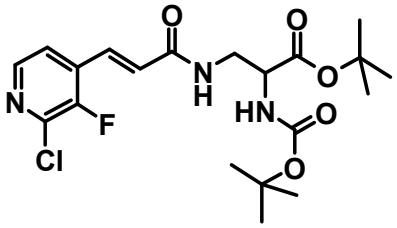
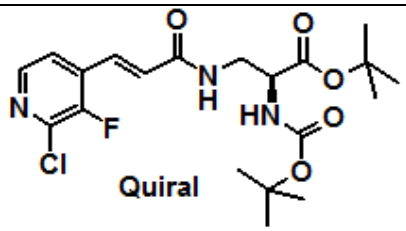
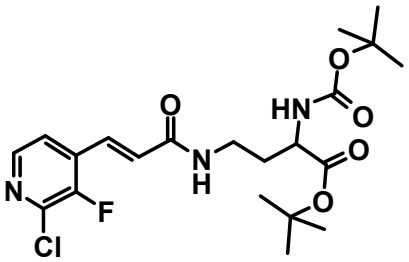
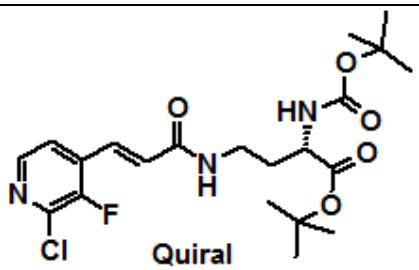


Se suspendió ácido 3-cloro-2-fluoro cinámico **A-2b** (10,3 g, 50,67 mmol) en DMF anhidro (300 ml) a 0 °C y se agregaron DIPEA (19,5 ml, 120,65 mmol) y HATU (20,39 g, 53,09 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó una solución de ter-butiléster del ácido (*S*)-4-amino-2-*ter*-butoxicarbonilamino-butírico, clorhidrato **A-1a** (15,0 g, 48,26 mmol) gota a gota en DMF (100 ml) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min más y se agregó solución de NH_4Cl acuosa saturada. Se agregó agua desionizada y la mezcla se extrajo con una mezcla 1:1 de EtOAc y ciclohexano. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con agua desionizada y se secó con $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida y se usó *ter*-butiléster del ácido (*S*)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-[(*E*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acriloilamino]-butírico **A-3a** sin purificación adicional.

Los siguientes Intermediarios **A-3** (Tabla 17) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes ácidos acrílicos **A-2** y aminoácidos protegidos **A-1**.

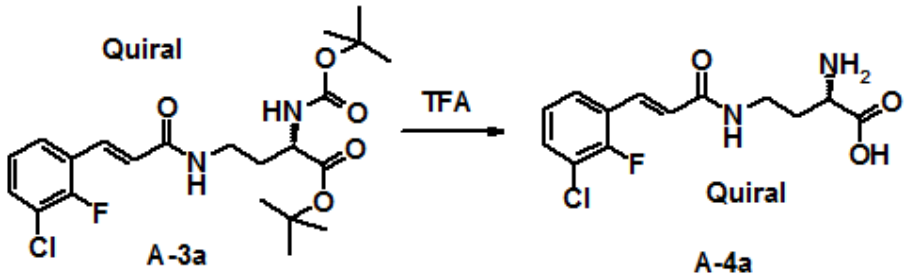
Tabla 17

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-3a		1,56	$[M+H\text{-Boc}]^+$ 357	A
A-3b		1,56	$[M+H\text{-Boc}]^+$ 357	A
A-3c		0,82	443	G
A-3d		0,82	443	G
A-3e		n.a.	n.a.	

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-3f		n.a.	n.a.	
A-3g		1,44	466	A
A-3h		1,44	466	A
A-3i		n.a.	n.a.	
A-3j		n.a.	n.a.	

Síntesis de los Intermediarios A-4 (método B)

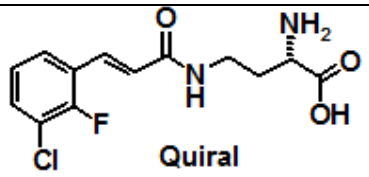
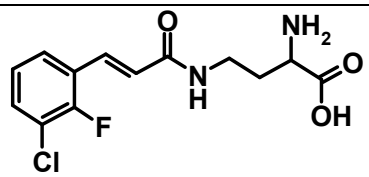
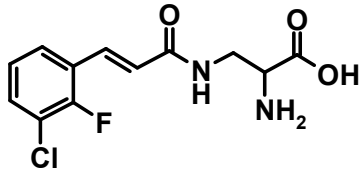
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-4a**

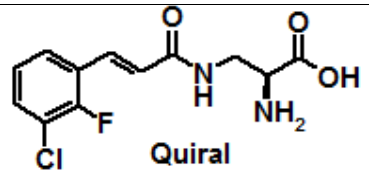
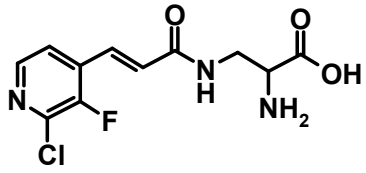
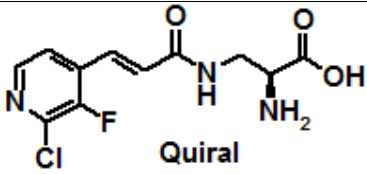
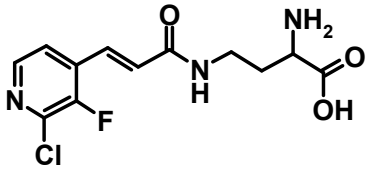
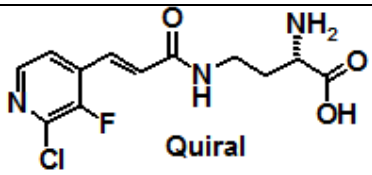


Se disolvió *ter*-butiléster del ácido (*S*)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-[(*E*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acriloilamino]-butírico **A-3a** (22,4 g, 48,9 mmol) en DCM (150 ml). Se agregó TFA (35 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Antes de concentrarla al vacío, se agregó NaOH acuoso (4 M) a 0 °C hasta alcanzar un pH de 12. La adición de HCl acuoso (2 M) dio como resultado la formación de un precipitado a pH 6-7, que se filtró. El residuo sólido de ácido (*S*)-2-amino-4-[(*E*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acriloilamino]-butírico, clorhidrato **A-4a** se lavó con agua y acetonitrilo y se secó a 50 °C a presión reducida.

Los siguientes Intermediarios **A-4** (Tabla 18) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-3**.

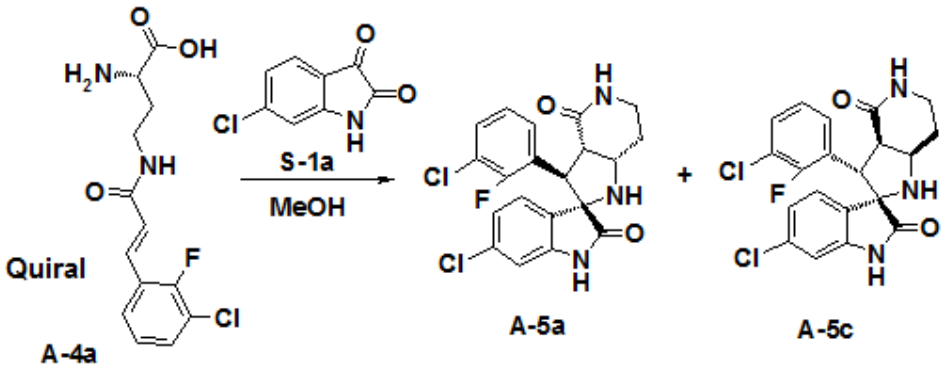
Tabla 18

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-4a		0,91	301	A
A-4b		0,91	301	A
A-4c		0,63	287	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-4d	 Quiral	0,63	287	A
A-4e		0,21	288	A
A-4f	 Quiral	0,21	288	A
A-4g		1,40	302	M
A-4h	 Quiral	1,40	302	M

Síntesis del Intermediario A-5 (método C)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-5a** y **A-5c**

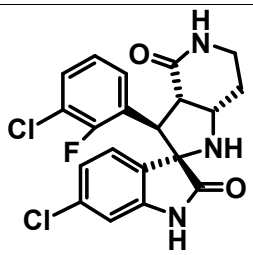
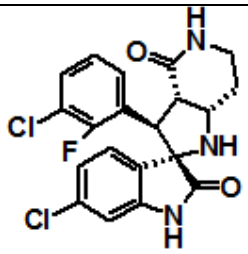
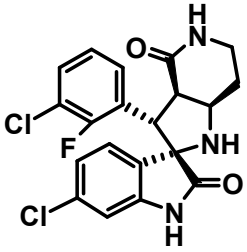
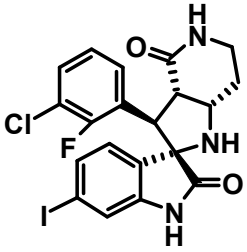


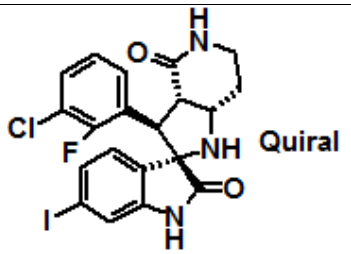
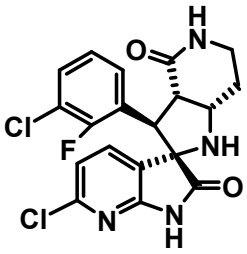
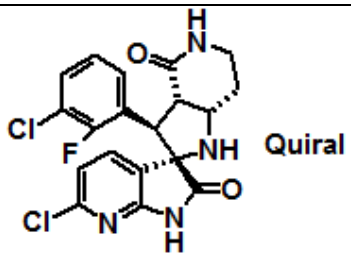
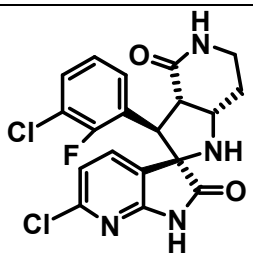
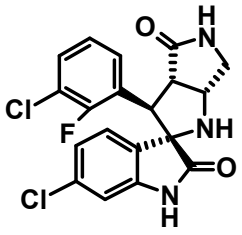
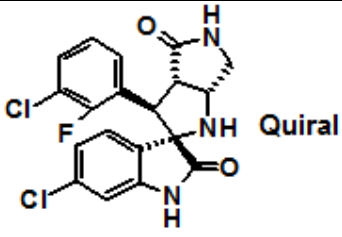
Se suspendieron ácido (*S*)-2-Amino-4-[(*E*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acriloilamino]-butírico **A-4a** (0,34 g, 1,13 mmol), 6-cloro-1*H*-indol-2,3-diona **S-1a** (2,1 g, 1,13 mmol) y tamices moleculares 4 Å molidos y activados en MeOH anhidro (15 ml) en

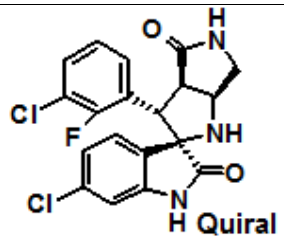
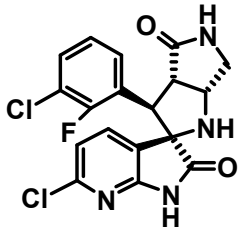
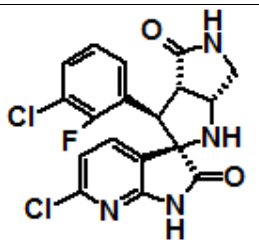
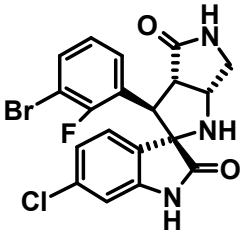
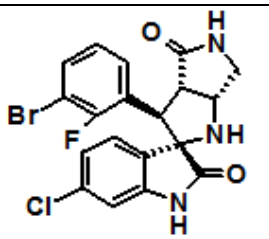
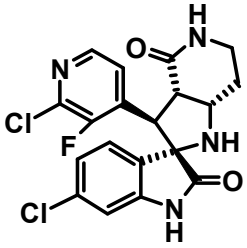
un vial de microondas. El recipiente de reacción se selló con tapones de teflón y se irradió durante 30 min a una temperatura final de 100 °C. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla cruda se filtró a través de una almohadilla de Celite© y los solventes se retiraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener los diastereómeros **A-5a** y **A-5c**.

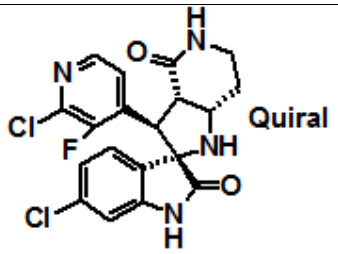
Los siguientes Intermediarios **A-5** (Tabla 19) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-4** y **S-1**.

Tabla 19

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5a		0,49	420	G
A-5b	 **Quiral**	0,49	420	G
A-5c		0,45	420	G
A-5d		0,53	512	G

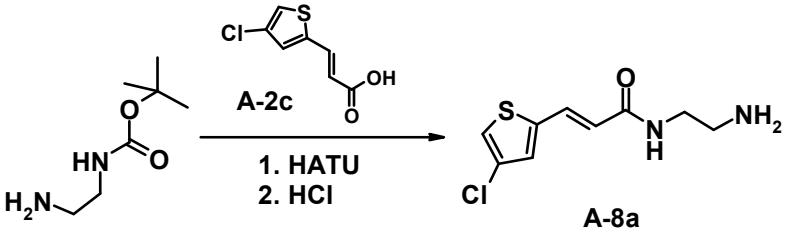
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5e	 Quiral	0,53	512	G
A-5f		0,93	421	A
A-5g	 Quiral	0,93	421	A
A-5h		0,89	421	A
A-5i		0,99	406	A
A-5j	 Quiral	0,99	406	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5k	 Quiral	0,99	406	A
A-5l		0,93	421	A
A-5m	 Quiral	0,93	421	A
A-5n		0,50	451	G
A-5o	 Quiral	0,50	451	G
A-5p		0,91	421	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5q	 Quiral	0,91	421	A

Síntesis de los Intermediarios A-8 (método D)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-8a**

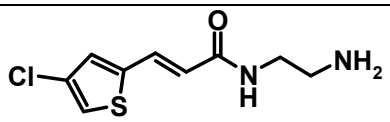
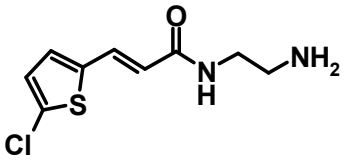
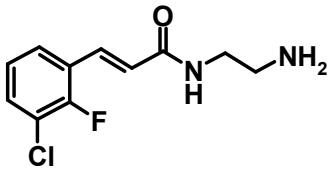
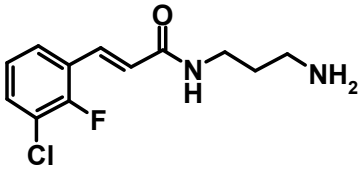


A-6a **A-8a**

Se suspendió ácido (*E*)-3-(4-cloro-tiofen-2-il)-acrílico **A-2c** (554 mg, 2,94 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a 0 °C y se agregaron DIPEA (1,14 g, 129,3 mmol) y HATU (1,34 g, 3,52 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó una solución de *ter*-butiléster del ácido (2-amino-etil)carbámico **A-6a** (470 mg, 2,94 mmol) por goteo en DMF (1 ml) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales. Se agregó HCl concentrado (2,89 g, 29,37 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 90 min. Se agregó hidróxido de sodio (8 N en H_2O) hasta alcanzar un pH de 12 y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con agua desionizada y se secó con $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa si es necesario para obtener el Intermediario **A-8a**.

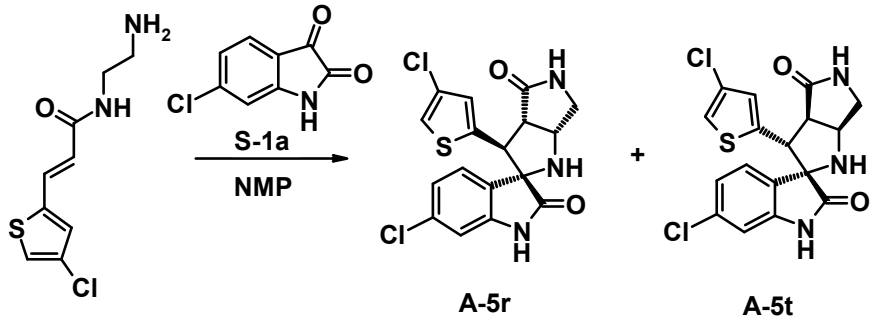
Los siguientes Intermediarios **A-8** (Tabla 20) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes ácidos acrílicos **A-2** y aminas **A-6**.

Tabla 20

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-8a		0,28	231	G
A-8b		0,29	231	G
A-8c		0,86	243	A
A-8d		0,86	257	A

Síntesis de los Intermediarios A-5 adicionales (método E)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-5r** y **A-5t**



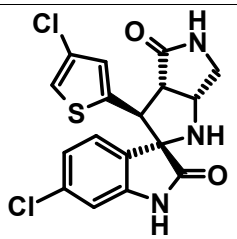
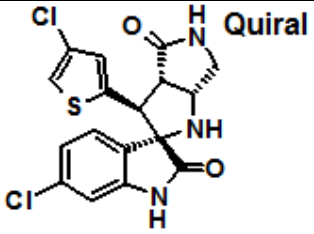
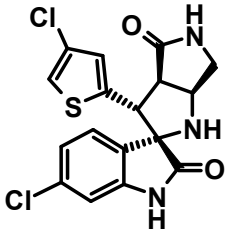
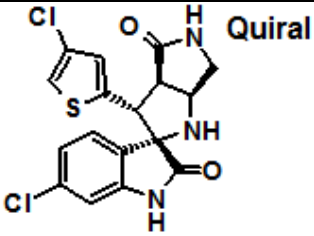
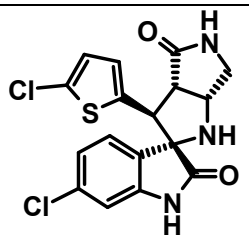
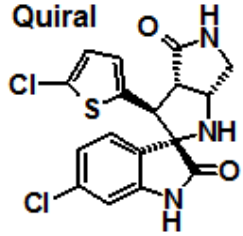
A-8a **A-5r** **A-5t**

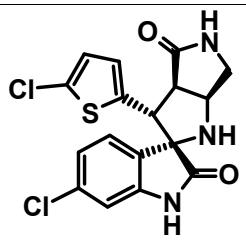
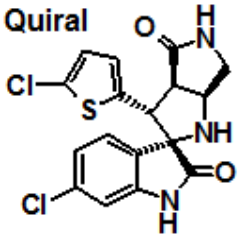
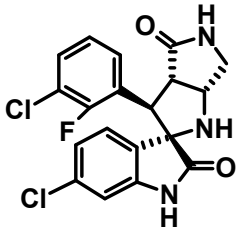
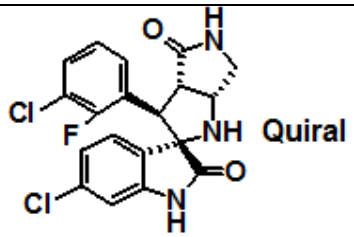
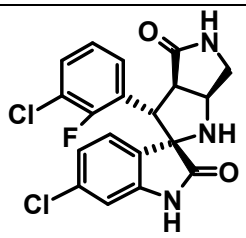
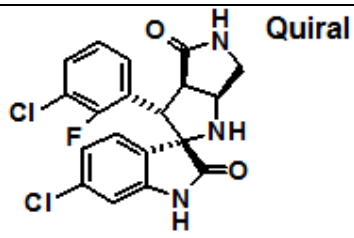
Se suspendieron (*E*)-*N*-(2-Amino-etil)-3-(4-cloro-tiofen-2-il)acrilamida **A-8a** (0,37 g, 1,60 mmol), 6-cloro-1*H*-indol-2,3-diona **S-1a** (306 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (162 mg, 1,60 mmol) en NMP anhidro (12 ml) en un vial de microondas. El recipiente de reacción se selló con un tapón de teflón y se irradió durante 30 min a una temperatura final de 110 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los solventes se retiraron a presión reducida. El producto se usó crudo en la siguiente etapa o se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener los diastereómeros **A-5r** y **A-5t**.

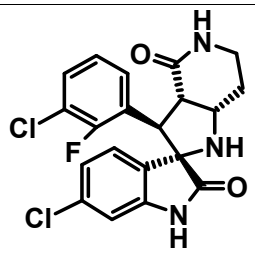
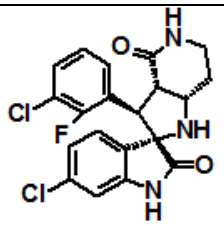
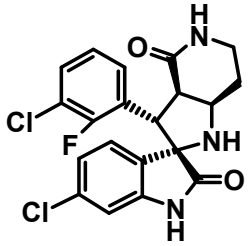
Los siguientes Intermediarios **A-5** (Tabla 21) están disponibles de manera

análoga a partir de diferentes Intermediarios **S-1** y **A-8**.

Tabla 21

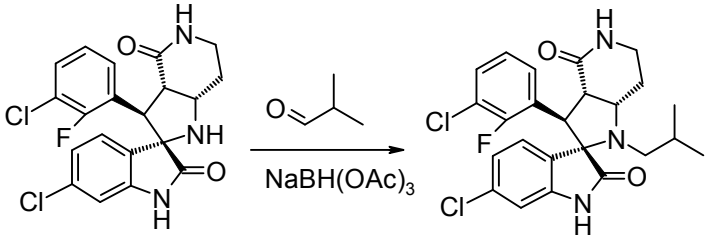
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5r		0,47	394	G
A-5s		0,47	394	G
A-5t		0,47	394	G
A-5u		0,47	394	G
A-5v		0,39	394	A
A-5w		0,39	394	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5x		0,39	394	A
A-5y		0,39	394	A
A-5z		0,99	406	A
A-5aa		0,99	406	A
A-5ab		0,80	406	K
A-5ac		0,80	406	K

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-5ad		0,49	420	G
A-5ae	 **Quiral**	0,49	420	G
A-5af		0,45	420	G

Síntesis de los Intermediarios A-9 (método F)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-9a**

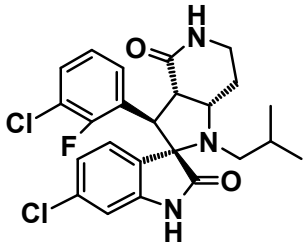
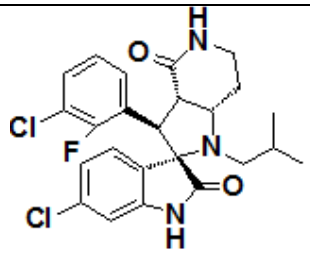
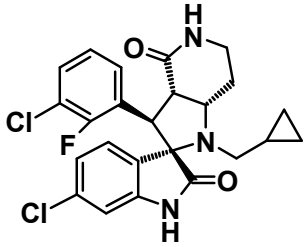
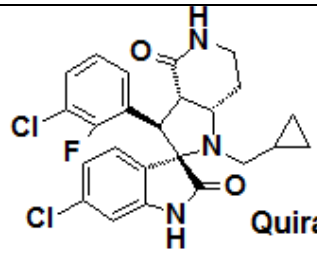
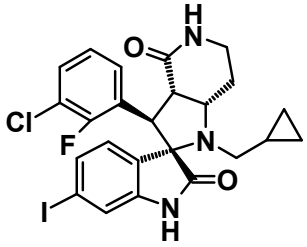


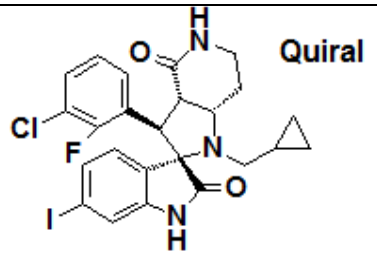
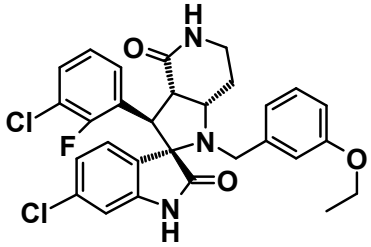
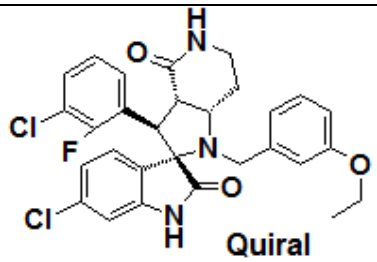
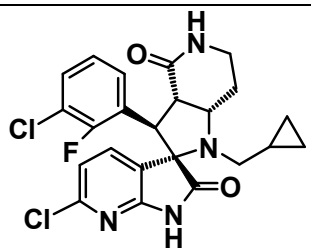
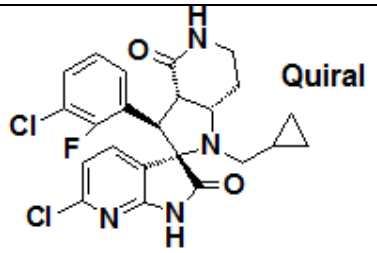
A-5a A-9a

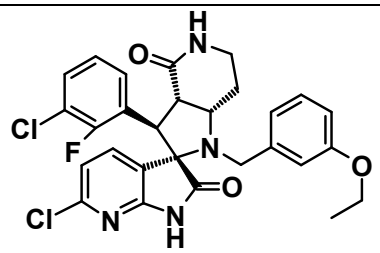
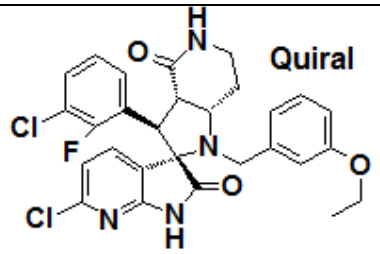
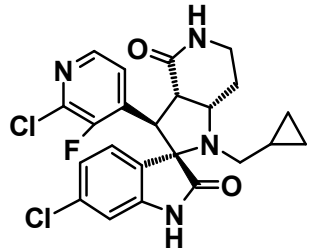
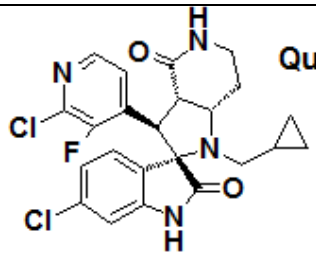
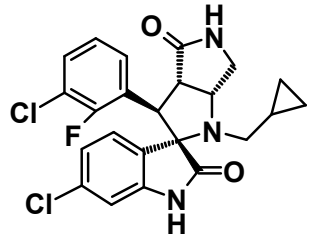
Se disolvieron **A-5a** (120 mg, 0,29 mmol) e isobutiraldehído (62 ml, 0,86 mmol) en AcOH (5 ml), y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,30 g, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 30 min y se agregó otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (0,30 g, 1,43 mmol) y la agitación continuó durante 30 min adicionales antes de agregar agua desionizada. Se agregó EtOAc y se separaron las fases. Después del lavado con agua, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y los solventes se retiraron a presión reducida. Si es necesario, el producto se purifica mediante HPLC de fase inversa para obtener **A-9a** purificado.

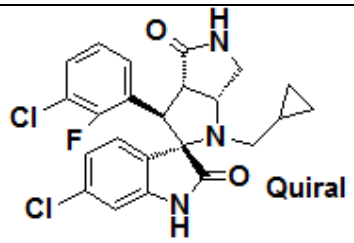
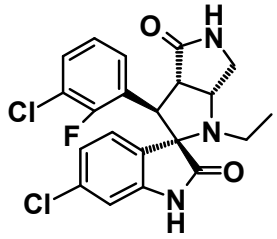
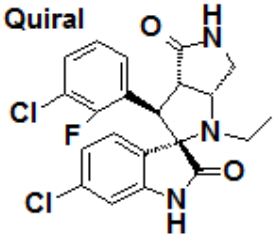
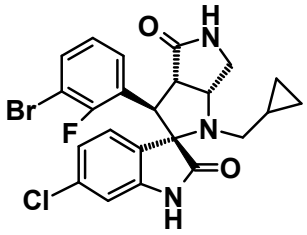
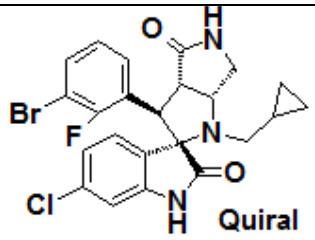
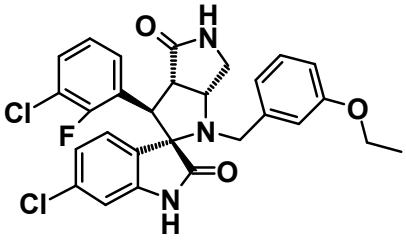
Los siguientes Intermediarios **A-9** (Tabla 22) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-5**.

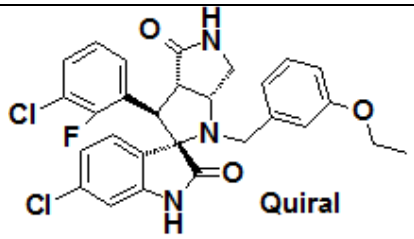
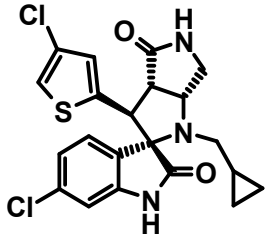
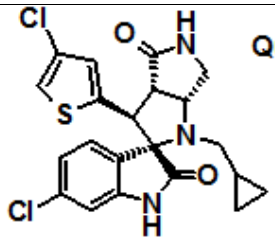
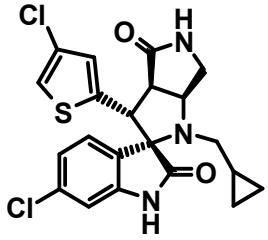
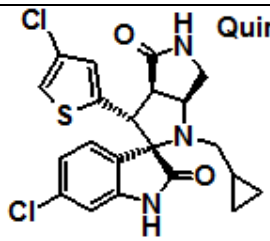
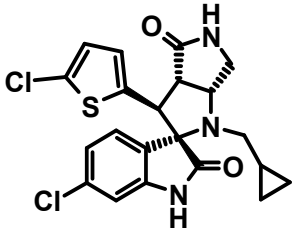
Tabla 22

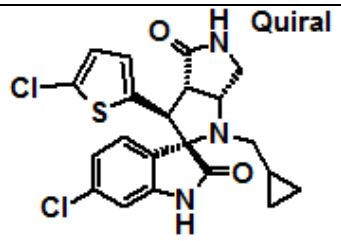
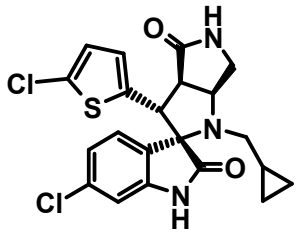
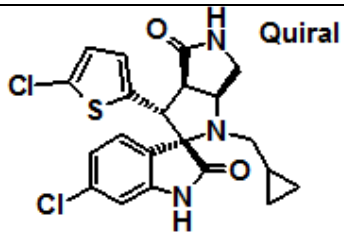
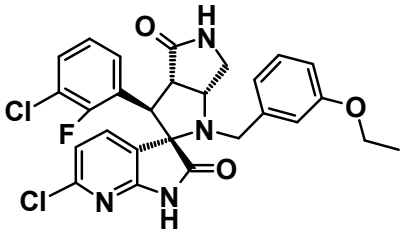
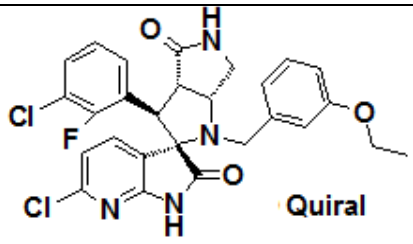
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-9a		0,74	476	G
A-9b	 Quiral	0,74	476	G
A-9c		1,29	474	A
A-9d	 Quiral	1,29	474	A
A-9e		0,73	566	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-9f		n.a.	n.a.	
A-9g		1,38	554	A
A-9h		1,38	554	A
A-9i		1,19	475	A
A-9j		1,19	475	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-9k		1,28	555	A
A-9l		1,28	555	A
A-9m		1,20	475	A
A-9n		1,20	475	A
A-9o		1,24	460	A

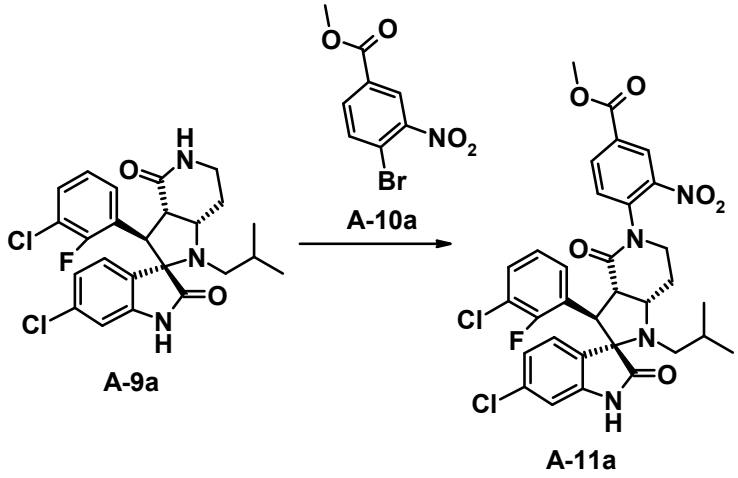
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-9p		1,23	460	A
A-9q		0,62	434	G
A-9r		0,62	434	G
A-9s		1,21	504	A
A-9t		1,21	504	A
A-9u		1,47	540	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-9v	 Quiral	1,47	540	A
A-9w		1,19	448	A
A-9x	 Quiral	1,19	448	A
A-9y		1,14	448	A
A-9z	 Quiral	1,14	448	A
A-9aa		1,19	448	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-9ab		1,19	448	A
A-9ac		1,14	448	A
A-9ad		1,14	448	A
A-9ae		1,25	541	A
A-9af		1,25	541	A

Síntesis de los Intermediarios A-11 (método G)

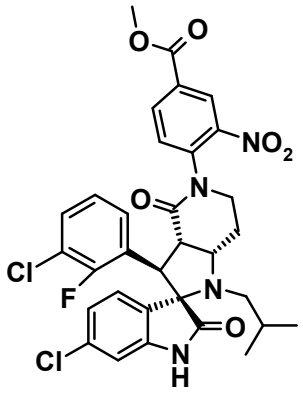
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-11a**

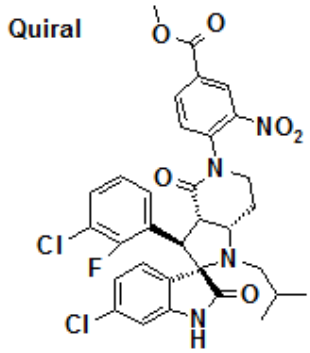
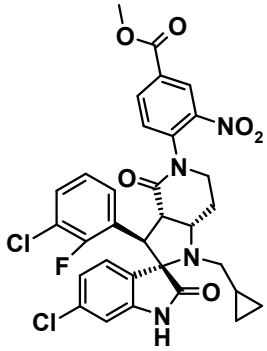
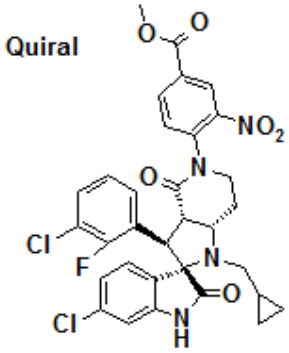
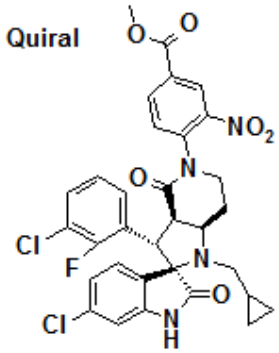


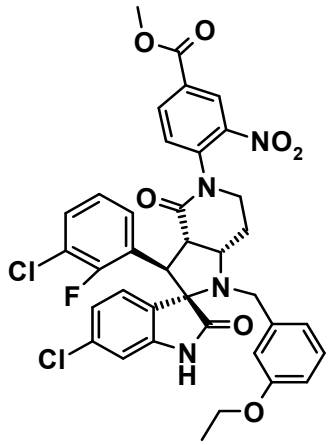
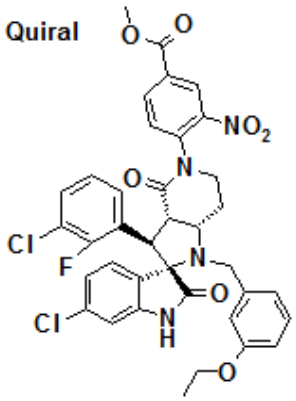
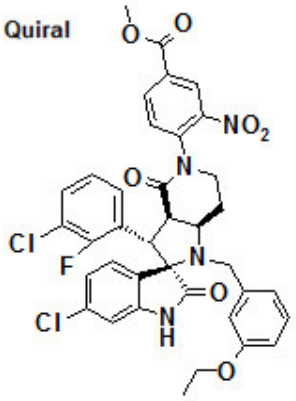
Se suspendieron el Intermediario **A-9a** (400 mg, 0,84 mmol), metiléster del ácido 4-bromo-3-nitro-benzoico (**A-10a**, 334 mg, 1,26 mol), carbonato de cesio (410 mg, 1,26 mmol), Xantphos (97,2 mg, 0,17 mmol), y trifluoroacetato de paladio ($Pd(TFA)_2$; 28 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) en un vial de microondas. La reacción se selló y se agitó a 130 °C durante 5 h. Luego de consumido el material de inicio, la reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró a través de un tapón de sílice. Los solventes se retiraron a presión reducida para obtener **A-11a** crudo que se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa, de ser necesario.

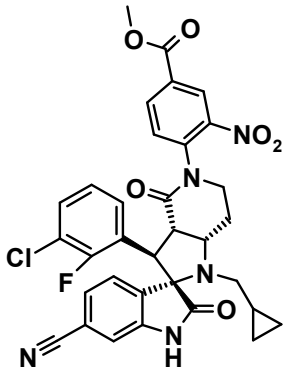
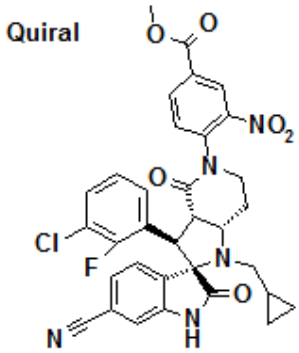
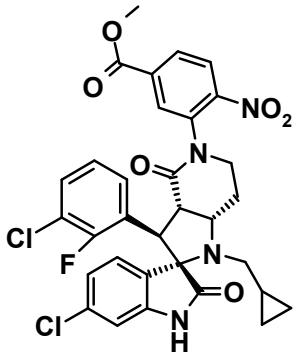
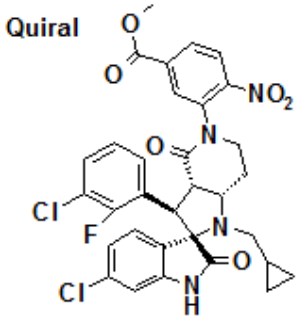
Los siguientes Intermediarios **A-11** (Tabla 23) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-9** y **A-10**.

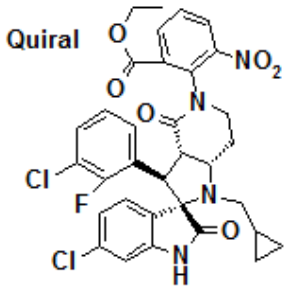
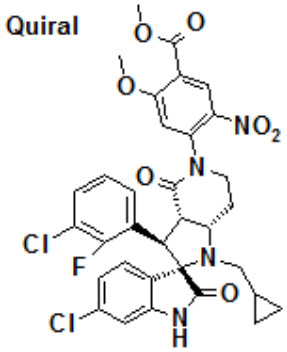
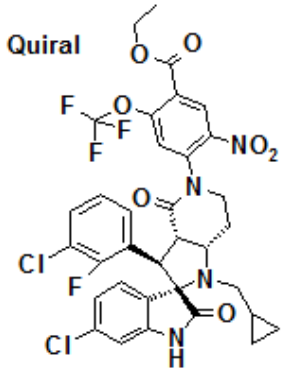
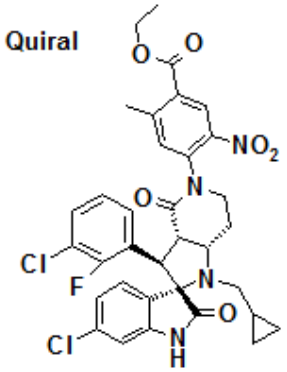
Tabla 23

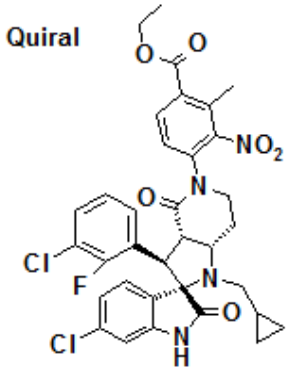
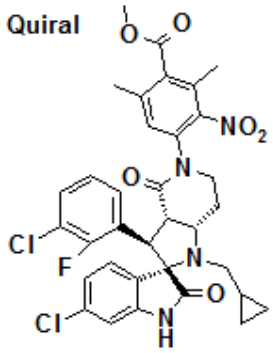
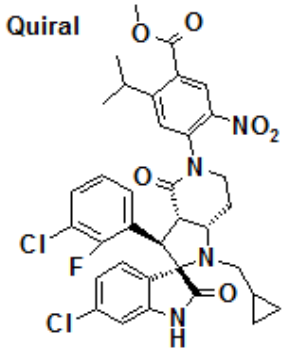
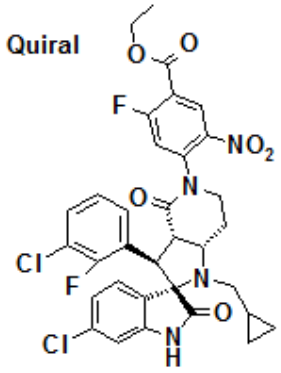
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11a		1,00	655	G

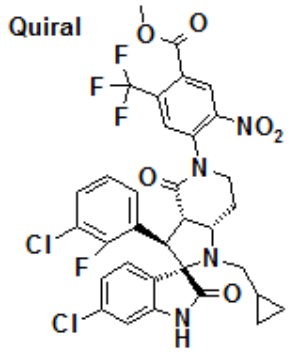
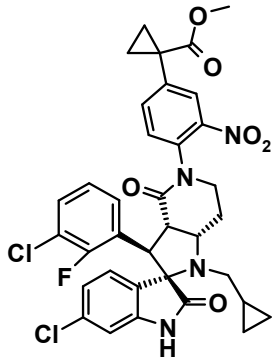
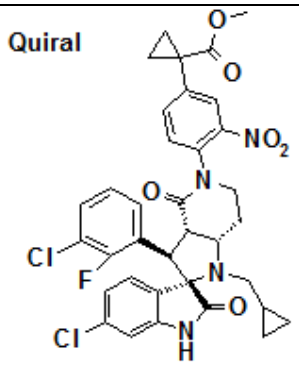
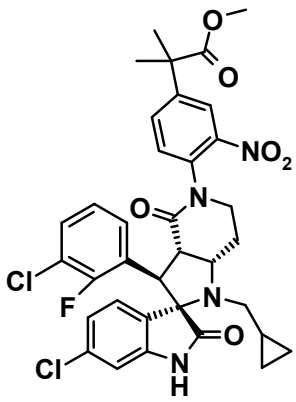
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11b		0,93	655	D
A-11c		0,88	653	G
A-11d		0,90	653	D
A-11e		0,90	653	D

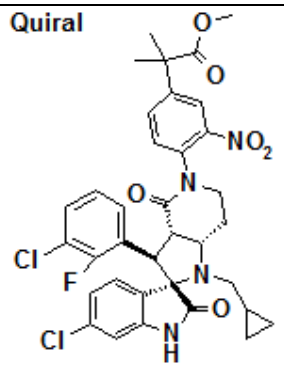
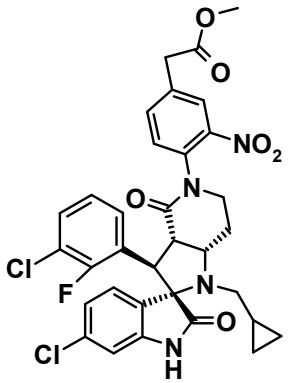
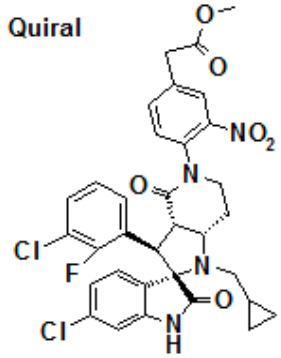
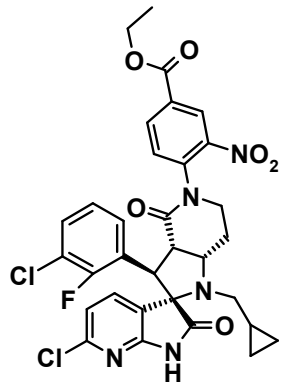
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11f		0,91	733	G
A-11g		0,91	733	G
A-11h		0,91	733	G

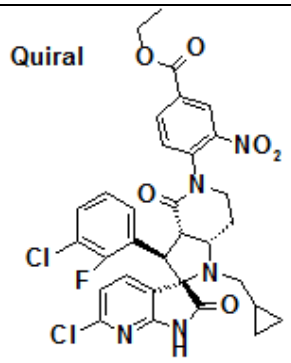
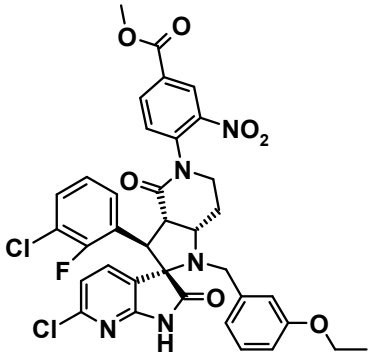
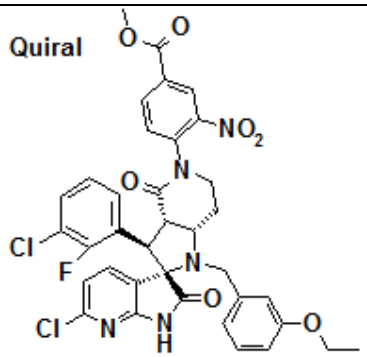
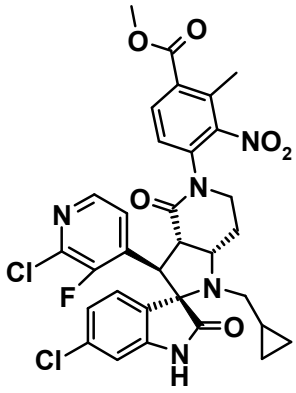
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11i		0,80	644	G
A-11j		0,80	644	G
A-11k		1,53	653	A
A-11l		1,53	653	A

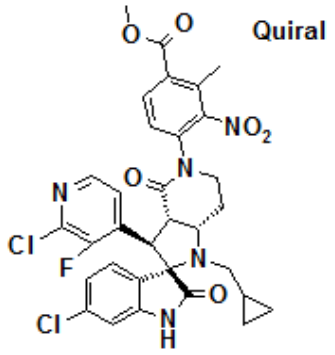
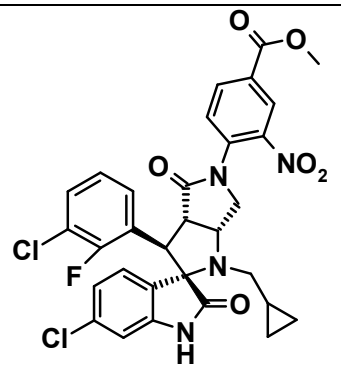
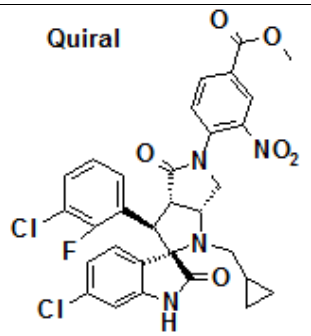
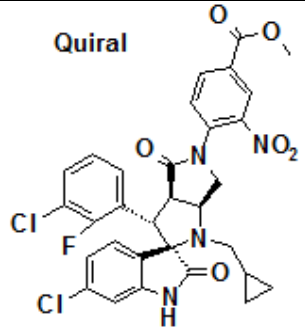
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11m		0,95	667	D
A-11n		0,85	683	G
A-11o		0,97	751	G
A-11p		0,97	681	D

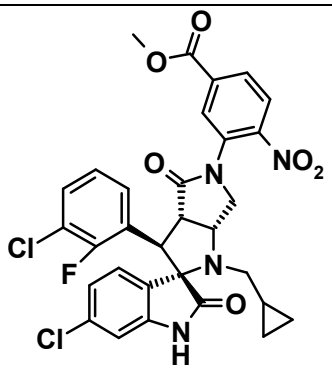
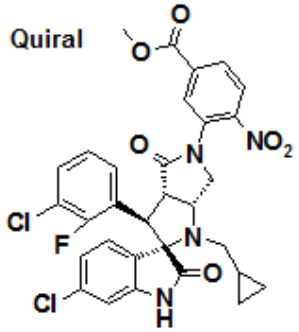
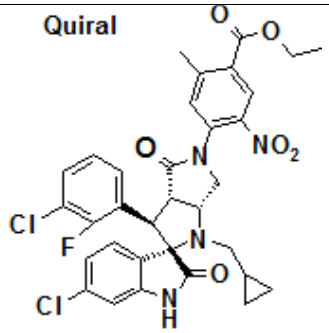
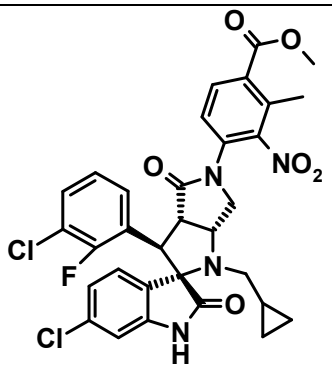
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11q		0,90	667	G
A-11r		0,91	681	G
A-11s		0,96	695	G
A-11t		0,96	685	D

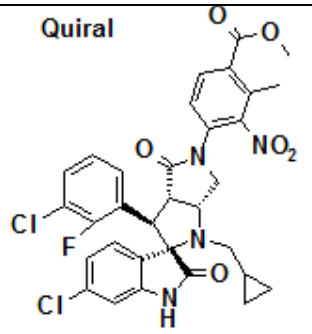
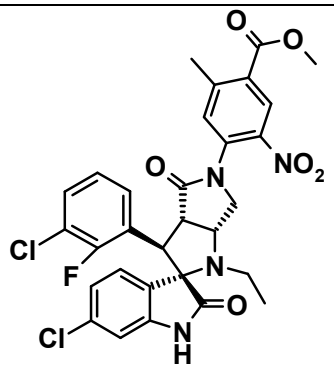
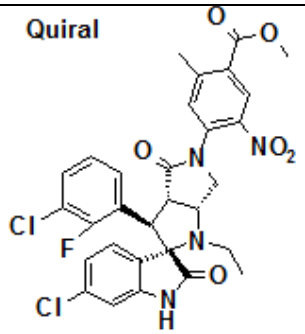
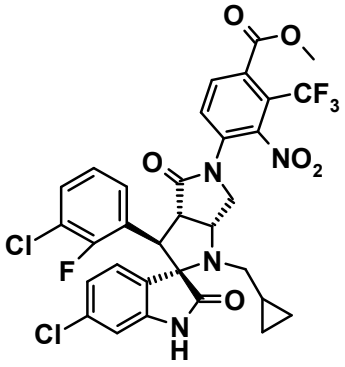
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11u		0,92	721	G
A-11v		0,89	693	G
A-11w		0,89	693	G
A-11x		0,91	695	G

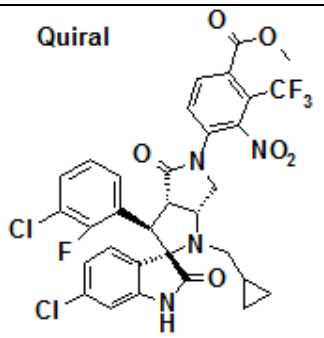
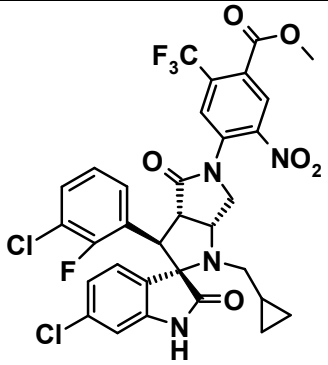
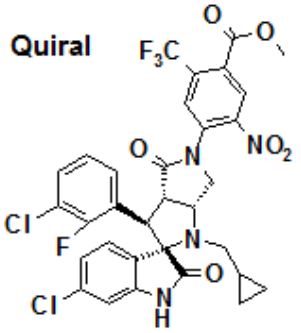
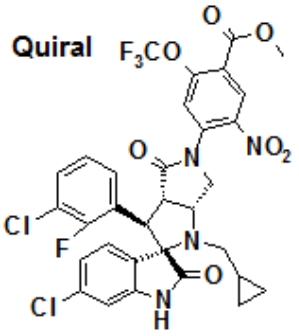
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11y		0,91	695	G
A-11z		0,85	667	G
A-11aa		0,85	667	G
A-11ab		0,55	640	E

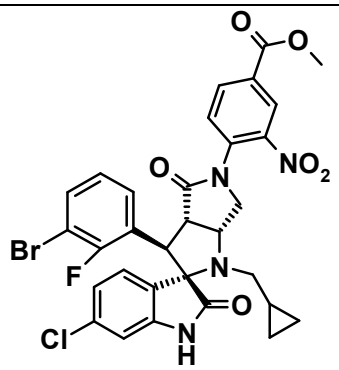
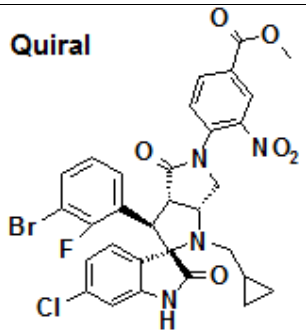
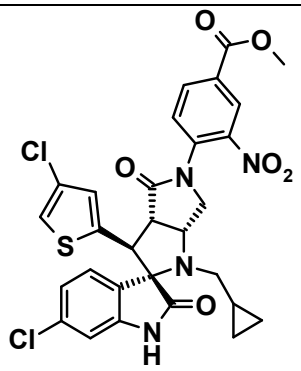
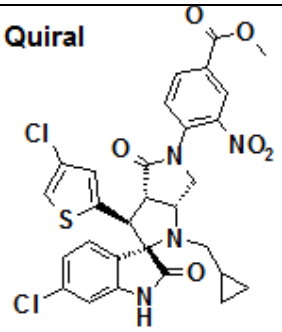
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11ac		0,55	640	E
A-11ad		0,89	734	F
A-11ae		0,89	734	F
A-11af		0,86	668	G

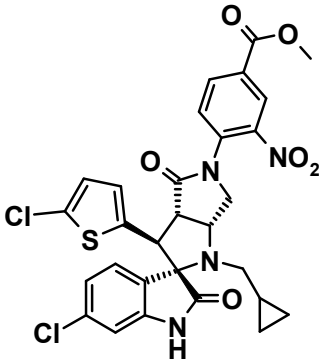
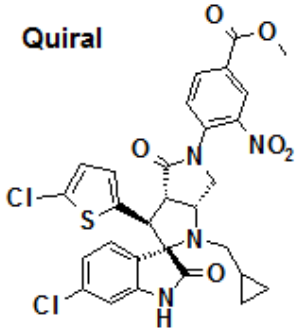
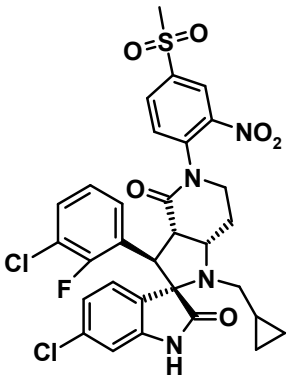
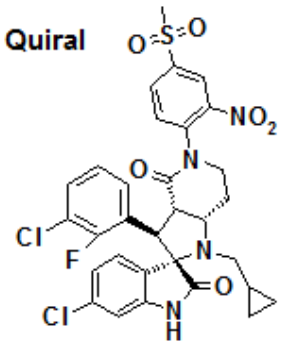
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11ag		0,86	668	G
A-11ah		0,87	639	G
A-11ai		0,88	639	G
A-11aj		0,88	639	G

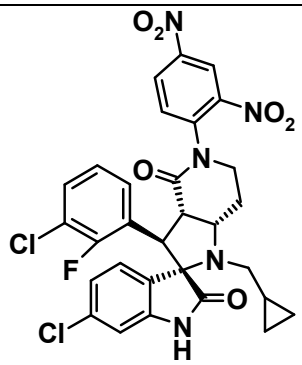
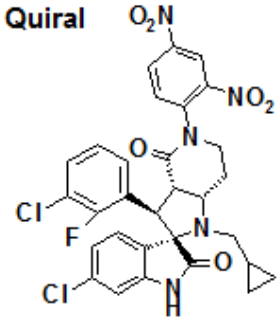
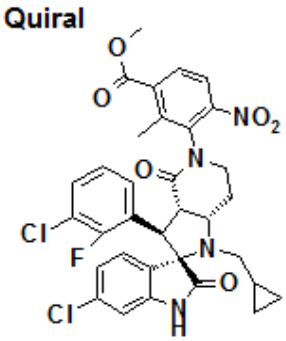
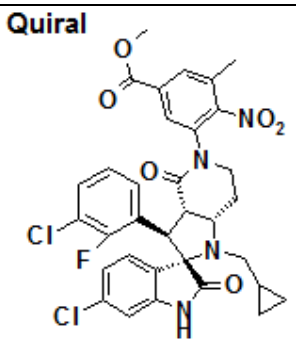
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11ak		0,89	639	F
A-11al		0,89	639	F
A-11am		0,93	677	G
A-11an		0,89	653	G

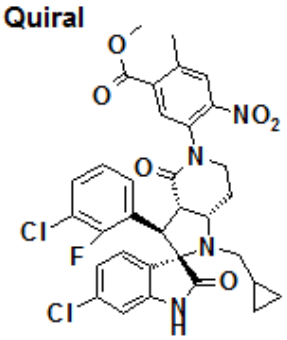
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11ao		0,89	653	G
A-11ap		0,87	627	G
A-11aq		0,87	627	G
A-11ar		0,92	707	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11as		0,92	707	G
A-11at		0,92	707	G
A-11au		0,92	707	G
A-11av		0,96	737	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11aw		0,89	683	G
A-11ax	Quiral 	0,89	683	G
A-11ay		0,87	627	G
A-11az	Quiral 	0,87	627	G

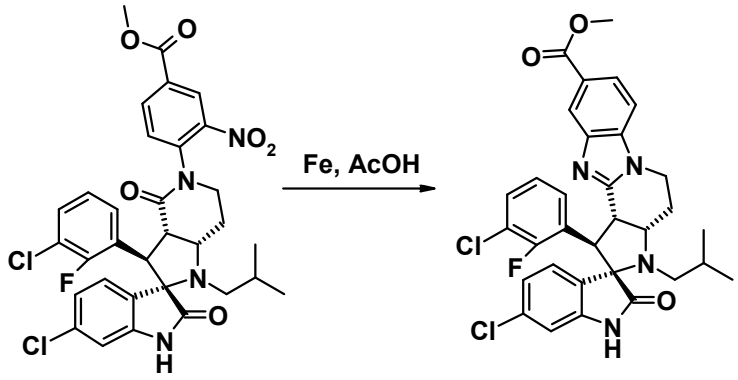
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11ba		0,88	627	G
A-11bb		0,88	627	G
A-11bc		0,80	673	G
A-11bd		0,81	673	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11be		1,50	640	A
A-11bf		1,50	640	A
A-11bg		0,91	667	E
A-11bh		0,93	667	E

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	[M+H]+	Método de HPLC
A-11bi	Quiral 	0,92	667	E

Síntesis de los compuestos (Ib) de acuerdo con la invención (método H)

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-1**

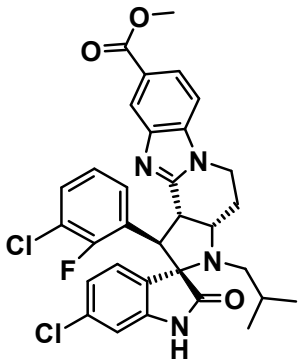
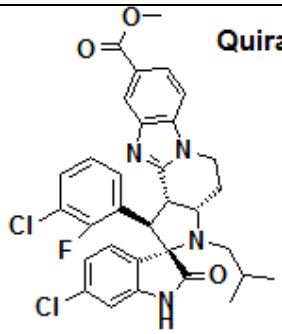
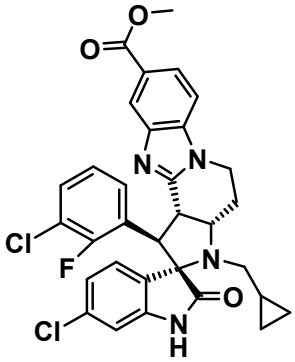
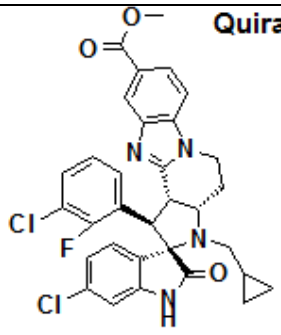


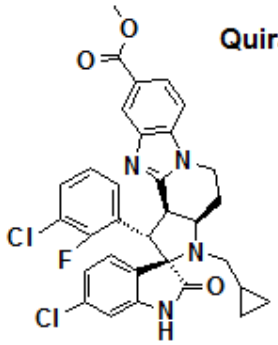
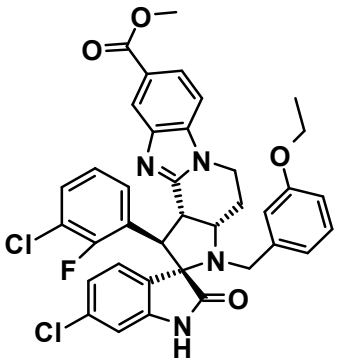
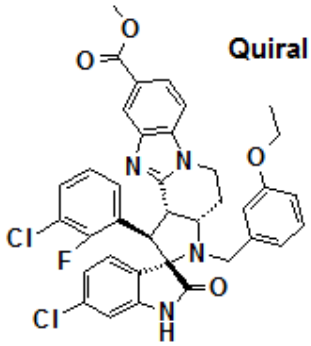
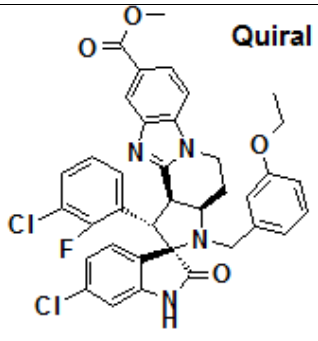
A-11a **Ib-1**

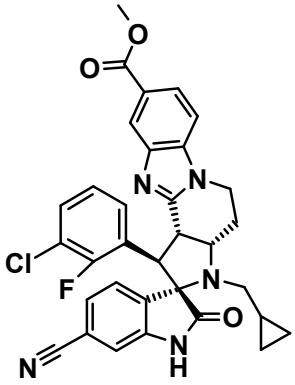
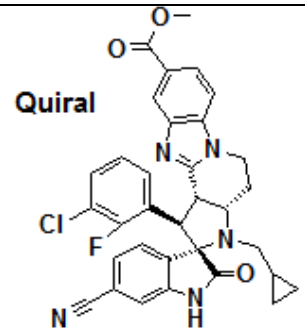
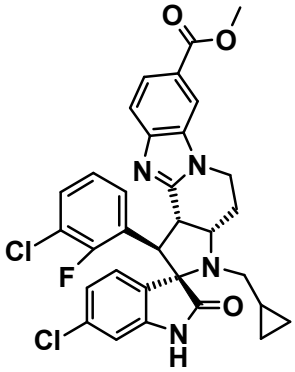
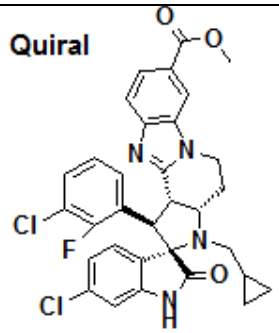
Se disolvió **A-11a** (533 mg, 0,8 mmol) en ácido acético (10 ml) y se agregó polvo de hierro (469 mg, 8,4 mmol). La suspensión se calentó a 130 °C durante la noche. Después de la adición de EtOAc y solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se separaron las fases y se secó la fase orgánica mediante adición de $MgSO_4$. La extracción de los solventes proporciona **Ib-1** crudo, que tiene una pureza suficiente para la derivatización adicional o se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa.

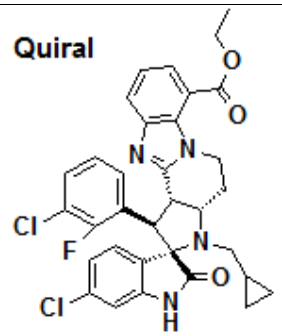
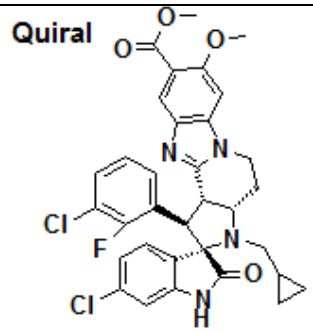
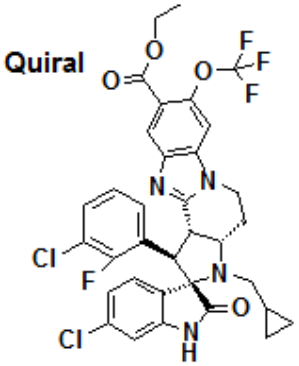
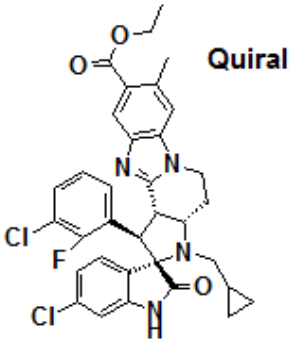
Los siguientes compuestos **(Ib)** de acuerdo con la invención (Tabla 24) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-11**.

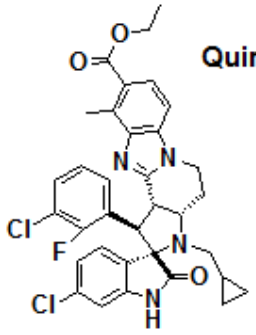
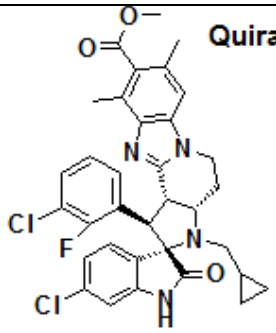
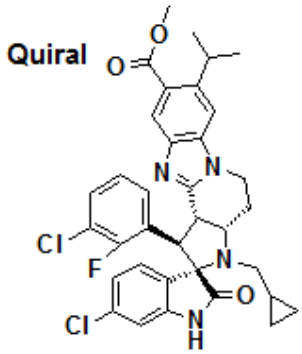
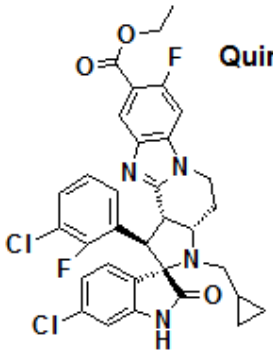
Tabla 24

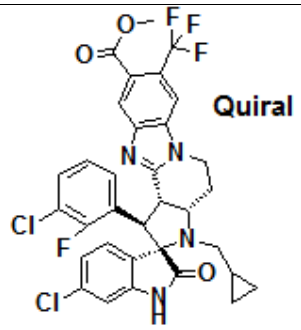
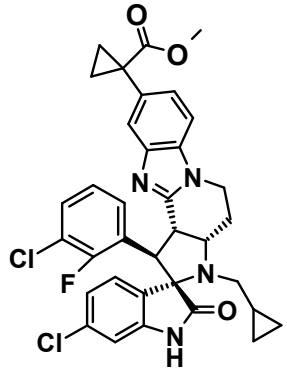
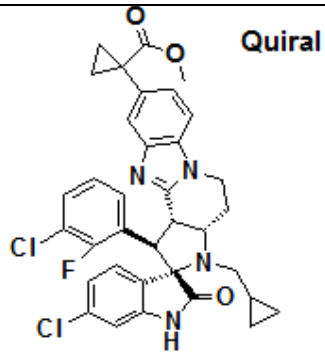
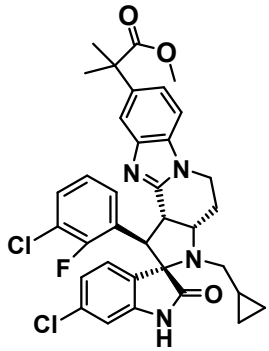
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-1		0,86	607	G
Ib-2	 Quiral	0,92	607	B
Ib-3		1,52	605	A
Ib-4	 Quiral	1,52	605	A

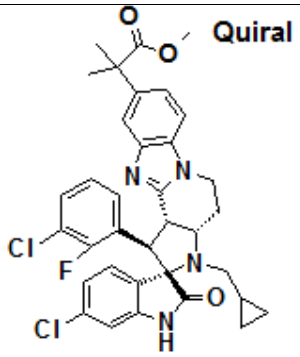
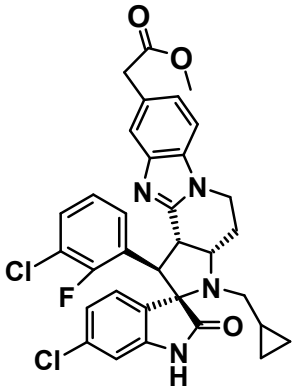
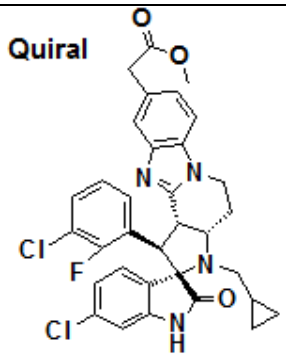
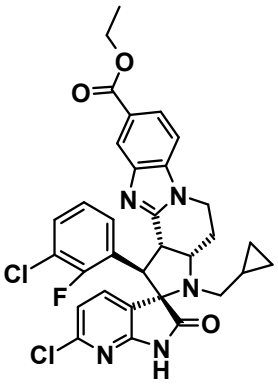
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-5		1,52	605	A
Ib-6		0,54	685	D
Ib-7		0,54	685	D
Ib-8		0,54	685	D

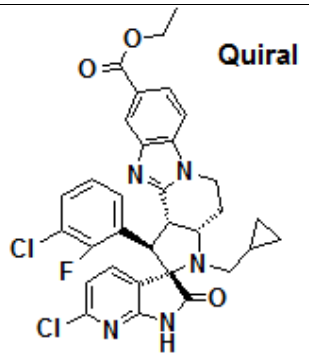
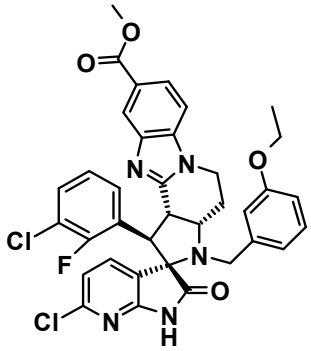
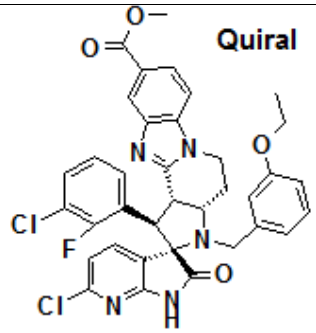
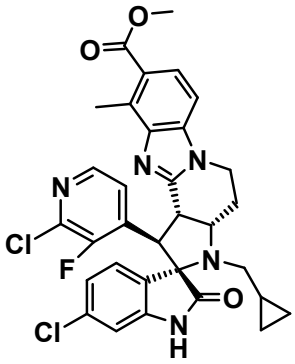
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-9		0,74	596	G
Ib-10		0,74	596	G
Ib-11		0,81	605	G
Ib-12		0,81	605	G

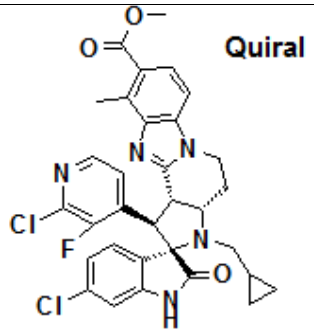
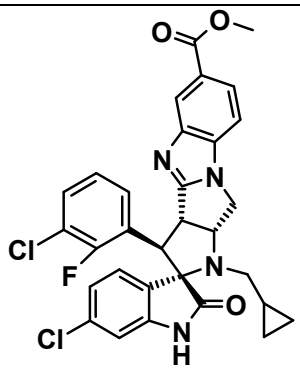
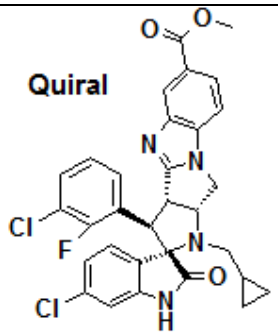
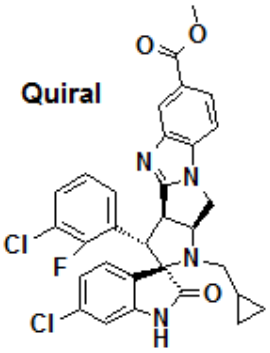
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-13		0,97	619	D
Ib-14		0,73	635	G
Ib-15		0,97	703	G
Ib-16		0,87	633	G

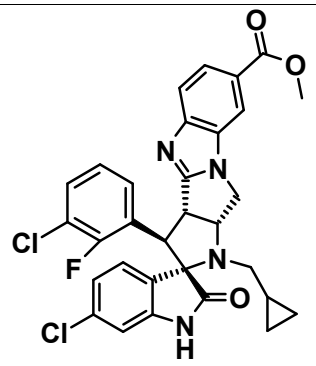
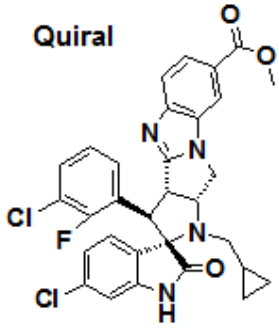
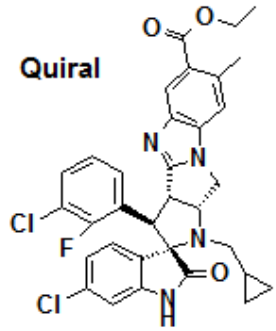
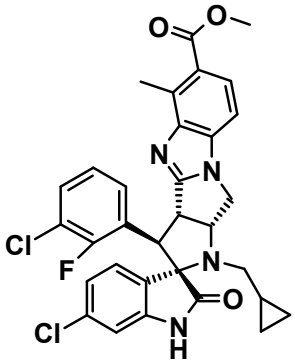
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-17		0,85	619	G
Ib-18		0,83	633	G
Ib-19		0,89	647	G
Ib-20		0,96	685	D

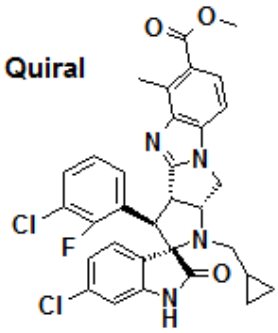
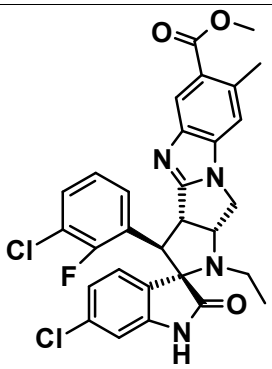
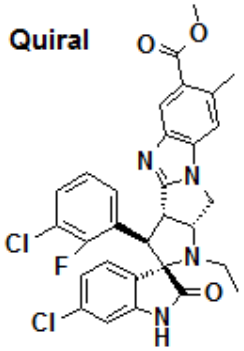
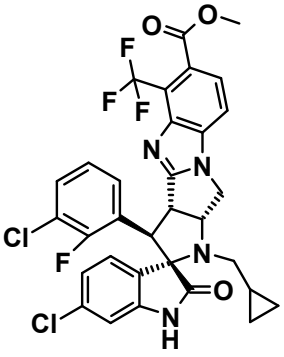
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-21		0,92	673	G
Ib-22		0,81	645	G
Ib-23		0,81	645	G
Ib-24		0,80	647	G

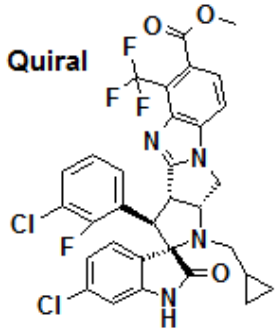
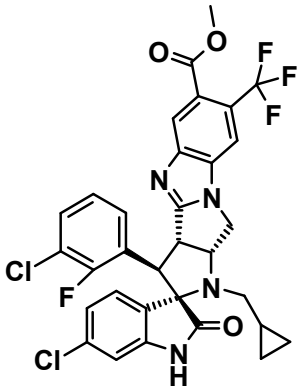
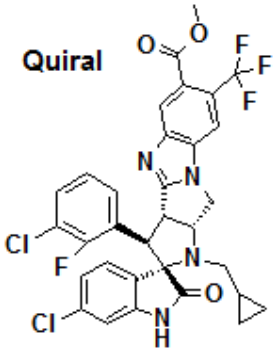
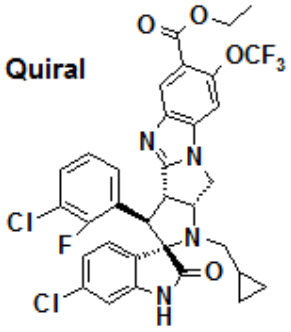
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-25		0,80	647	G
Ib-26		0,73	619	G
Ib-27		0,73	619	G
Ib-28		n.a.	n.a.	n.a.

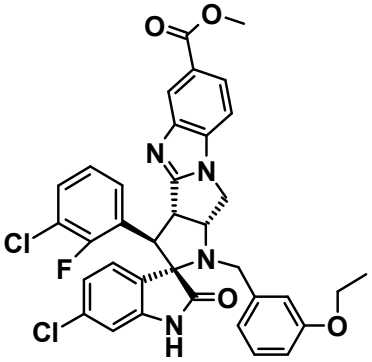
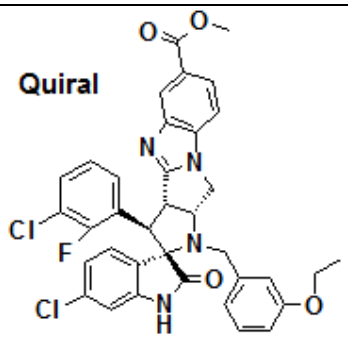
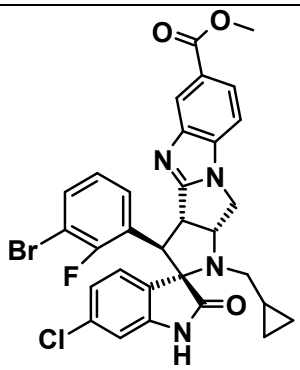
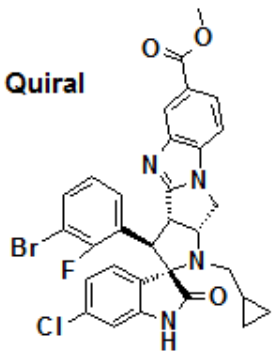
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-29		n.a.	n.a.	n.a.
Ib-30		n.a.	n.a.	n.a.
Ib-31		n.a.	n.a.	n.a.
Ib-32		0,84	620	G

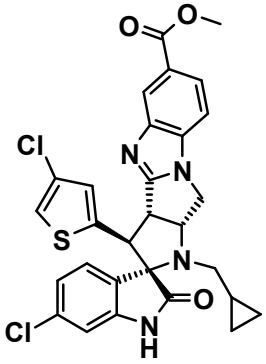
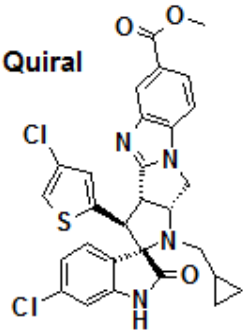
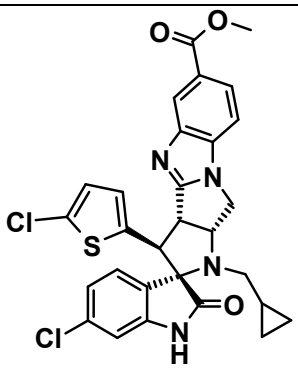
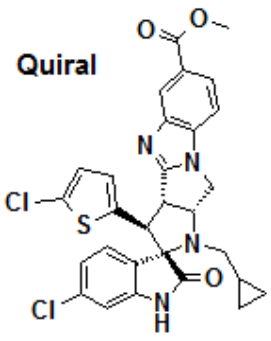
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-33		0,84	620	G
Ib-34		0,84	591	G
Ib-35		0,84	591	G
Ib-36		0,84	591	G

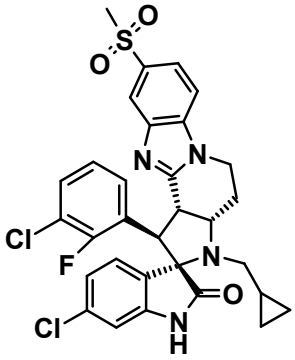
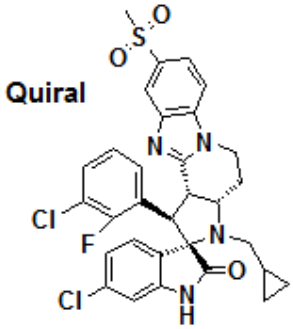
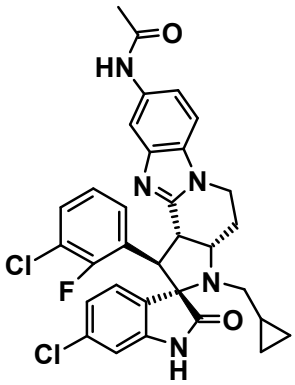
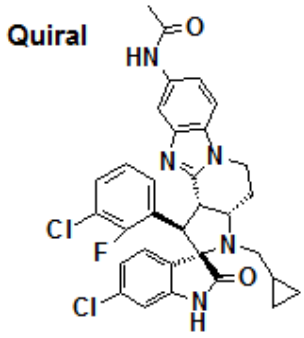
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-37		0,89	591	E
Ib-38		0,89	591	E
Ib-39		0,90	619	G
Ib-40		0,87	605	G

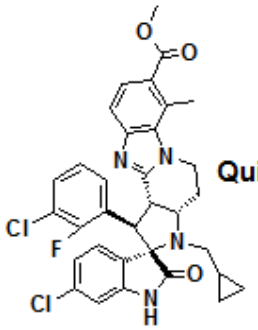
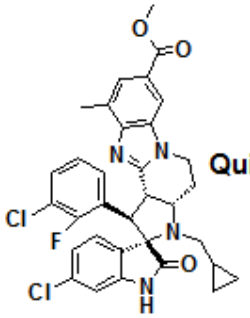
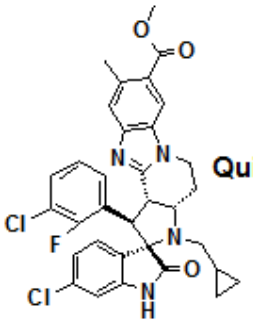
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-41		0,87	605	G
Ib-42		0,83	579	G
Ib-43		0,83	579	G
Ib-44		0,92	659	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-45		0,92	659	G
Ib-46		0,90	659	G
Ib-47		0,90	659	G
Ib-48		0,97	689	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-49		1,60	671	A
Ib-50		1,60	671	A
Ib-51		0,87	637	G
Ib-52		0,87	637	G

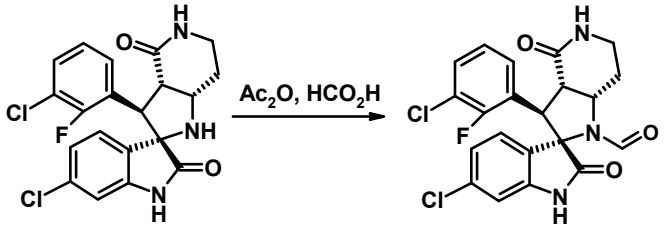
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-53		0,84	579	G
Ib-54		0,84	579	G
Ib-55		0,85	579	G
Ib-56		0,85	579	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-57		1,40	625	A
Ib-58		1,40	625	A
Ib-59		1,33	604	A
Ib-60		1,33	604	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-61	 **Quiral**	0,90	619	E
Ib-62	 **Quiral**	0,93	619	E
Ib-63	 **Quiral**	0,92	619	E

Síntesis de los Intermediarios A-12 (método I)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-12a**



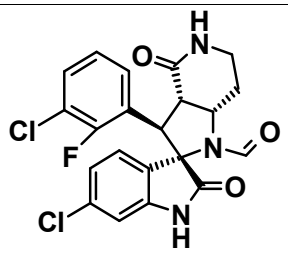
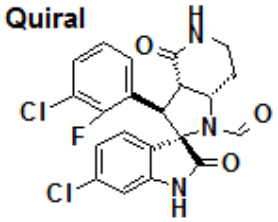
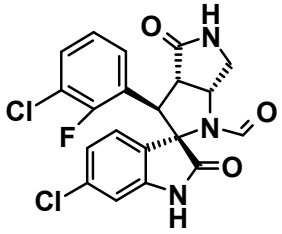
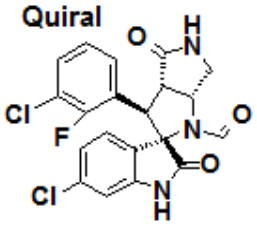
A-5a **A-12a**

Se disolvió el Intermediario **A-5a** (2,0 g, 4,8 mmol) en ácido fórmico (10 ml) y se agregó anhídrido acético (3,5 ml, 38,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h y se inactivó posteriormente mediante la adición de agua. La purificación

mediante cromatografía de columna de fase inversa proporciona el Intermediario **A-12a**.

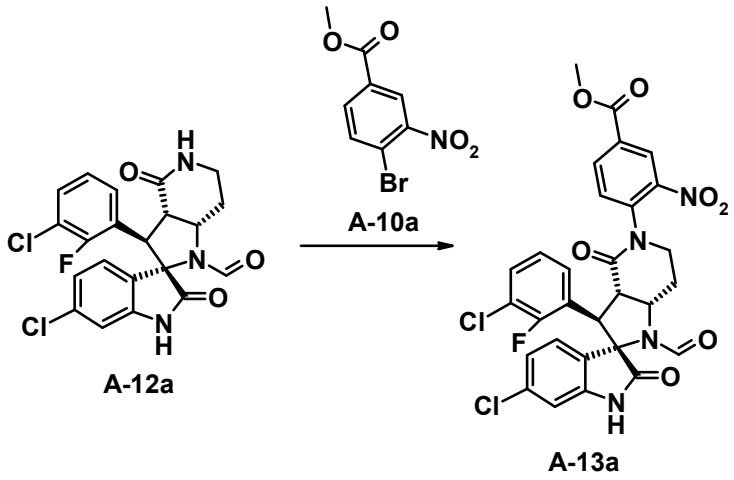
Los siguientes Intermediarios **A-12** (Tabla 25) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-5**.

Tabla 25

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-12a		0,99	448	A
A-12b		0,99	448	A
A-12c		0,49	434	G
A-12d		0,49	434	G

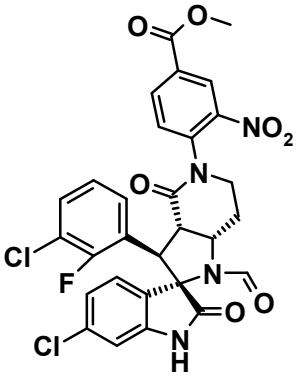
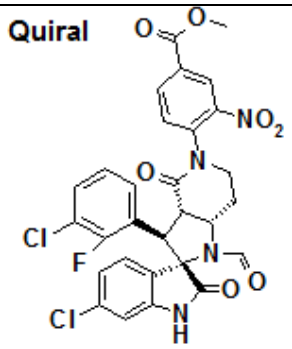
Síntesis de los Intermediarios A-13 (método G)

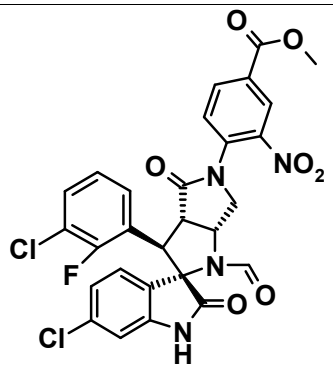
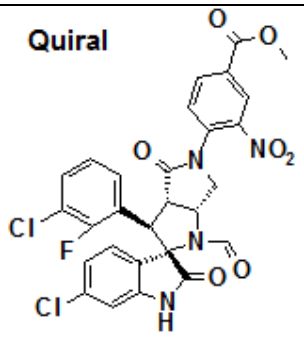
Síntesis de **A-13a**



El Intermediario **A-13** se puede sintetizar del Intermediario **A-12** de manera análoga a la síntesis del Intermediario **A-11** del Intermediario **A-9** (método G, véase más arriba).

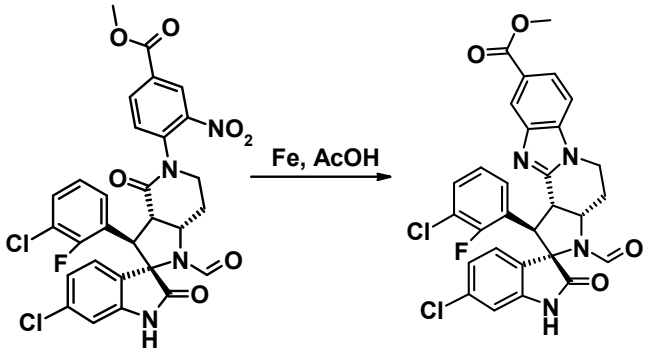
Tabla 26

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-13a		0,70	627	G
A-13b		0,70	627	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-13c		0,70	613	G
A-13d		0,70	613	G

Síntesis del Intermediario A-14 (método H)

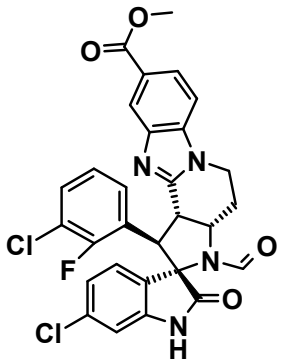
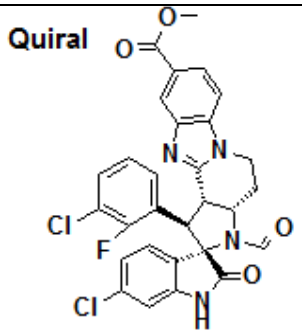
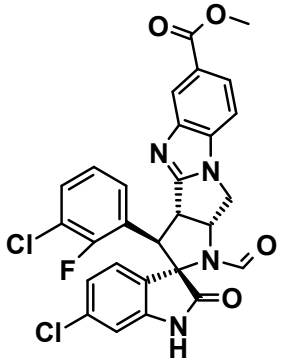
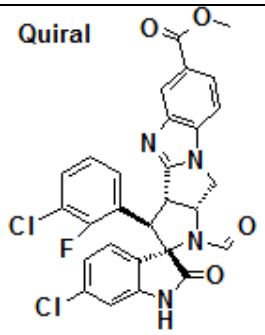
Síntesis de **A-14a**



A-13a **A-14a**

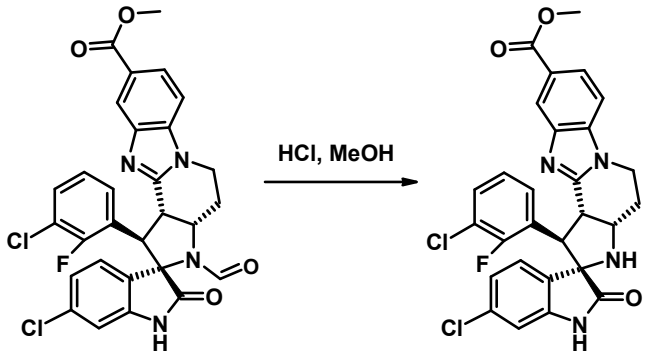
El Intermediario **A-14** se puede sintetizar del Intermediario **A-13** de manera análoga a la síntesis de los compuestos **(Ib)** de acuerdo con la invención del Intermediario **A-11** (método H, véase más arriba).

Tabla 27

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-14a		0,65	579	G
A-14b		0,65	579	G
A-14c		0,66	565	G
A-14d		0,66	565	G

Síntesis de los Intermediarios A-15 (método J)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-15a**

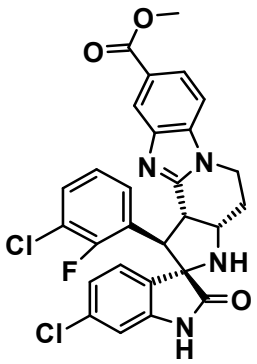
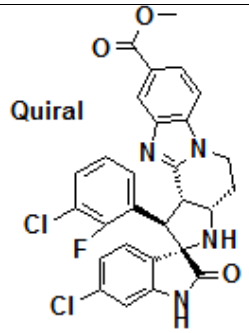
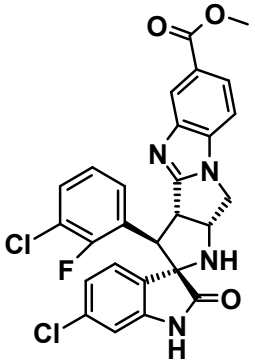
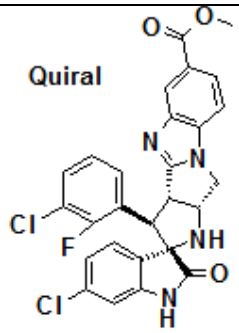


A-14a **A-15a**

Se disolvió **A-14a** (840 mg, 1,45 mmol) en MeOH (2 ml) y se agregó HCl concentrado (37 %, 500 µl). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y posteriormente se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida. La cromatografía de columna de fase inversa proporciona **A-15a** puro.

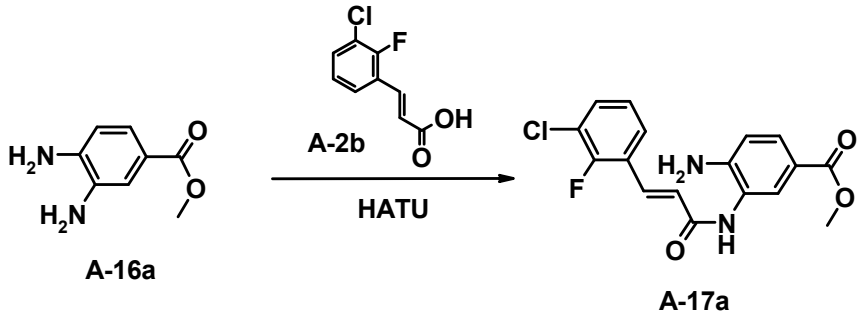
Los siguientes compuestos **A-15** (Tabla 28) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes compuestos **A-14**.

Tabla 28

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-15a		0,67	551	G
A-15b		0,67	551	G
A-15c		0,68	537	G
A-15d		0,68	537	G

Síntesis de los Intermediarios A-17 (método M)

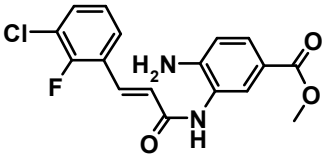
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-17a**



Se suspendió ácido 3-cloro-2-fluoro cinámico **A-2b** (3,0 g, 14,81 mmol) en DMF anhidro (25 ml) a 0 °C y se agregaron DIPEA (3,6 ml, 22,21 mmol) y HATU (5,6 g, 14,73 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó una solución de metiléster del ácido 3,4-diamino-benzoico **A-16a** (2,95 g, 17,77 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h más y Se agregó solución de K_2CO_3 acuoso (8 ml, 2 N). Se agregó agua desionizada, y la mezcla se extrajo con DCM. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con agua desionizada y se secó con $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida y la mezcla se usó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para obtener **A-17a**.

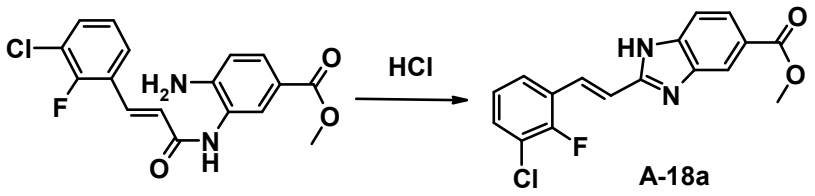
Los siguientes Intermediarios **A-17** (Tabla 29) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-2** y **A-16**.

Tabla 29

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-17a		1,16	349	A

Síntesis del Intermediario A-18 (método N)

Procedimiento experimental para la síntesis de **A-18a**

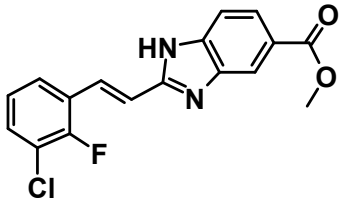


A-17a **A-18a**

Se disolvió el Intermediario **A-17a** (839 mg, 2,4 mmol) en dioxano (5 ml) y se agregaron HCl concentrado (1,76 g) y MeOH (24 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaOH acuoso (4 N) hasta alcanzar un pH = 10. Se agregó HCl, y el sólido resultante se recolectó mediante filtración. El Intermediario **A-18a** se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

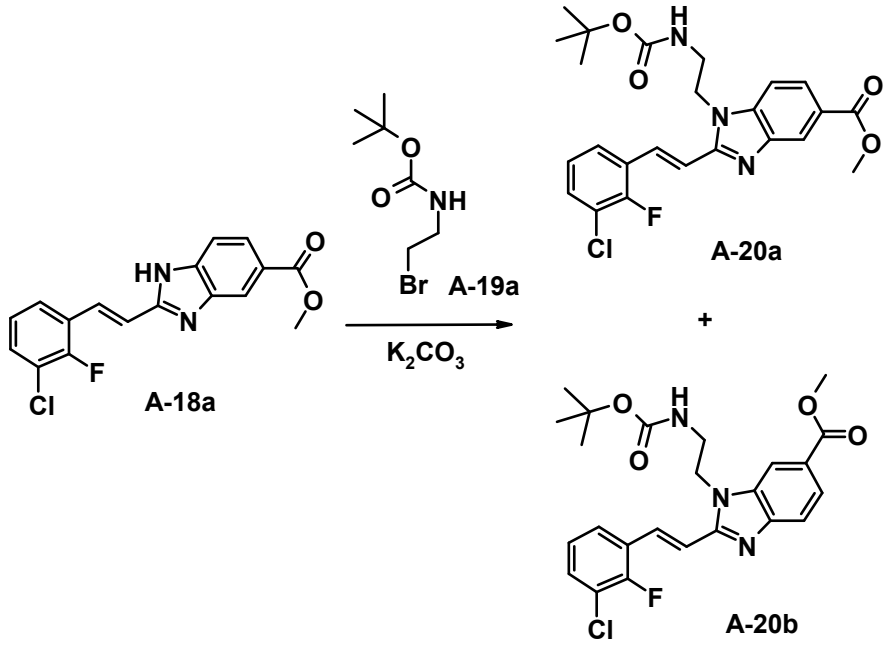
Los siguientes Intermediarios **A-18** (Tabla 30) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-17**.

Tabla 30

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-18a		1,22	331	A

Síntesis del Intermediario A-20 (método O)

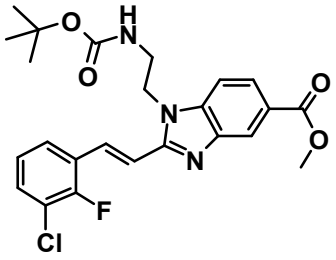
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-20a** y **A-20b**

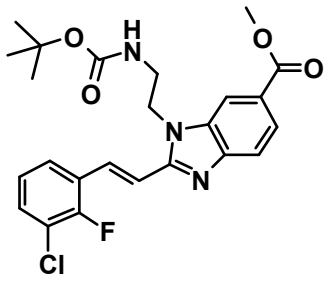


Se disolvió el Intermediario **A-18a** (100 mg, 0,30 mmol) en NMP (30 ml) y se agregó NaH (38 mg, 1,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 min y se agregó **A-19a**. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 h. Se agregó agua desionizada y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con agua desionizada y se secó con $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida y la mezcla se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para obtener **A-20a** y **A-20b**.

Los siguientes Intermediarios **A-20** (Tabla 31) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-18** y/o **A-19**.

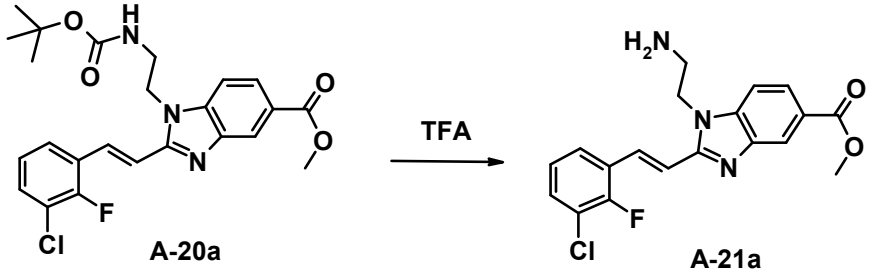
Tabla 31

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-20a		1,38	474	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-20b		1,38	474	A

Síntesis del Intermediario A-21 (método P)

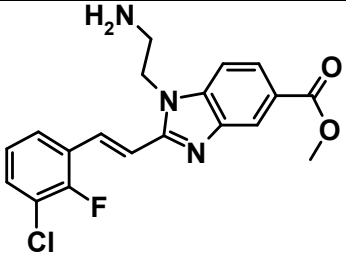
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-21a**

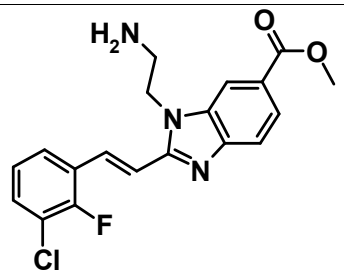


El Intermediario **A-20a** (50 mg, 0,05 mmol) se disolvió en DCM (1 ml). Se agregó TFA (40 µl) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se agregaron agua y NaOH acuoso (4 M) hasta alcanzar un pH de 12. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida y la mezcla se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para obtener **A-21a**.

Los siguientes Intermediarios **A-21** (Tabla 32) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-20**.

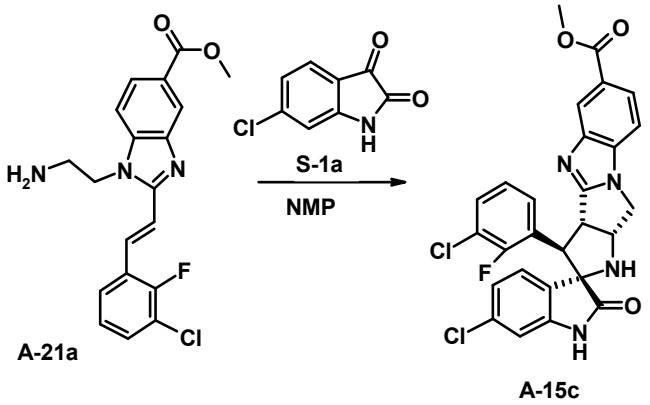
Tabla 32

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-21a		1,14	374	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-21b		1,14	374	A

Síntesis de los Intermediarios A-15 adicionales (método Q)

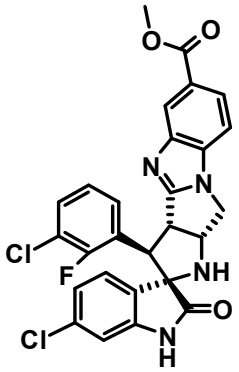
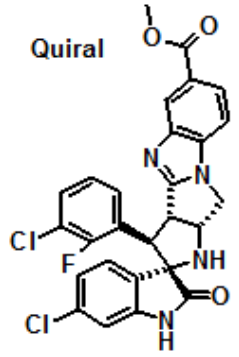
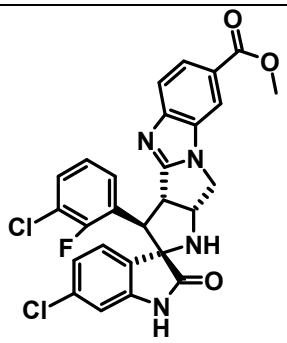
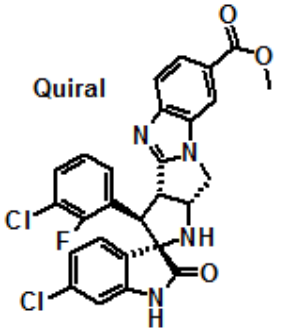
Procedimiento experimental para la síntesis de **A-15c** (síntesis alternativa, véase también método J)



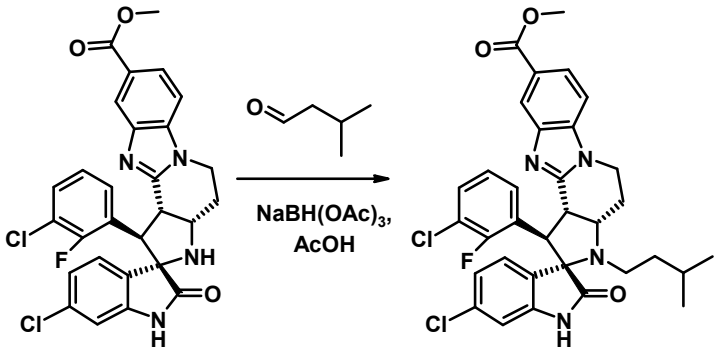
Se suspendieron el Intermediario **A-21a** (20 mg, 0,027 mmol), 6-cloro-1*H*-indol-2,3-diona **S-1a** (5 mg, 0,027 mmol) y trietilamina (17 µl, 0,13 mmol) en NMP anhidro (500 µl) en un vial de microondas. El recipiente de reacción se selló con un tapón de teflón y se irradió durante 45 min a una temperatura final de 100 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los solventes se retiraron a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Intermediario **A-15c**.

Los siguientes Intermediarios **A-15** (Tabla 33) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-21** y/o **S-1**.

Tabla 33

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
A-15c		1,26	537	A
A-15d		1,26	537	A
A-15e		1,26	537	A
A-15f		1,26	537	A

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales de acuerdo con la invención (método K)

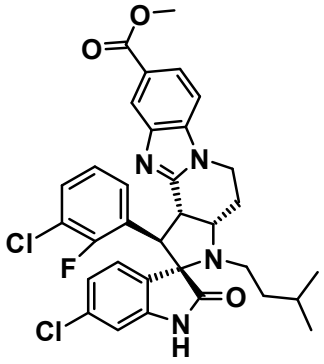


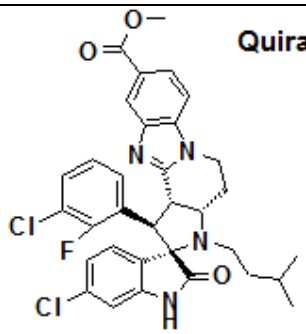
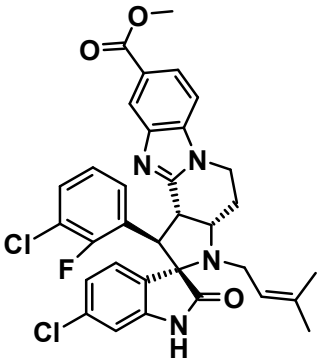
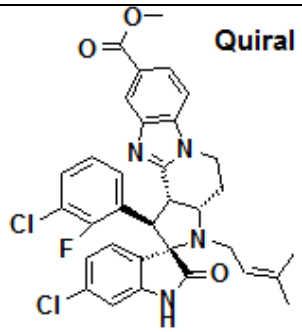
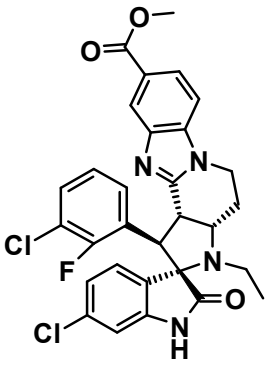
A-15a **Ib-64**

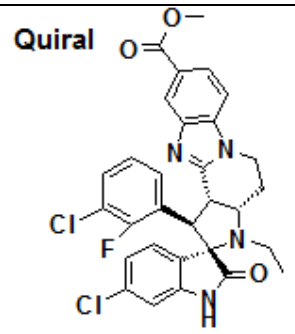
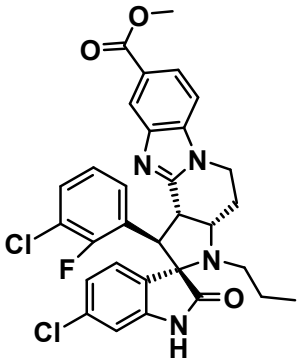
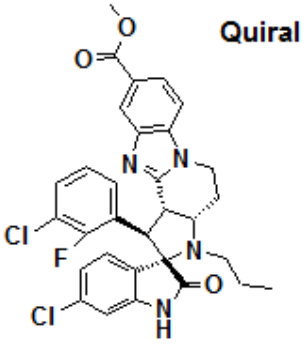
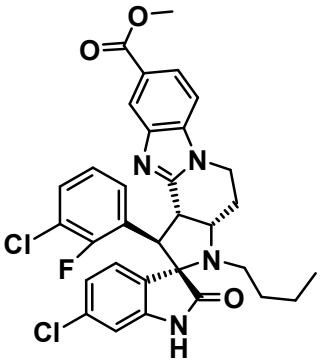
Se disolvieron **A-15a** (0,030 g, 0,054 mmol) y 3-metil-butiraldehído (0,14 mg, 0,163 mmol) en ácido acético (1 ml) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,06 g, 0,272 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de inactivarla mediante la adición cuidadosa de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a 0 °C. Se agregaron agua desionizada y EtOAc, y las fases se separaron. Después de lavar con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, y el solvente se retiró a presión reducida. La cromatografía de columna de fase inversa proporciona **Ib-64** puro.

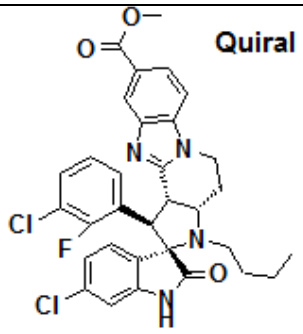
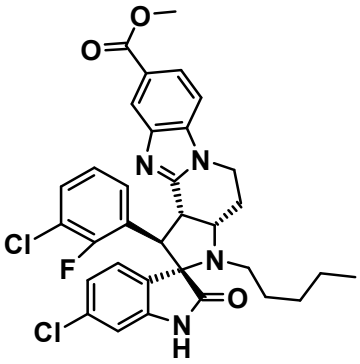
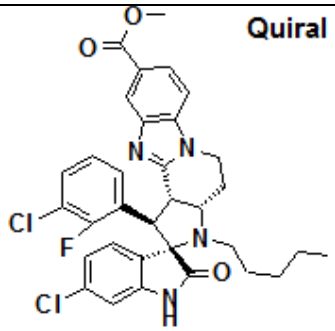
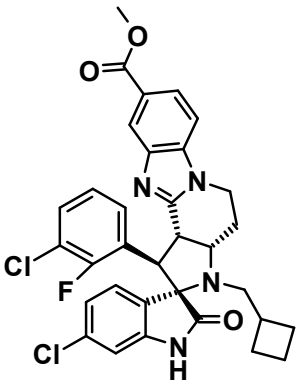
Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 34) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-15**.

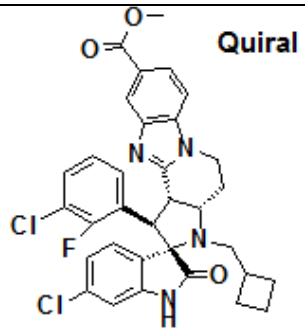
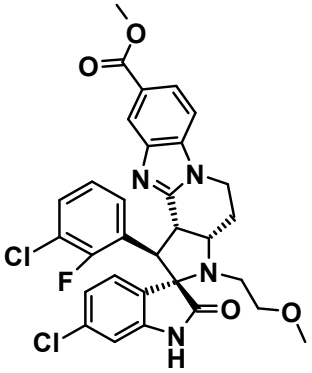
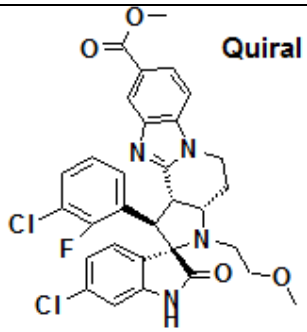
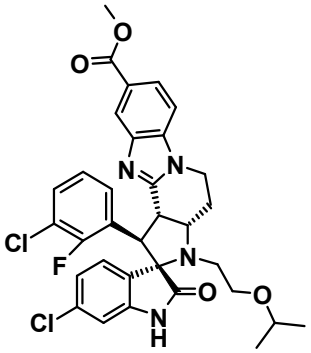
Tabla 34

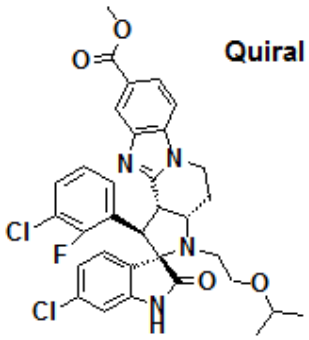
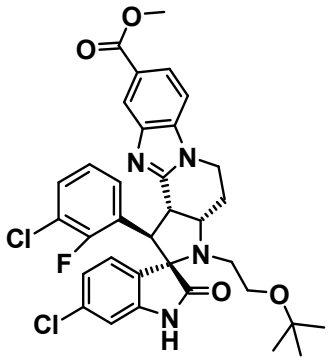
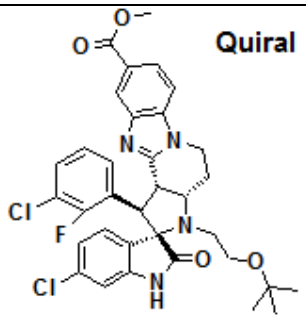
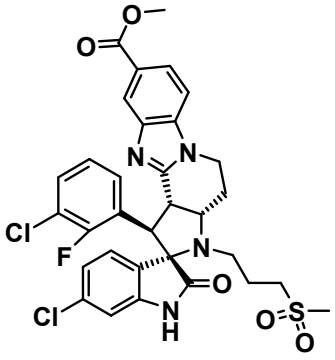
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-64		0,90	621	G

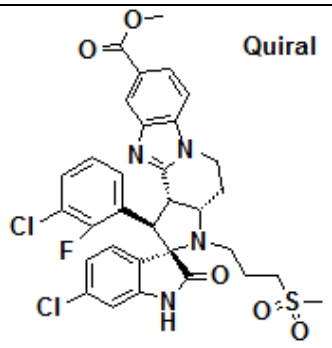
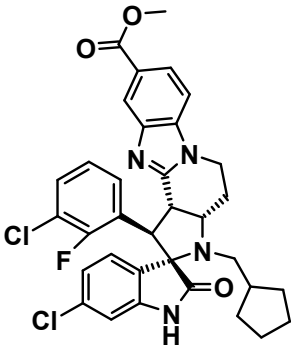
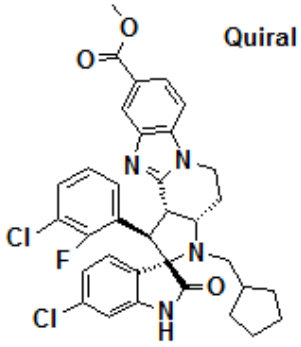
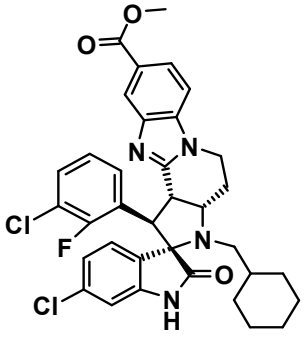
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-65		0,90	621	G
Ib-66		1,55	619	A
Ib-67		1,55	619	A
Ib-68		0,78	579	G

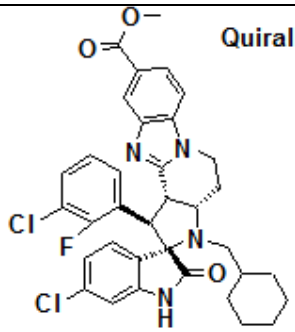
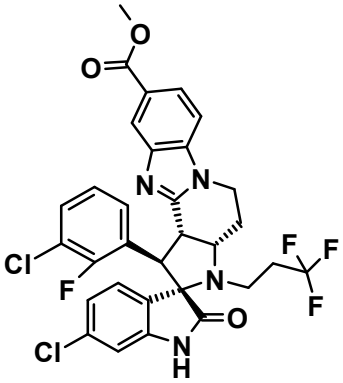
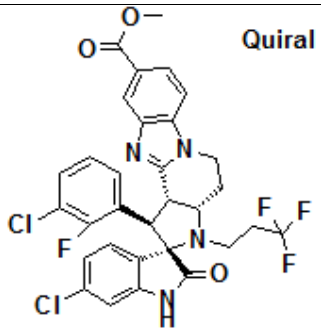
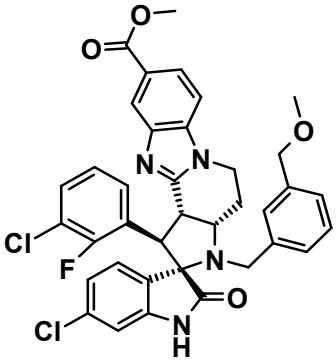
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-69		0,78	579	G
Ib-70		0,83	593	G
Ib-71		0,83	593	G
Ib-72		0,87	607	G

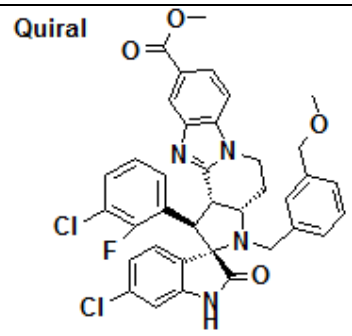
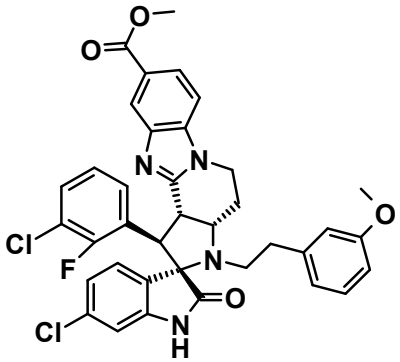
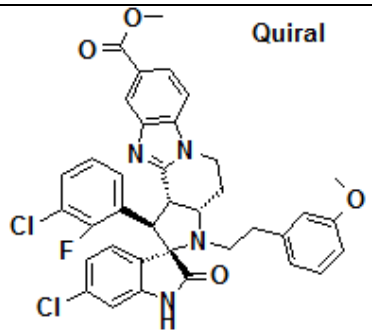
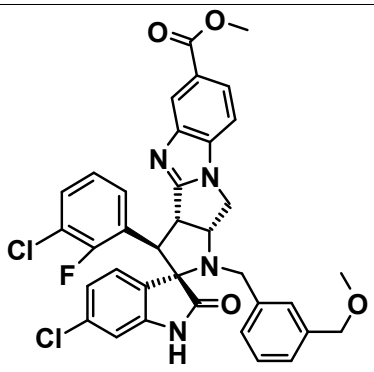
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-73		0,87	607	G
Ib-74		0,90	621	G
Ib-75		0,90	621	G
Ib-76		0,88	619	G

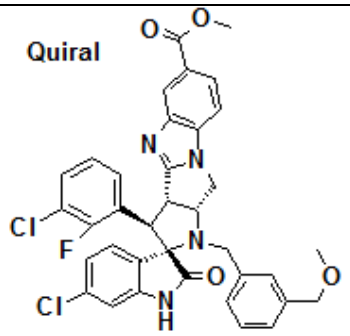
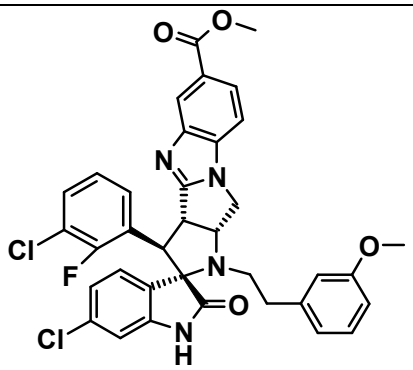
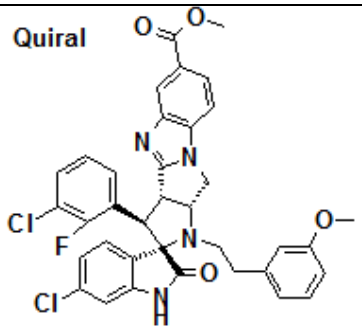
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-77		0,88	619	G
Ib-78		n.a.	n.a.	n.a.
Ib-79		n.a.	n.a.	n.a.
Ib-80		0,81	637	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-81		0,81	637	G
Ib-82		0,88	651	G
Ib-83		0,88	651	G
Ib-84		0,67	671	G

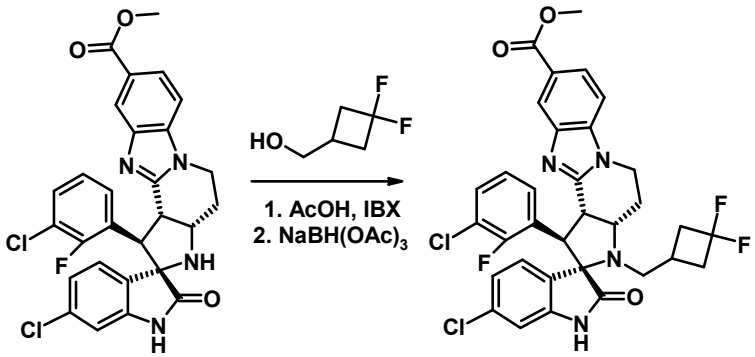
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-85		0,67	671	G
Ib-86		0,93	633	G
Ib-87		0,93	633	G
Ib-88		0,95	647	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-89		0,95	647	G
Ib-90		0,81	647	G
Ib-91		0,81	647	G
Ib-92		0,88	685	D

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-93		0,88	685	D
Ib-94		0,87	685	G
Ib-95		0,87	685	G
Ib-96		1,11	671	K

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-97		1,11	671	K
Ib-98		1,13	671	K
Ib-99		1,13	671	K

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales de acuerdo con la invención (método L)

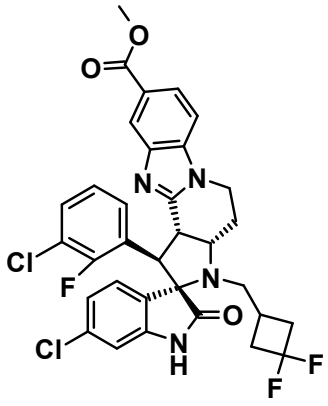
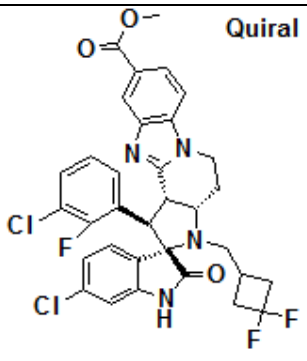


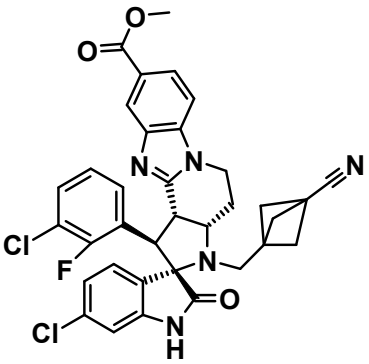
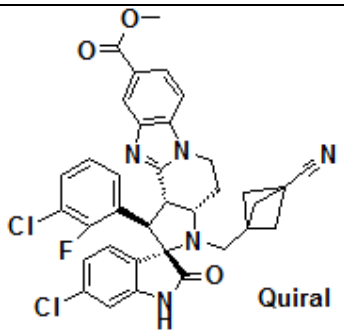
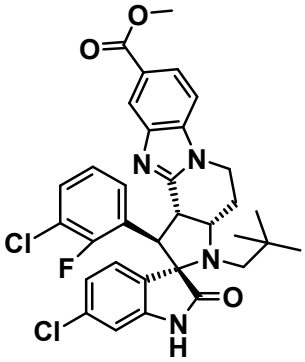
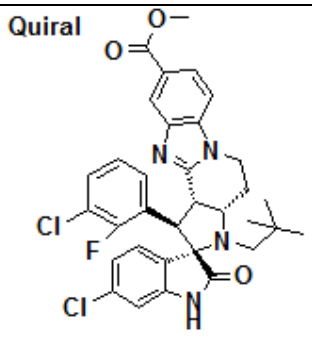
A-15a **Ib-100**

Se disolvió (3,3-difluorociclobutil)metanol (100 mg, 0,819 mmol) en ácido acético (500 µl) y se agregó IBX (298 mg, 1,065 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h antes de filtrarla a través de un tapón de Celite®. Se agregó una solución de **A-15a** (30 mg, 0,054 mmol) en ácido acético (500 µl) al filtrado a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 0,272 mmol) en una porción a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de inactivarla mediante adición cuidadosa de solución de $NaHCO_3$ a 0 °C. Se agregaron agua y EtOAc, y las fases se separaron. Después de lavar con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, y el solvente se retiró a presión reducida. La cromatografía de columna de fase inversa proporciona **Ib-100** puro.

Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 35) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **A-15** y/o diferentes alcoholes.

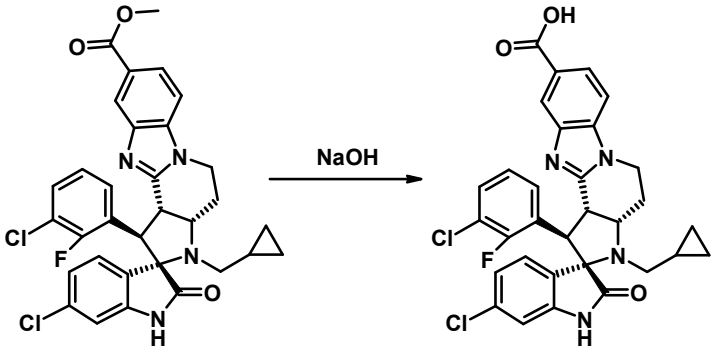
Tabla 35

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-100		0,82	655	G
Ib-101		0,82	655	G

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-102		0,78	656	G
Ib-103		0,78	656	G
Ib-104		0,96	621	D
Ib-105		0,96	621	D

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales mediante saponificación de éster

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-106**

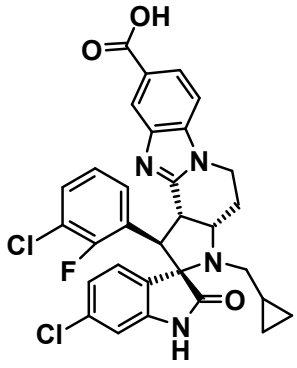


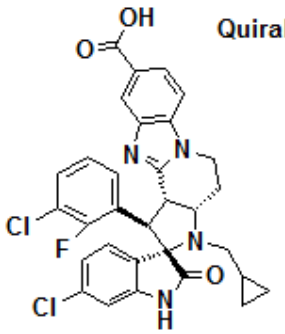
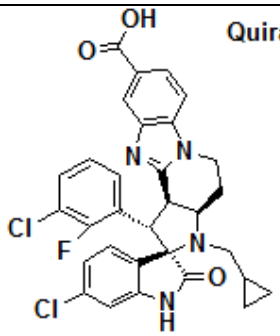
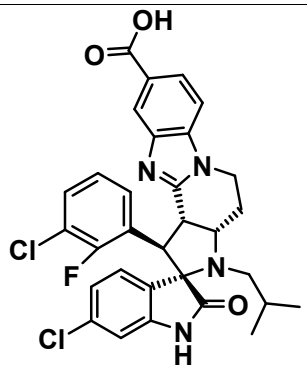
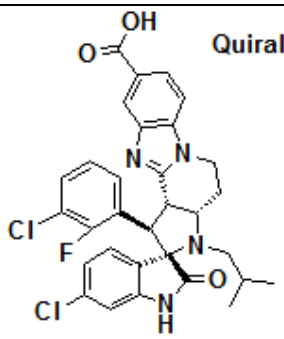
Ib-3 **Ib-106**

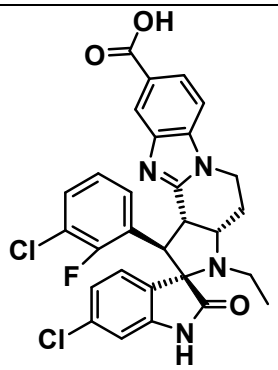
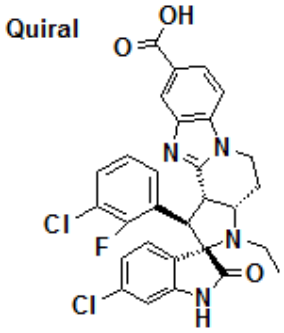
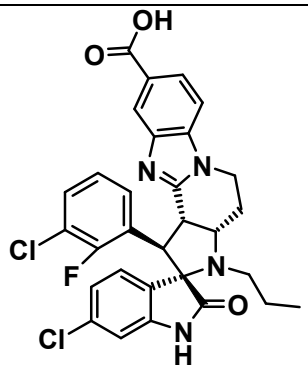
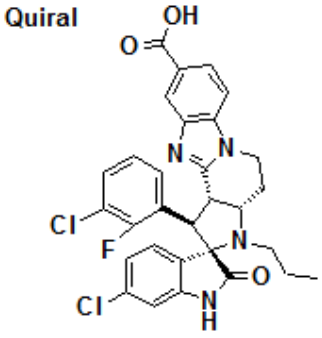
Se disolvió **Ib-3** (484 mg, 0,8 mmol) en MeOH (10 ml) y se agregó solución acuosa de NaOH (2 ml, 4 M). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h. Después de la acidificación con HCl acuoso 2 M y de la extracción con EtOAc, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. La purificación con HPLC de fase inversa produjo **Ib-106** puro.

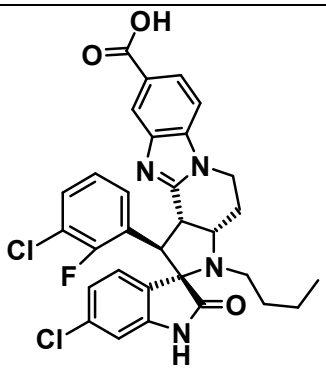
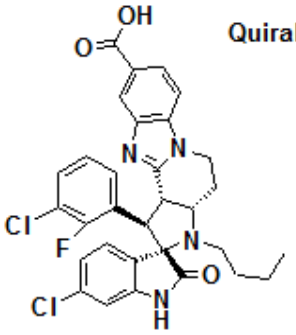
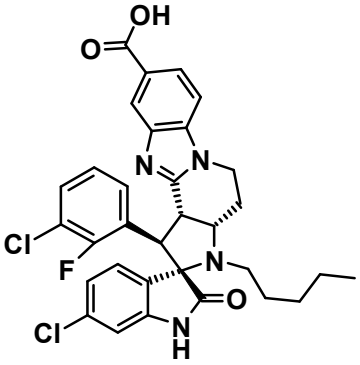
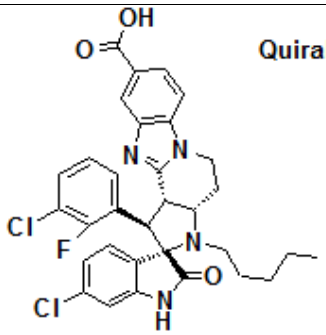
Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 36) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ib)** inicialmente obtenidos.

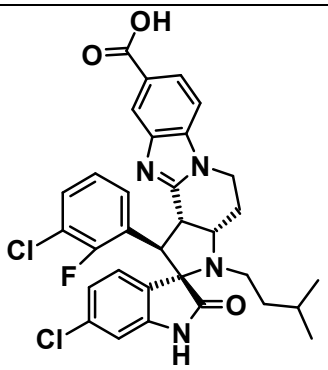
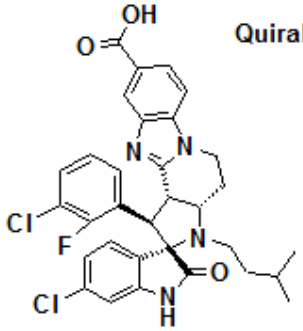
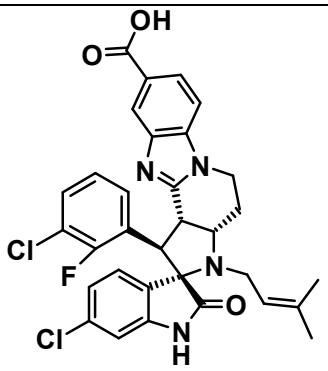
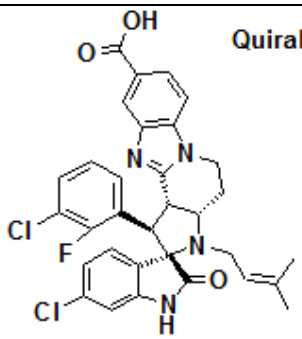
Tabla 36

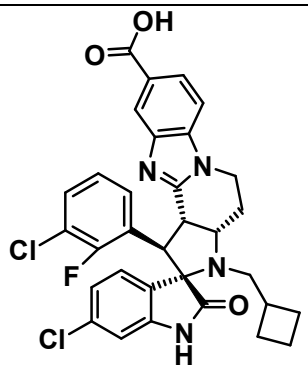
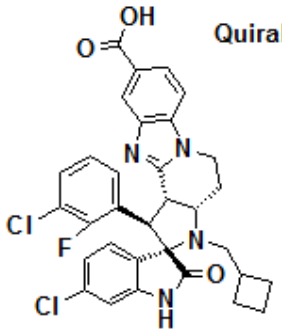
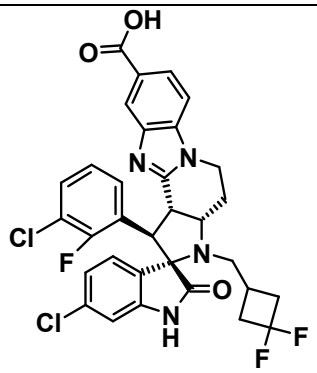
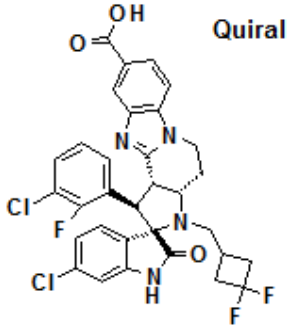
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-106		1,21	591	A

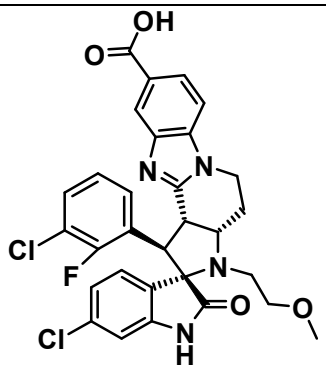
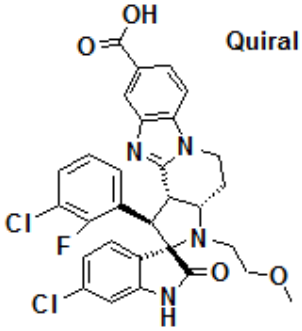
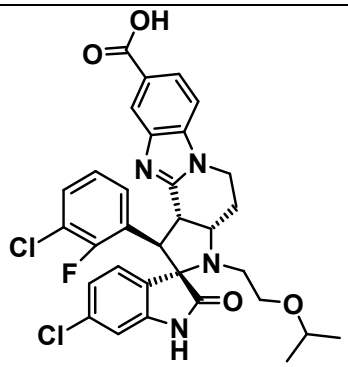
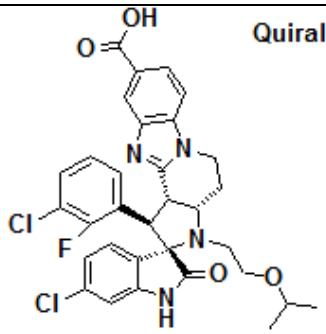
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-107	 Quiral	1,03	591	A
Ib-108	 Quiral	1,03	591	A
Ib-109		1,12	593	A
Ib-110	 Quiral	1,08	593	A

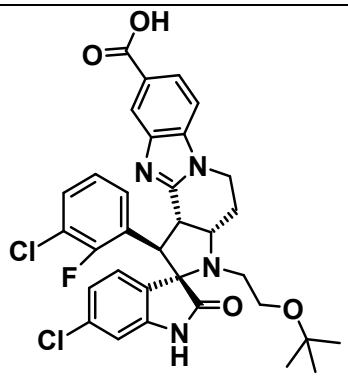
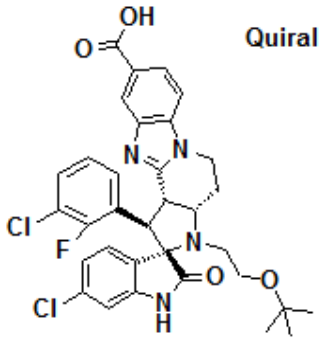
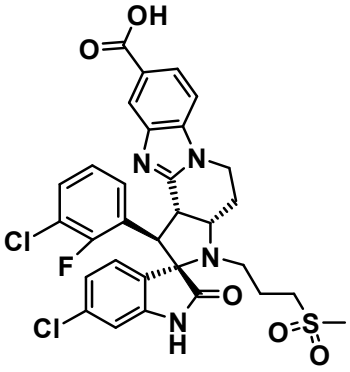
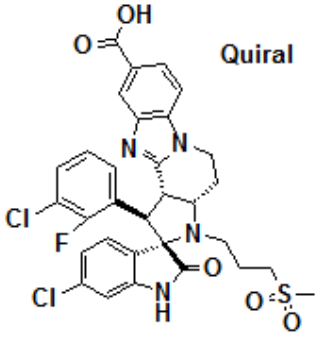
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-111		1,01	565	A
Ib-112		1,01	565	A
Ib-113		1,09	579	A
Ib-114		1,09	579	A

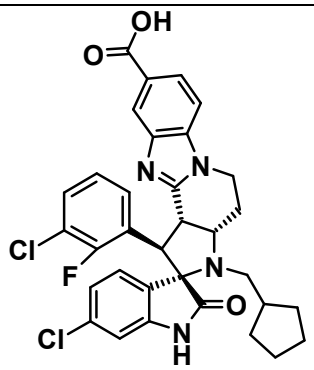
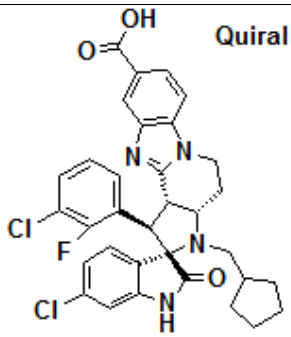
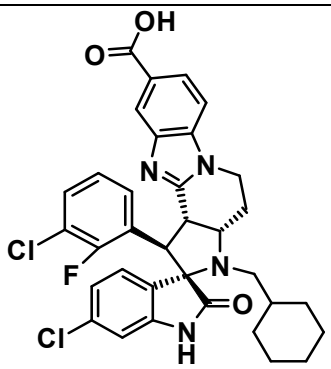
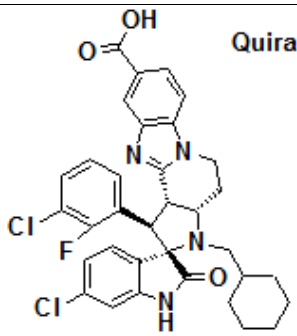
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-115		1,11	593	A
Ib-116	 Quiral	1,11	593	A
Ib-117		1,14	607	A
Ib-118	 Quiral	1,14	607	A

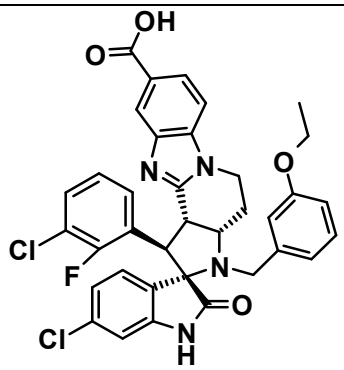
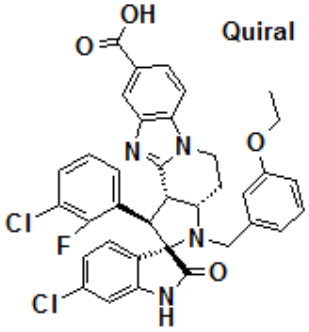
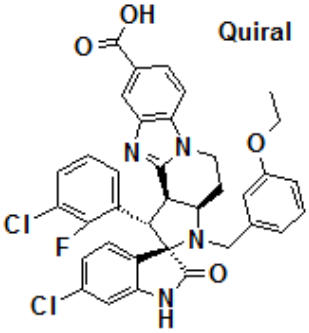
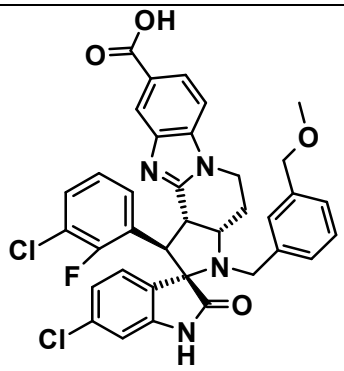
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-119		1,13	607	A
Ib-120	 Quiral	1,13	607	A
Ib-121		1,10	605	A
Ib-122	 Quiral	1,10	605	A

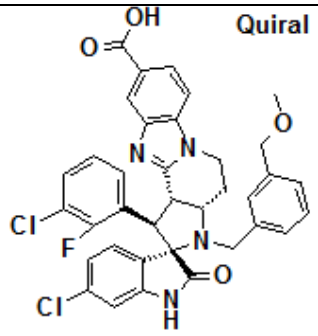
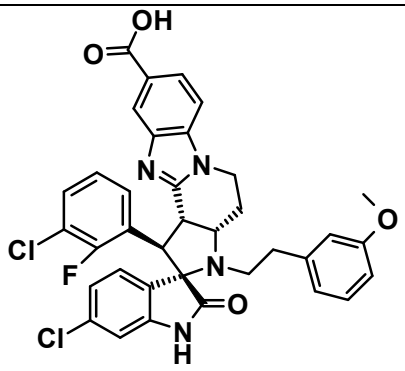
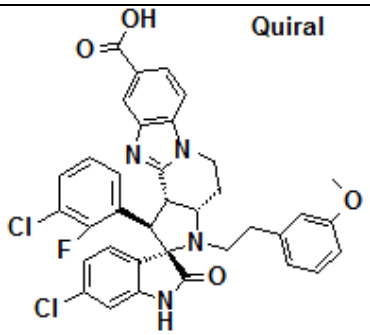
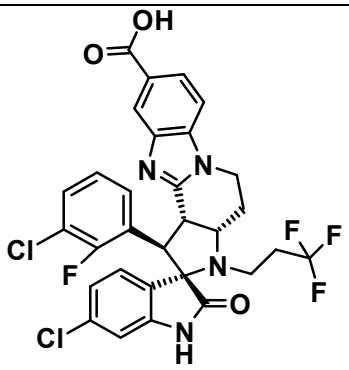
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-123		1,11	605	A
Ib-124	 Quiral	1,11	605	A
Ib-125		1,06	641	A
Ib-126	 Quiral	1,06	641	A

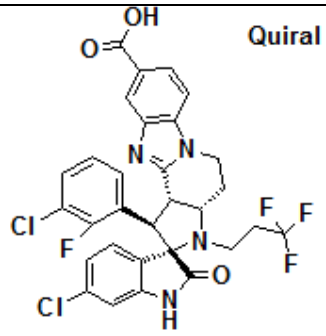
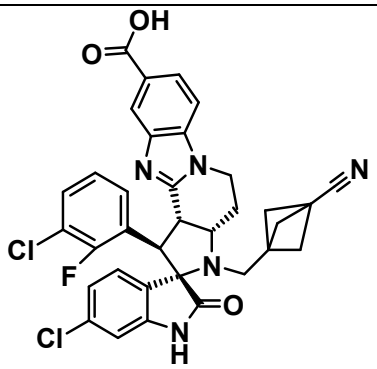
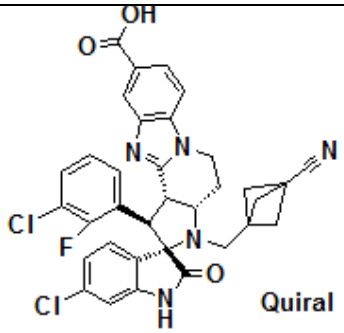
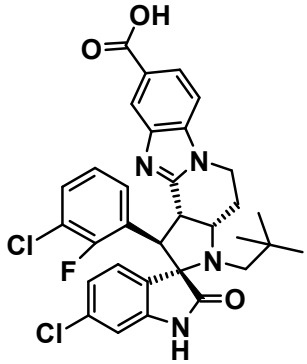
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-127		0,95	595	A
Ib-128	 Quiral	0,95	595	A
Ib-129		1,05	623	A
Ib-130	 Quiral	1,05	623	A

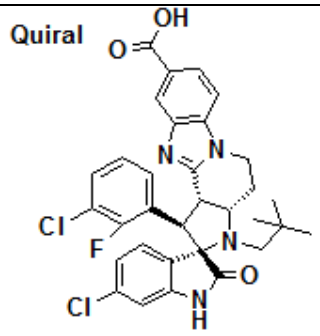
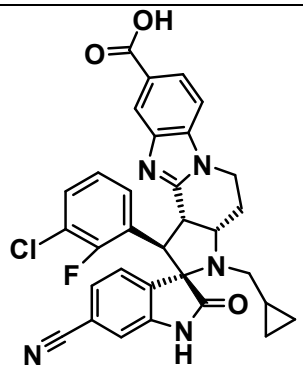
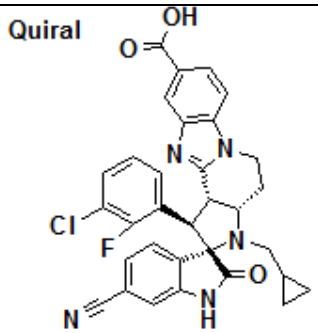
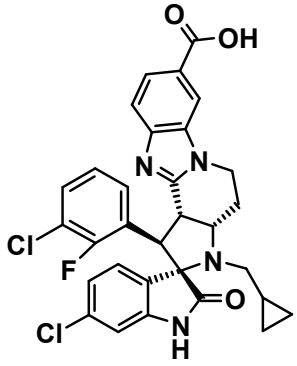
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-131		1,09	637	A
Ib-132	 Quiral	1,09	637	A
Ib-133		0,86	657	A
Ib-134	 Quiral	0,86	657	A

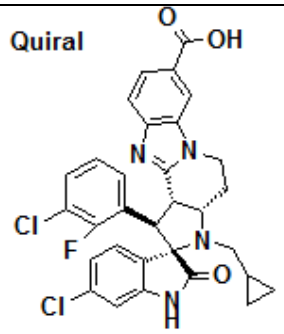
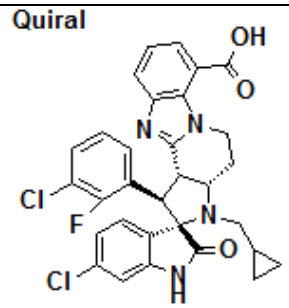
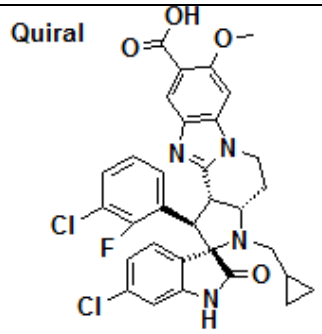
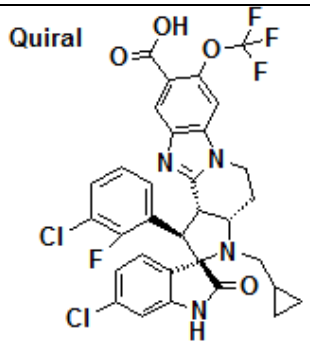
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-135		1,14	619	A
Ib-136	 Quiral	1,14	619	A
Ib-137		1,19	633	A
Ib-138	 Quiral	1,19	633	A

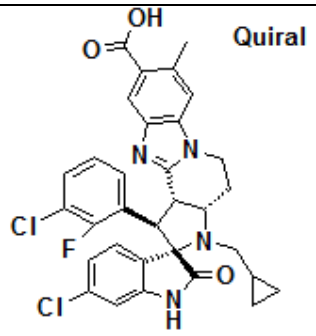
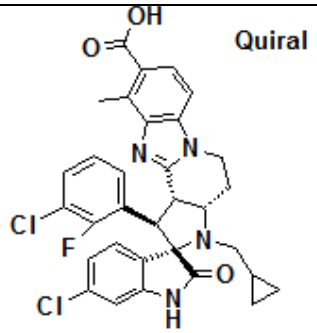
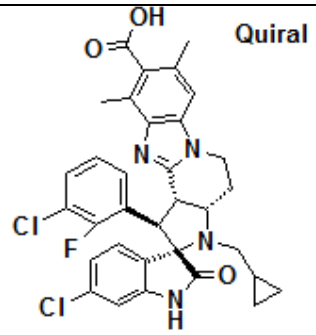
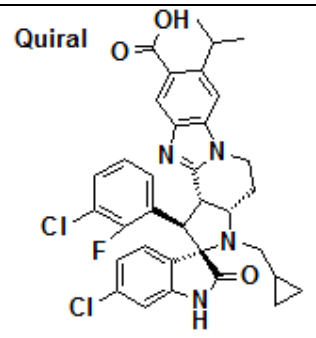
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-139		1,09	671	A
Ib-140		1,09	671	A
Ib-141		1,09	671	A
Ib-142		1,08	671	A

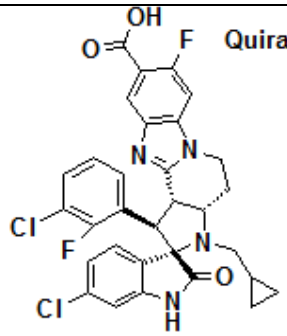
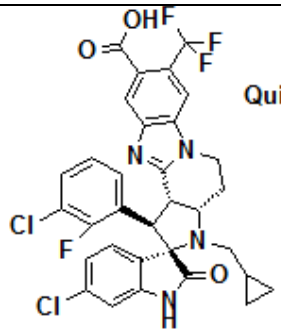
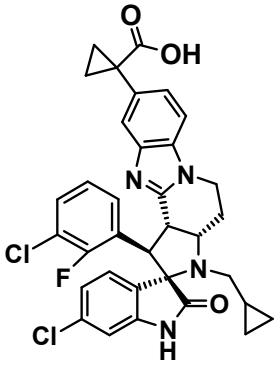
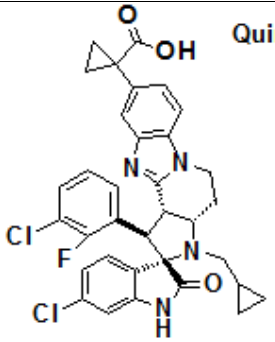
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-143		1,08	671	A
Ib-144		1,12	671	A
Ib-145		1,12	671	A
Ib-146		1,09	633	A

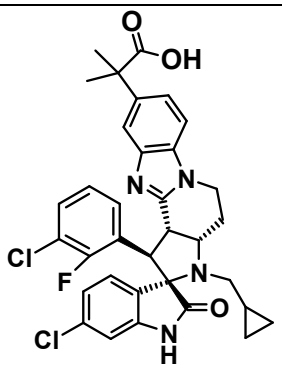
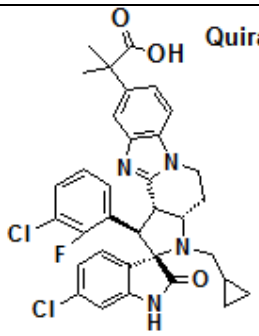
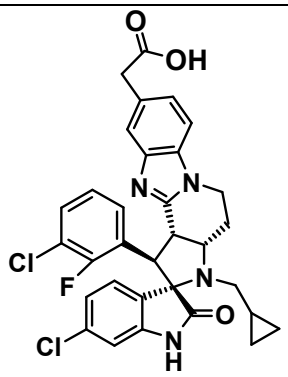
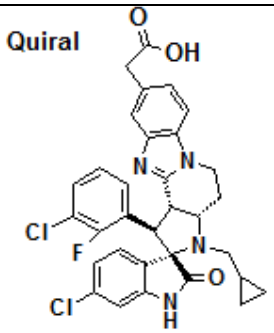
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-147	 Quiral	1,09	633	A
Ib-148		1,03	642	A
Ib-149	 Quiral	1,03	642	A
Ib-150		1,15	607	A

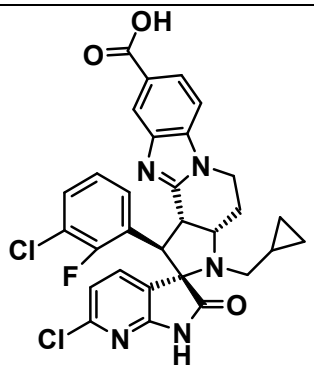
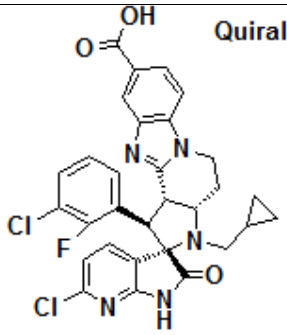
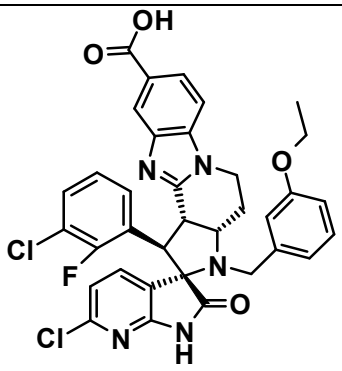
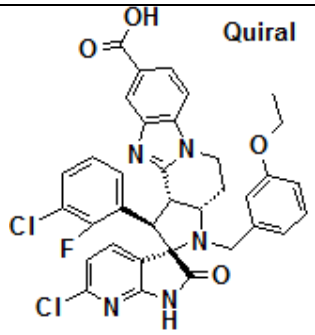
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-151		1,15	607	A
Ib-152		0,97	582	A
Ib-153		0,97	582	A
Ib-154		1,03	591	A

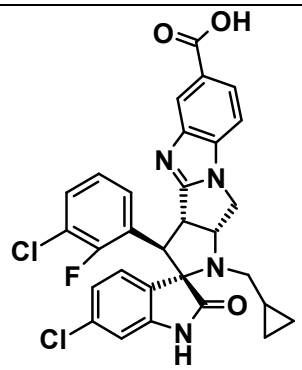
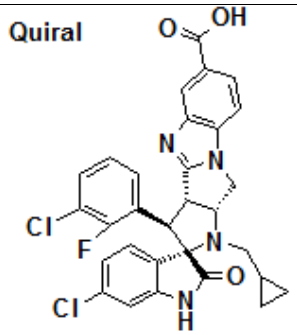
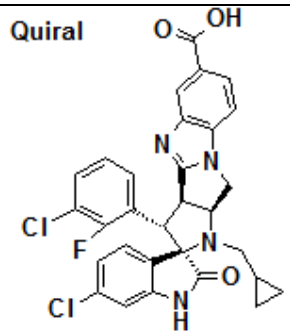
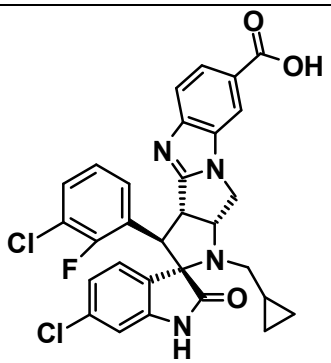
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-155		1,05	591	A
Ib-156		0,97	591	A
Ib-157		1,09	621	A
Ib-158		1,16	675	A

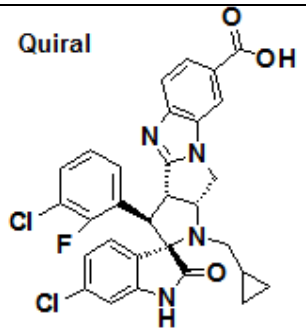
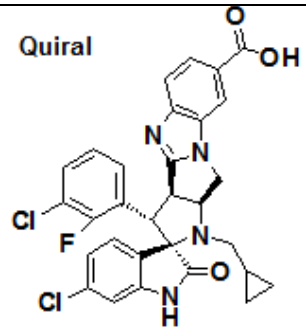
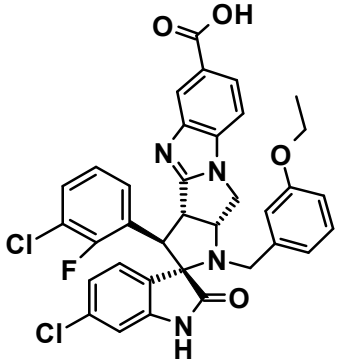
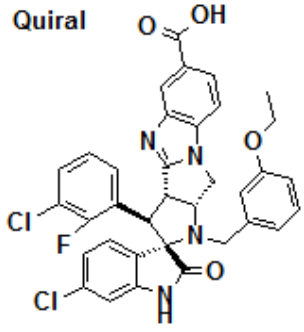
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-159		1,08	605	A
Ib-160		1,05	605	A
Ib-161		1,08	619	A
Ib-162		1,14	633	A

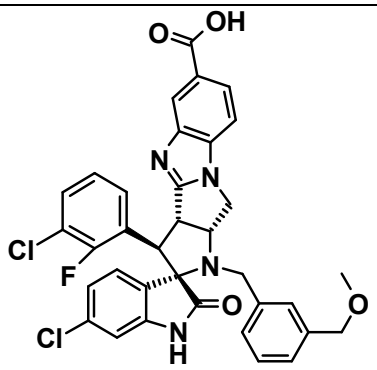
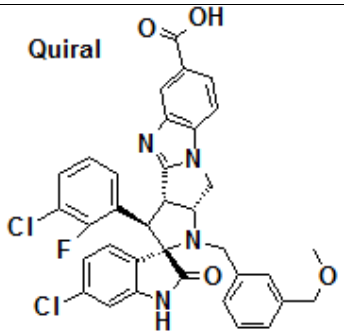
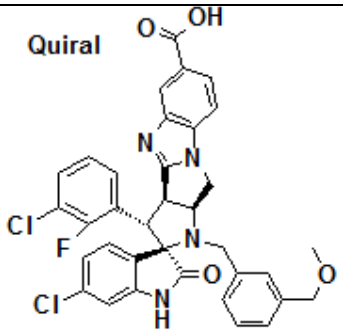
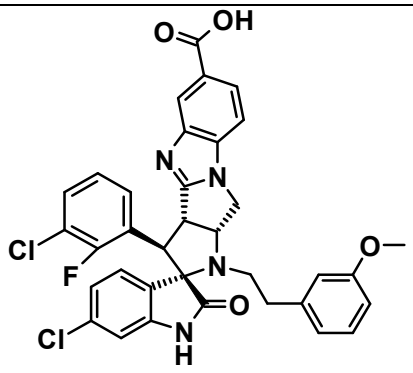
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-163	 Quiral	1,05	609	A
Ib-164	 Quiral	1,12	659	A
Ib-165		1,11	631	A
Ib-166	 Quiral	1,11	631	A

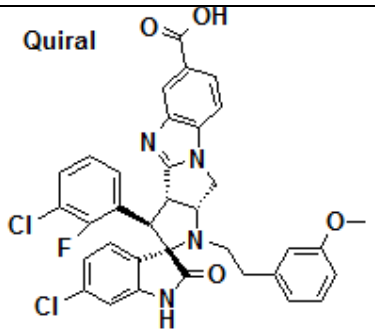
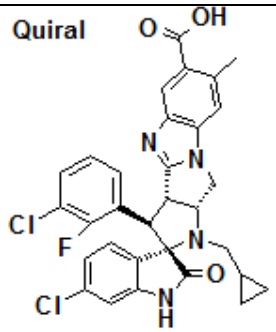
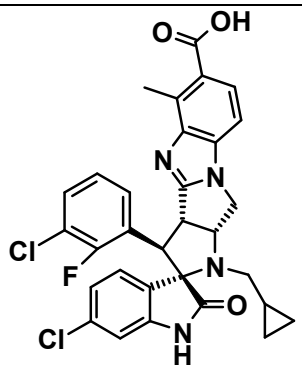
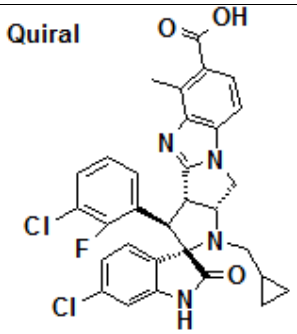
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-167		1,11	633	A
Ib-168		1,11	633	A
Ib-169		1,05	605	A
Ib-170		1,05	605	A

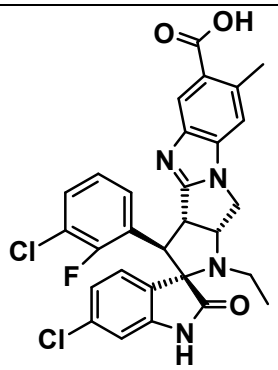
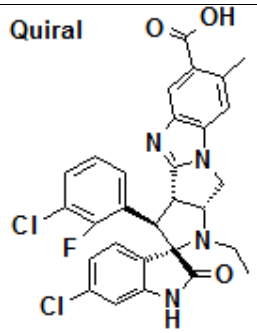
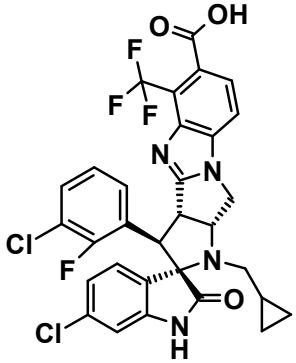
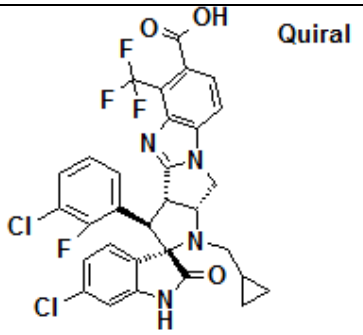
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-171		1,02	592	A
Ib-172		1,02	592	A
Ib-173		1,08	672	A
Ib-174		1,08	672	A

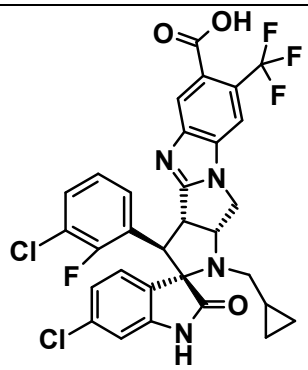
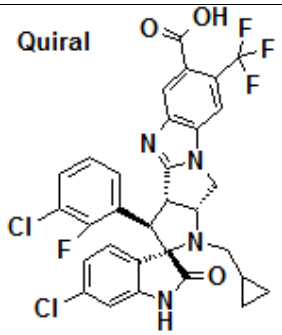
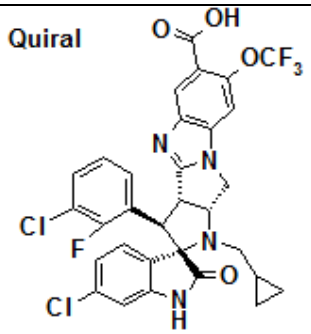
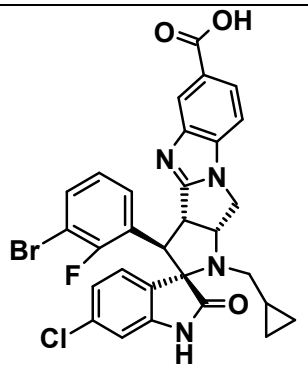
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-175		1,08	577	A
Ib-176		1,01	577	A
Ib-177		1,01	577	A
Ib-178		0,99	577	A

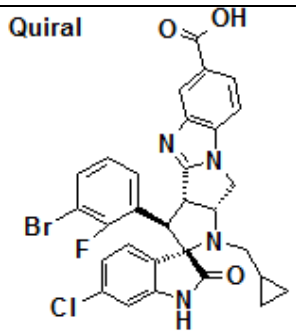
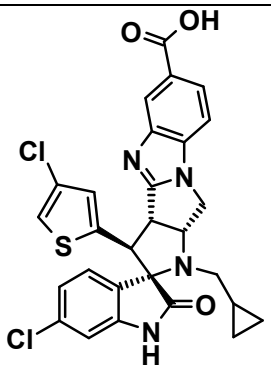
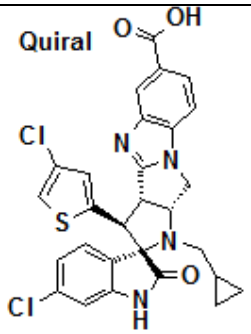
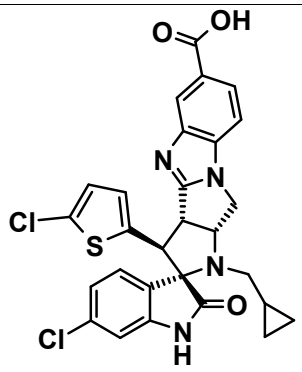
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-179		0,99	577	A
Ib-180		0,99	577	A
Ib-181		1,13	657	A
Ib-182		1,13	657	A

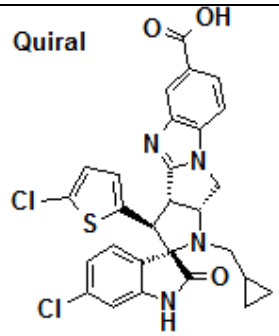
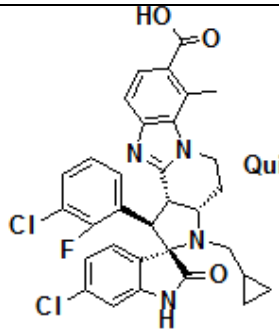
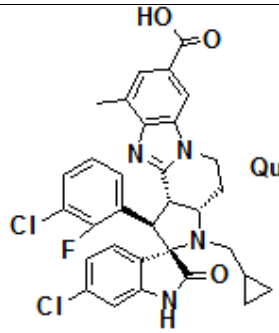
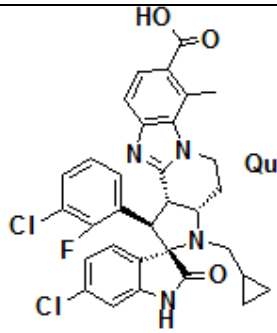
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-183		1,05	657	A
Ib-184		1,05	657	A
Ib-185		1,05	657	A
Ib-186		1,08	657	A

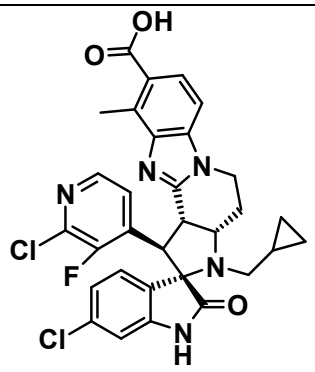
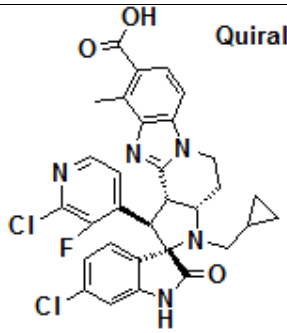
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-187		1,08	657	A
Ib-188		1,05	591	A
Ib-189		1,01	591	A
Ib-190		1,02	591	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-191		0,99	565	A
Ib-192		0,99	565	A
Ib-193		1,03	645	A
Ib-194		1,03	645	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-195		1,08	645	A
Ib-196		1,08	645	A
Ib-197		1,10	661	A
Ib-198		1,06	621	A

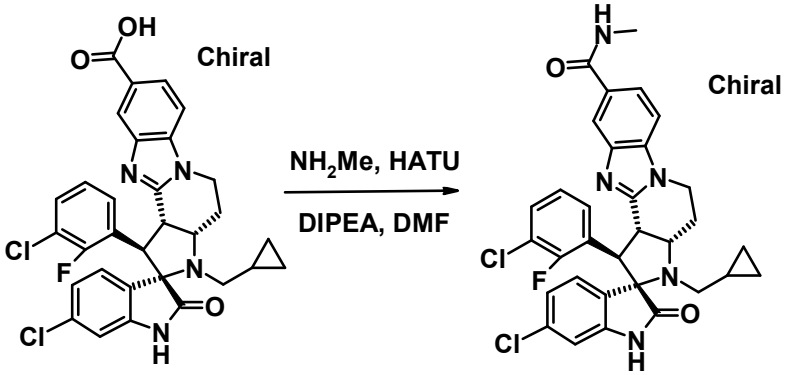
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-199		1,06	621	A
Ib-200		1,01	565	A
Ib-201		1,01	565	A
Ib-202		1,03	565	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-203		1,03	565	A
Ib-204		1,01	605	A
Ib-205		1,02	605	A
Ib-206		1,01	605	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-207		1,03	606	A
Ib-208		1,03	606	A

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales mediante amidación

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-209**

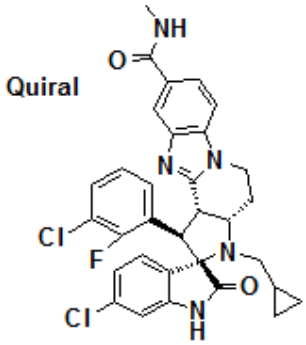
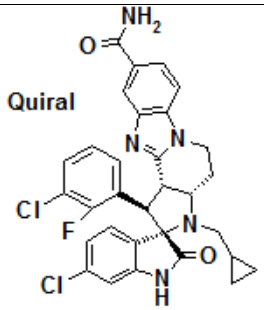
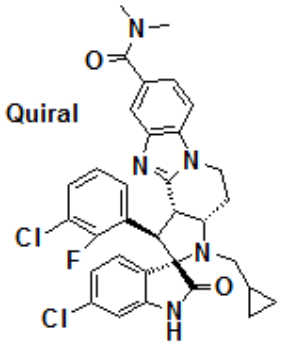
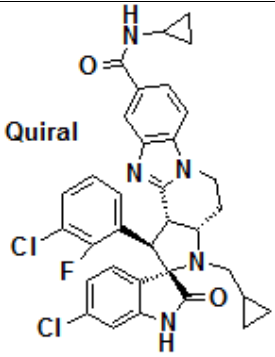


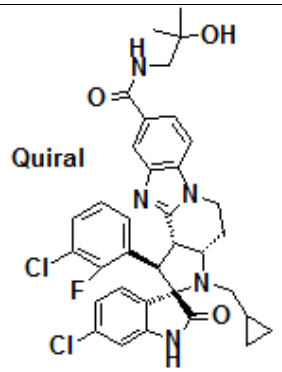
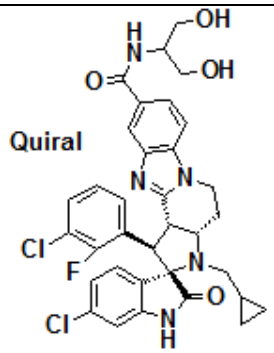
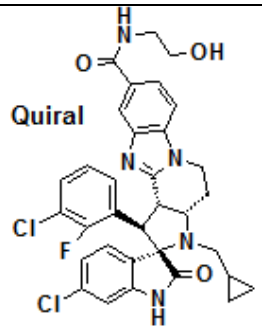
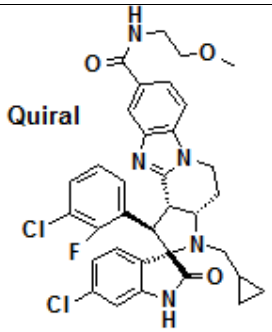
Ib-107 **Ib-209**

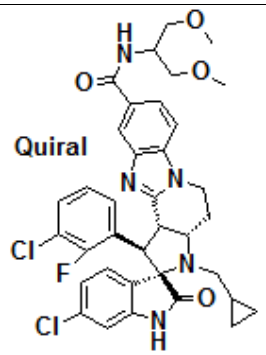
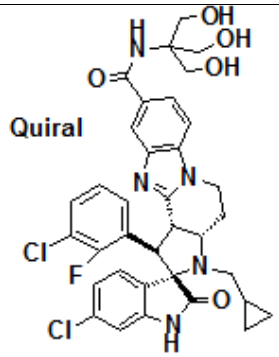
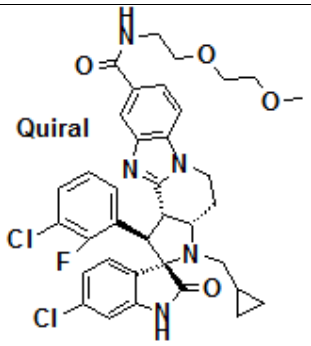
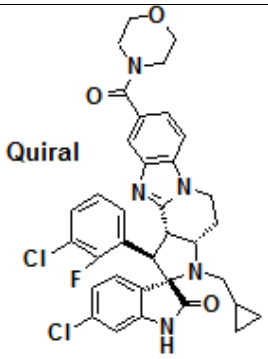
Se disolvió **Ib-107** (52 mg, 0,09 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se agregó HATU (40 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente. Luego de la adición de DIPEA (44,7 µl, 0,26 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó metilamina (2 M en THF, 52,6 µl, 0,11 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción cruda se sometió a cromatografía de columna de fase inversa para obtener **Ib-209** puro.

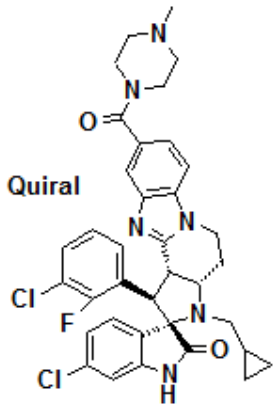
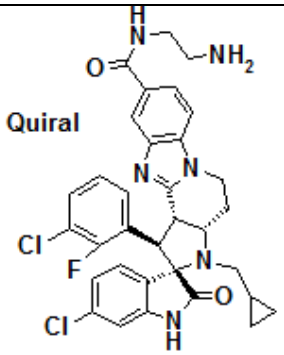
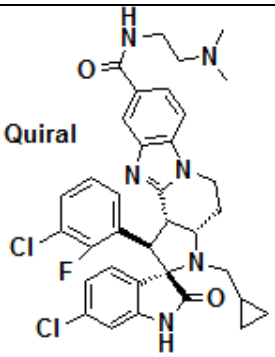
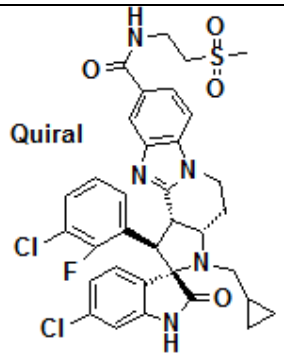
Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 37) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ib)** inicialmente obtenidos.

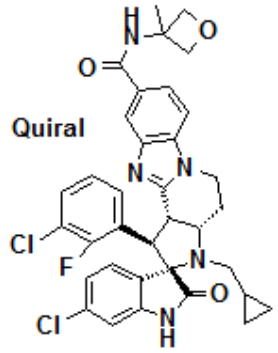
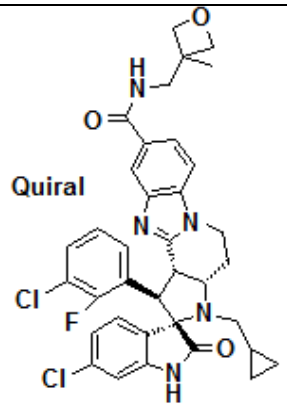
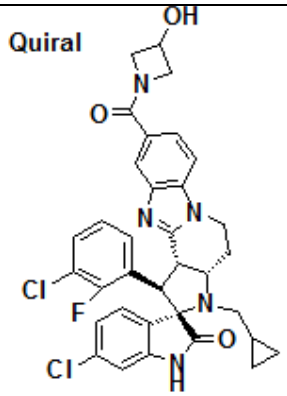
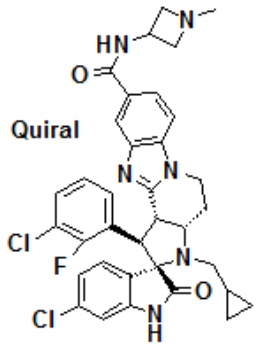
Tabla 37

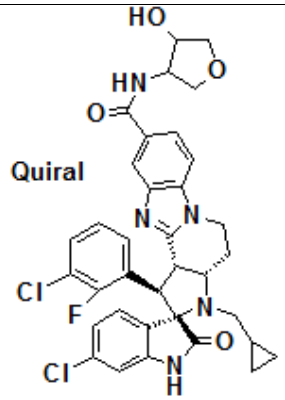
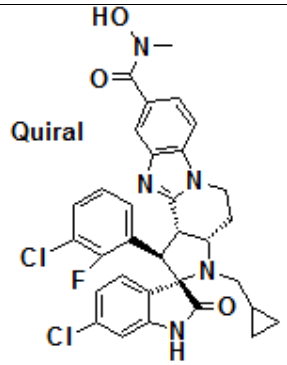
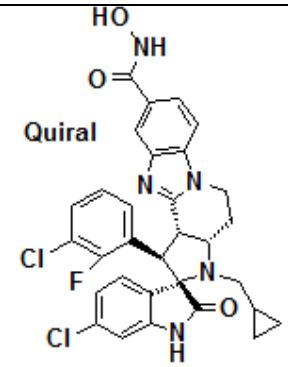
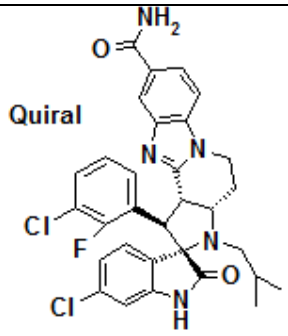
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-209		1,34	604	A
Ib-210		1,29	590	A
Ib-211		1,39	618	A
Ib-212		1,36	630	A

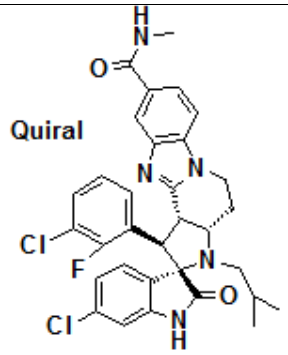
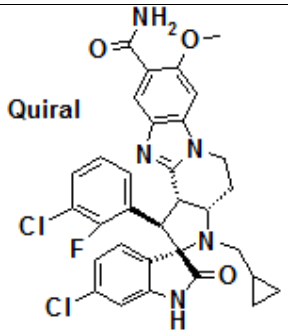
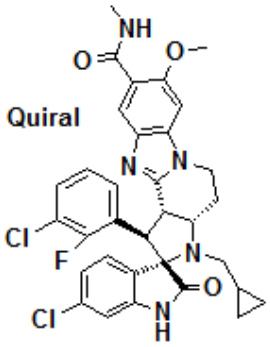
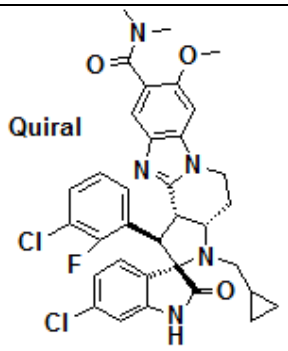
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-213		1,32	662	A
Ib-214		1,22	664	A
Ib-215		1,25	634	A
Ib-216		1,34	648	A

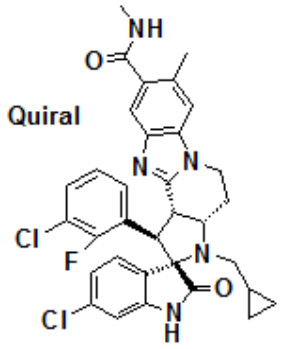
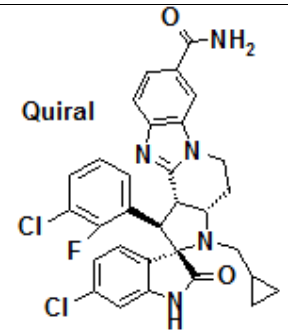
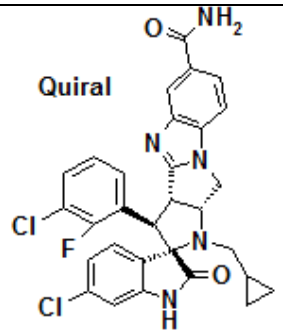
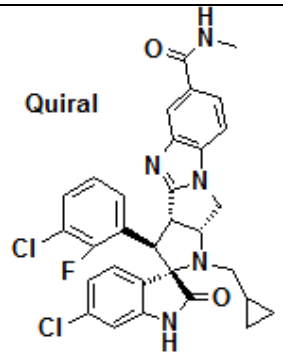
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-217		1,38	692	A
Ib-218		1,23	694	A
Ib-219		1,37	692	A
Ib-220		1,35	660	A

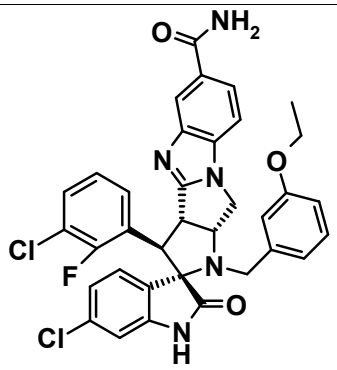
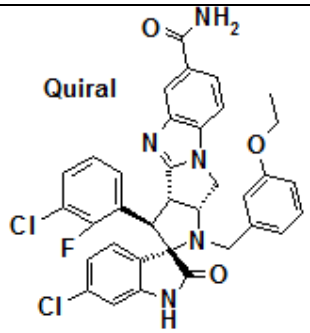
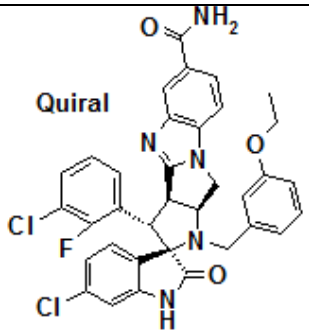
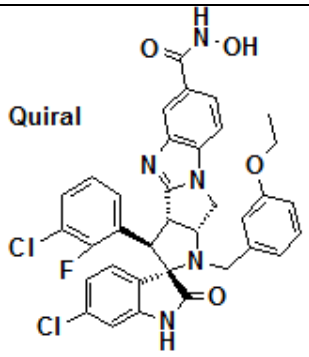
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-221		1,34	673	A
Ib-222		1,35	633	A
Ib-223		1,37	661	A
Ib-224		1,29	596	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-225		1,34	660	A
Ib-226		1,34	674	A
Ib-227		1,26	646	A
Ib-228		1,33	659	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-229		1,27	676	A
Ib-230		1,34	620	A
Ib-231		1,28	606	A
Ib-232		1,32	592	A

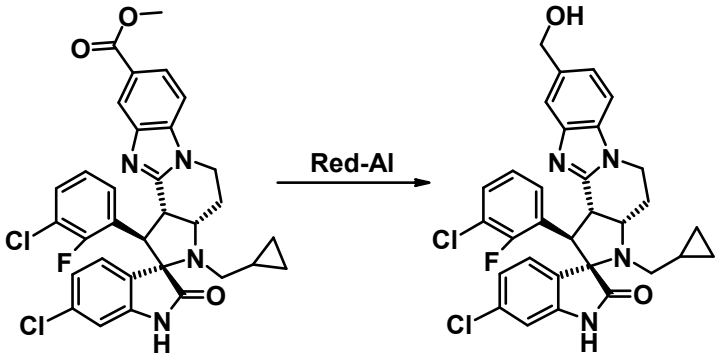
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-233		1,36	606	A
Ib-234		1,34	620	A
Ib-235		1,38	634	A
Ib-236		1,40	648	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-237		1,34	618	A
Ib-238		1,27	590	A
Ib-239		1,25	576	A
Ib-240		1,29	590	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-241		1,36	656	A
Ib-242		1,36	656	A
Ib-243		1,36	656	A
Ib-244		1,33	672	A

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales mediante reducción de éster

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-245**

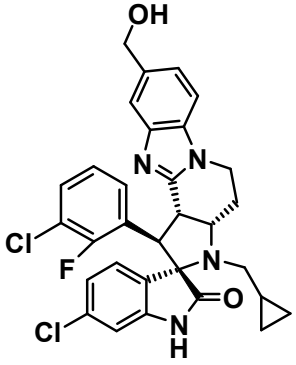


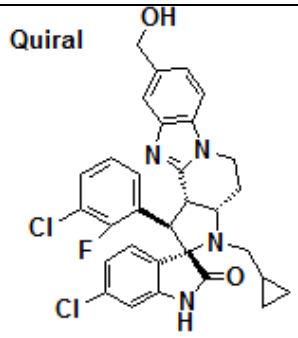
Ib-3 **Ib-245**

Se disolvió **Ib-3** (30 mg, 0,05 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) y se agregó una solución de Red-Al® (60 % en tolueno, 48 µl). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Luego de ese periodo de tiempo, se agregó Red-Al® (24 µl) adicional y se continuó el calentamiento durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y los solventes se retiraron a presión reducida. La cromatografía de columna de fase inversa proporciona **Ib-245** puro.

Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 38) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ib)** inicialmente obtenidos.

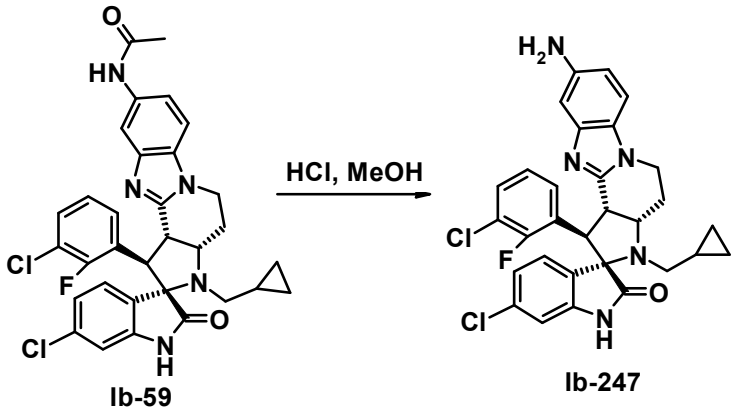
Tabla 38

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-245		1,38	577	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-246		1,38	577	A

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales mediante desacilación

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-247**

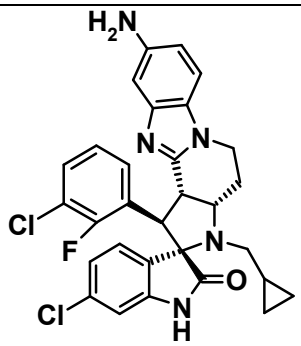
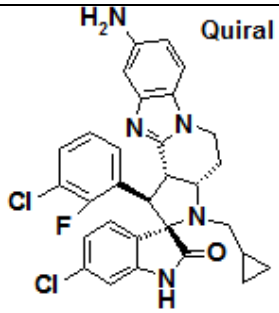


Ib-59 **Ib-247**

Se disolvió **Ib-59** (55 mg, 0,09 mmol) en MeOH (500 µl) y se agregó HCl acuoso concentrado (37 %, 40 µl). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaOH 4 M y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. Luego de remover los solventes a presión reducida, la cromatografía de columna de fase inversa proporcionó **Ib-247**.

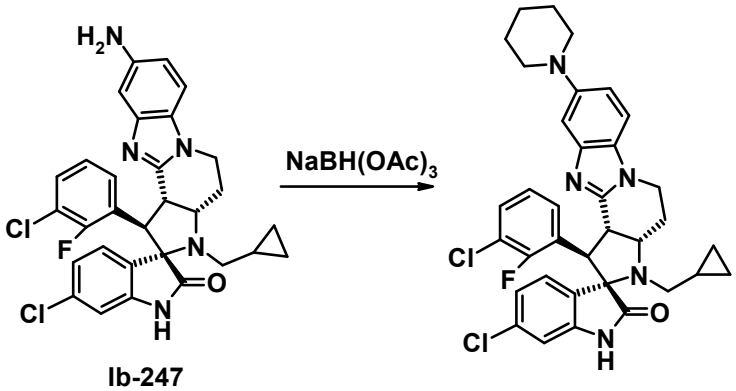
Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 39) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ib)** inicialmente obtenidos.

Tabla 39

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
I-247		1,35	562	A
I-248		1,35	562	A

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales mediante amidación reductora

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-249**



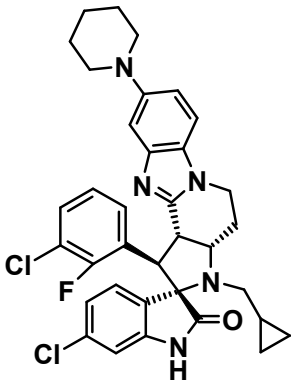
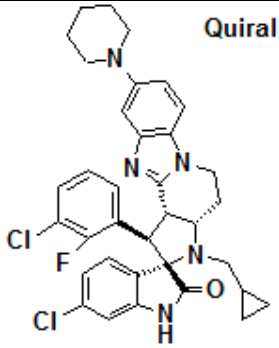
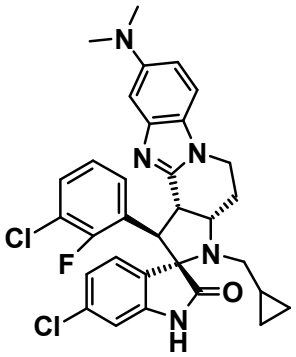
Ib-247 **Ib-249**

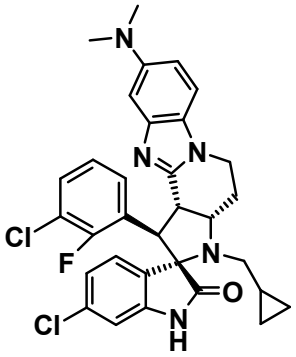
Se disolvió glutiraldehído (25 % en agua, 20 µl, 0,055 mmol) en DMF (600 µl) y se agregó **Ib-247** (10 mg, 0,018 mmol) como solución en DMF (400 µl). La mezcla de reacción se trató con AcOH (5,1 µl, 0,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego de ese período, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (11,3 mg, 0,05 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua, se filtró a través de un

filtro de jeringa y se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para obtener **Ib-249**.

Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 40) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes compuestos **(Ib)**.

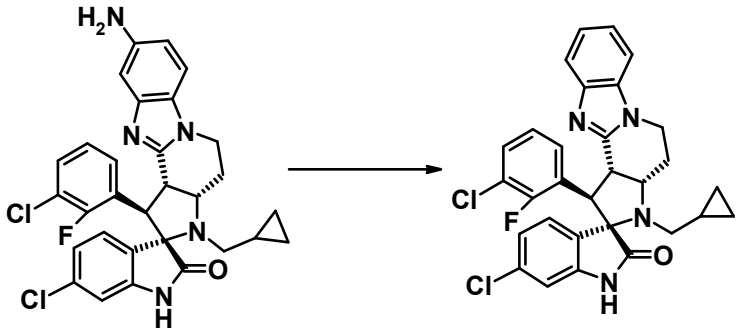
Tabla 40

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-249		1,64	630	A
Ib-250		1,64	630	A
Ib-251		1,35	562	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-252		1,35	562	A

Síntesis de compuestos (Ib) adicionales mediante escisión de amina

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ib-253**

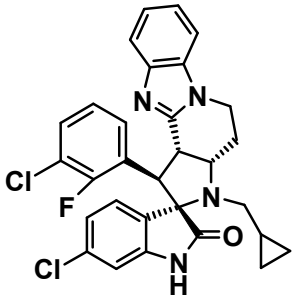
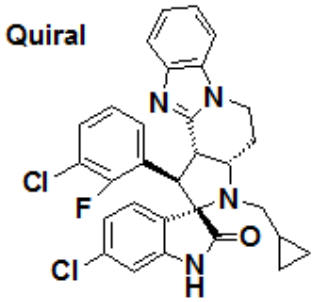


Ib-247 **Ib-253**

Se agregó **Ib-247** (12 mg, 0,021 mmol) a una mezcla de ácido hipofosfórico (50 % en agua, 300 µl, 2,7 mmol), ácido sulfúrico (15 µl, 0,26 mmol) y sulfato de cobre (II) (3,75 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de agregar nitrito de sodio (6 mg, 0,085 mmol) y unas gotas de agua. La reacción se agitó durante 5 min. Luego de la inactivación mediante la adición de NaOH diluido y la extracción con EtOAc, se separaron las fases y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. Los solventes se retiraron a presión reducida y la cromatografía de columna de fase inversa proporcionó **Ib-253** puro.

Los siguientes compuestos **(Ib)** (Tabla 41) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ib)** inicialmente obtenidos.

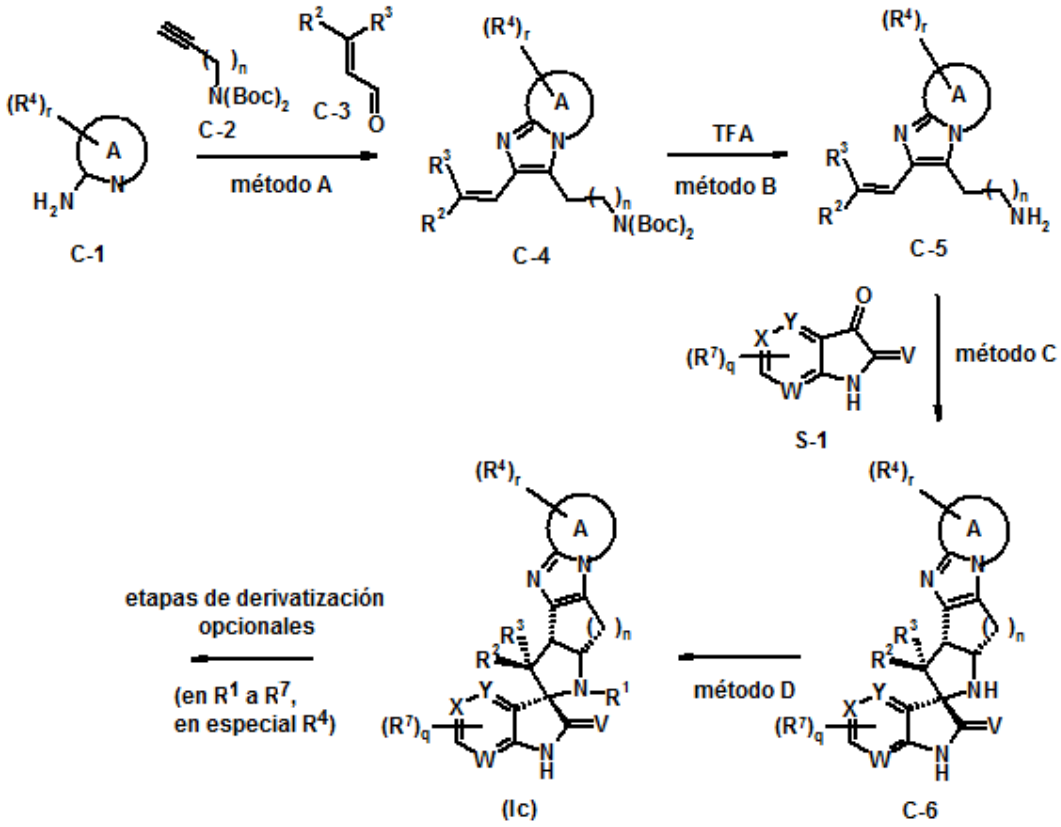
Tabla 41

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ib-253		1,51	547	A
Ib-254		1,51	547	A

Compuestos (Ic)

Esquema general de reacción y resumen de la vía de síntesis

Esquema 6



Los compuestos novedosos de estructura **(Ic)** se pueden preparar en etapas con una vía de síntesis como se muestra en el esquema 6 a partir de (hetero)arilaminas **C-1** mediante una reacción de acoplamiento de tres componentes catalizada con cobre con alquinilaminas protegidas **C-2** (por ejemplo, protegidas con bis- o mono-Boc) y un aldehído α,β-insaturado **C-3** para construir sistemas de anillos imidazo (por ejemplo, imidazopirimidil) **C-4** (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743). Los grupos protectores en **C-4** se pueden eliminar mediante un método adecuado. En el caso de protección mono- o di-Boc se pueden usar condiciones ácidas, como TFA en dioxano, para generar el Intermediario **C-5**. Los Intermediarios **C-6** se pueden obtener de los Intermediarios **C-5** y derivados de isatina **S-1** mediante una cicloadición 1,3-dipolar para construir sistemas espiro como una mezcla racémica potencialmente junto con otros regioisómeros y/o diastereoisómeros de **C-6**. Los enantiómeros de **C-6** se pueden separar en esta etapa mediante SFC quiral o, de forma alternativa, la mezcla racémica se puede separar en cualquier etapa posterior de la síntesis. También se pueden aplicar otros medios

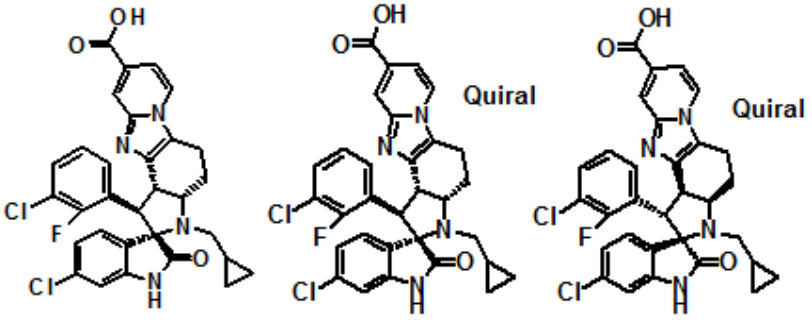
conocidos para la separación de enantiómeros en esta etapa o luego de cualquier etapa de síntesis descrita en la presente, por ejemplo, cristalización, resolución quiral, HPLC quiral, etc (véase también *Enantiomers, racemates, and resolutions,* Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen **John Wiley and Sons, NY, 1981**).

C-6 se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para obtener los compuestos **(Ic)**. De manera alternativa, una reacción de alquilación, adición, acilación o sulfonación se puede realizar con **C-6** para obtener los compuestos **(Ic)** adicionales.

Los compuestos **(Ic)** que se obtienen inicialmente de **C-6** se pueden derivatizar en etapas de derivatización opcionales no representadas explícitamente en los esquemas en todos los residuos, especialmente en $\mathbf{R^4}$, si tienen grupos funcionales que se pueden modificar adicionalmente, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos amino e hidroxi (que incluyen aminas cíclicas), funciones de ácido carboxílico o de éster, nitrilos, etc., para obtener compuestos **(Ic)** adicionales mediante transformaciones químicas orgánicas sólidamente establecidas tales como reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, acilación, amidación, adición, reducción o alquilación o escisión (reductora) de los grupos protectores. Estas etapas adicionales no se representan en los esquemas generales. Asimismo, también es posible incluir estas etapas adicionales en las vías de síntesis representadas en los esquemas generales, es decir, para llevar a cabo reacciones de derivatización con compuestos intermedios. Adicionalmente, también puede ser posible usar bloques de construcción que tienen grupos protectores, es decir, se necesitan etapas adicionales para la desprotección .

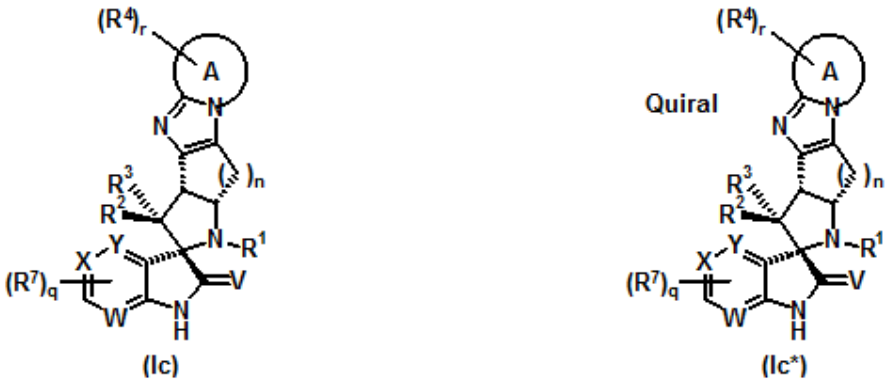
Los compuestos **(Ic)** se evaluaron para determinar su actividad para afectar la interacción entre MDM2 y p53 en su forma racémica o, alternativamente, en su forma enantiopura. Cada uno de los dos enantiómeros de una mezcla racémica pueden tener actividad contra MDM2 aunque con un modo de unión diferente. Los compuestos enantiopuros son marcados con la etiqueta “Quiral”. Los compuestos enumerados en cualquiera de las tablas a continuación que están etiquetados como “Quiral” (tanto intermediarios como compuestos **(Ic)** de acuerdo con la invención) se pueden separar mediante cromatografía SFC quiral de su enantiómero o se sintetizan del material de inicio enantiopuro que se separa mediante SFC quiral.

Ejemplo:



A **B** **C**

La estructura **A** define la mezcla racémica de los compuestos con estructura **B** y **C**, es decir, la estructura **A** abarca dos estructuras (compuestos **B** y **C**), mientras que las estructuras **B** y **C**, respectivamente, son enantiopuras y definen únicamente un compuesto específico. Por lo tanto, las Fórmulas **(Ic)** y **(Ic*)**

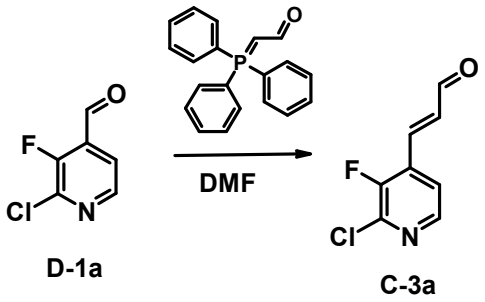


(Ic) **(Ic*)**

con un conjunto de definiciones específicas para los grupos **R^1** a **R^7**, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** y **q** representa la mezcla racémica de dos enantiómeros (→ **(Ic)**; la estructura **A** anterior es un ejemplo específico de dicha mezcla racémica) o un enantiómero simple (→ **(Ic*)**; la estructura **B** anterior es un enantiómero específico), a menos que haya estereocentros adicionales presentes en uno o más de los sustituyentes. La misma definición se aplica a los intermediarios sintéticos.

Síntesis de los Intermediarios C-3

Procedimiento experimental para la síntesis de **C-3a**

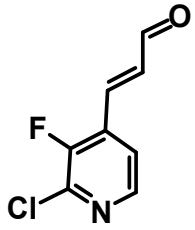


D-1a C-3a

Se disolvieron 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carbaldehído **D-1a** (1,00 g, 6,27 mmol) y (trifenilfos-foraniliden)acetaldehído (1,91 g, 6,27 mmol) en DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla mixture se vertió en agua helada y se filtró el precipitado. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el Intermediario **C-3a**.

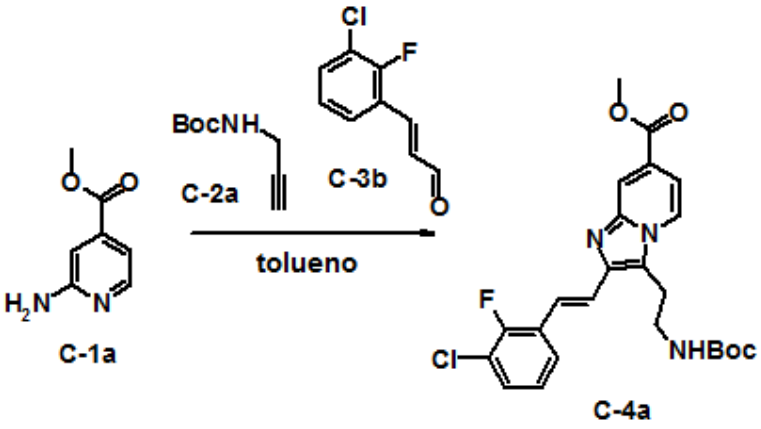
Los siguientes Intermediarios **C-3a** (Tabla 42) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes aldehídos **D-1**.

Tabla 42

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-3a		0,45	185	C

Síntesis de los Intermediarios C-4

Procedimiento experimental para la síntesis de **C-4a** (método A)



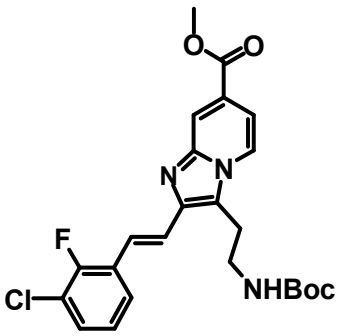
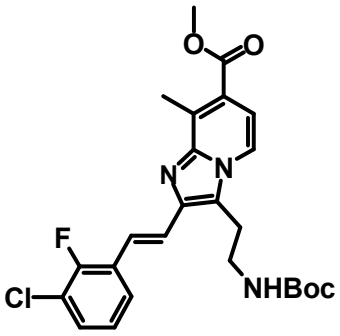
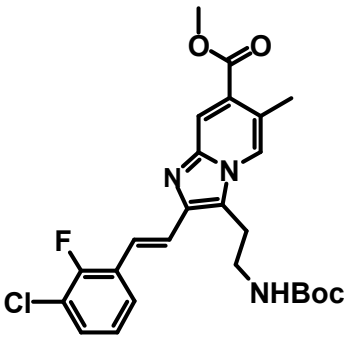
C-1a C-4a

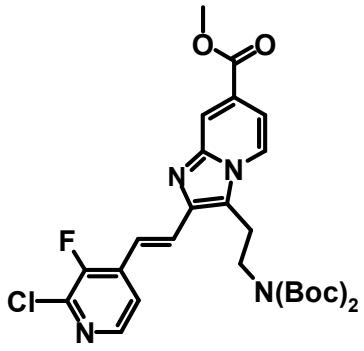
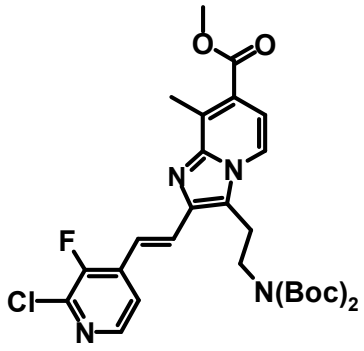
Se disolvieron metiléster del ácido 2-Amino-isonicotínico **C-1a** (1,00 g, 6,572

mmol), *N*-Boc prop-2-inilamina **C-2a** (1,12 g, 7,230 mmol), *E*-3-(3-cloro-2-fluorofenil) propenal **C-3b** (1,34 g, 7,23 mmol), $Cu(OTf)_2$ (0,24 g, 0,66 mmol) y CuCl (0,06 g, 0,07 mmol) en tolueno en argón y se agitó a 100 °C durante 20 h. El solvente se extrajo al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener el Intermediario **C-4a**.

Los siguientes Intermediarios **C-4** (Tabla 43) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **C-1**, **C-2** y **C-3**.

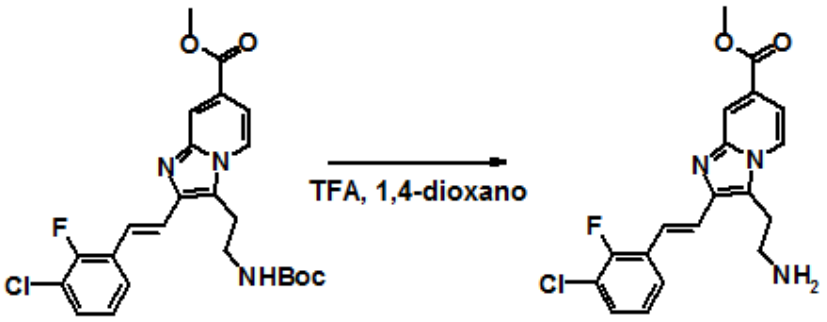
Tabla 43

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-4a		1,41	474	A
C-4b		1,52	488	A
C-4c		0,87	589	C

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-4d		0,89	575	C
C-4e		n.a.	n.a.	n.a.

Síntesis de los Intermediarios C-5

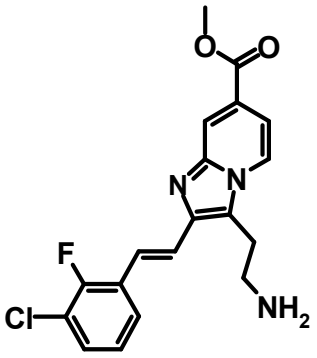
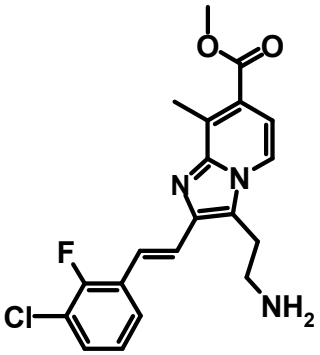
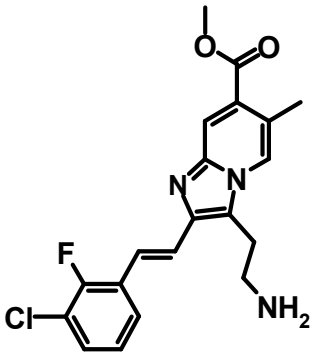
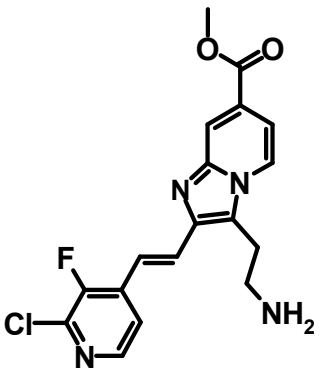
Procedimiento experimental para la síntesis de **C-5a** (método B)

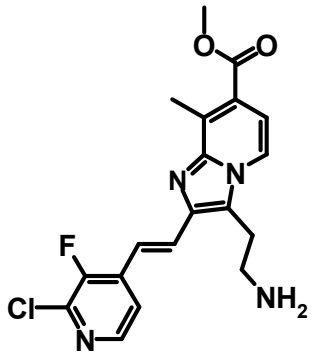
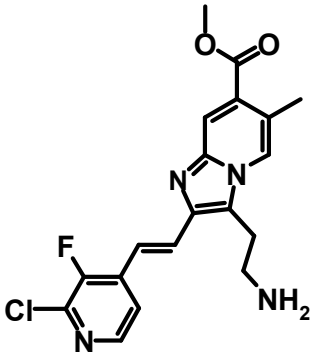


C-4a **C-5a**

Se disolvió el Intermediario **C-4a** (1,00 g, 1,372 mmol) en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.El solvente se extrajo al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía, si es necesario, para obtener el Intermediario **C-5a**. Los siguientes Intermediarios **C-5** (Tabla 44) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **C-4**.

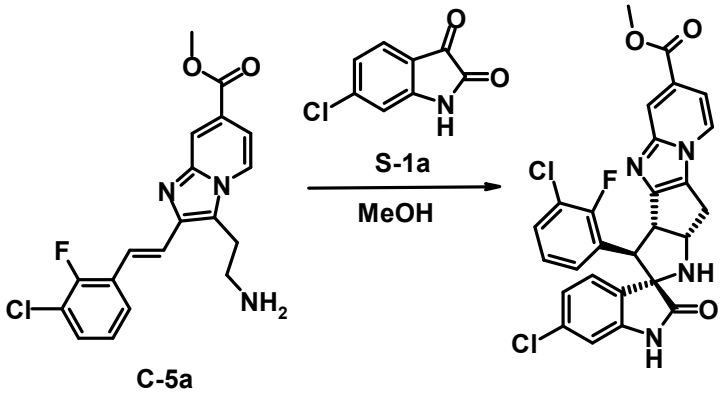
Tabla 44

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-5a		1,16	374	A
C-5b		1,29	388	A
C-5c		0,46	388	C
C-5d		1,01	375	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-5e		1,12	389	A
C-5f		1,06	389	A

Síntesis de los Intermediarios C-6

Procedimiento experimental para la síntesis de **C-6a** (método C)



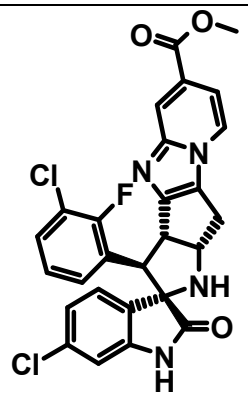
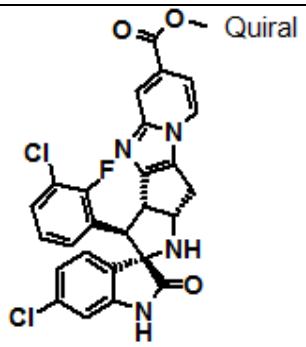
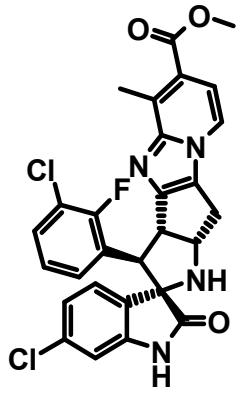
C-5a **C-6a**

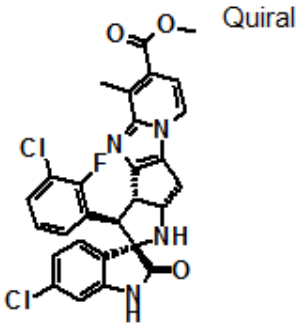
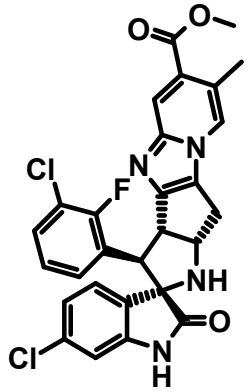
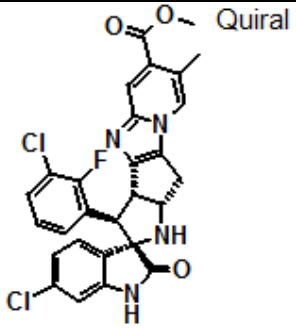
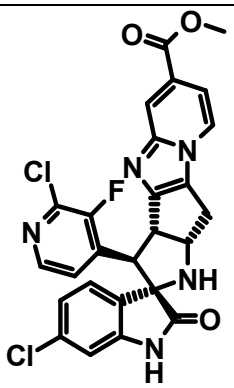
Una solución del Intermediario **C-5a** (735 mg, 1,792 mmol), 6-cloroisatina **S-1a** (813 mg, 4,479 mmol) y *N*-metilpirrolidina (763 mg. 8,958 mmol) en MeOH (30 ml) se calentó en irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y los solventes se extrajeron al vacío, el producto crudo resultante

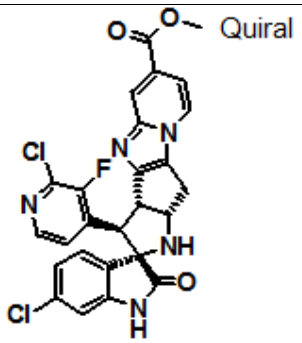
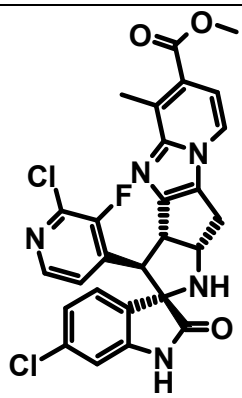
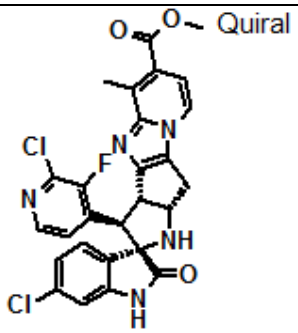
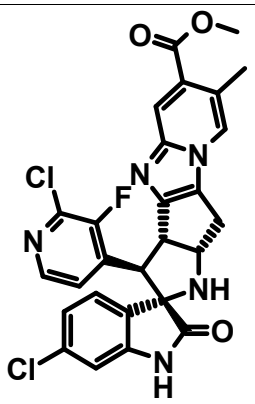
se purificó mediante cromatografía y HPLC de fase inversa para obtener el Intermediario **C-6a**.

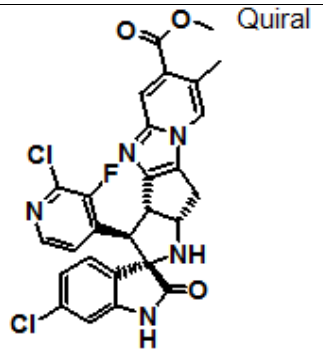
Los siguientes Intermediarios **C-6** (Tabla 45) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **C-5** y **S-1**.

Tabla 45

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-6a		0,677	537	C
C-6b		0,677	537	C
C-6c		n.a.	n.a.	-

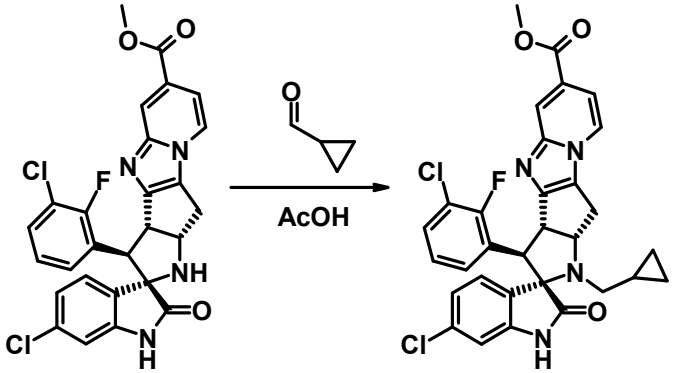
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-6d		n.a.	n.a.	-
C-6e		n.a.	n.a.	-
C-6f		n.a.	n.a.	-
C-6g		1,17	538	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-6h		1,17	538	A
C-6i		1,23	552	A
C-6j		1,23	552	A
C-6k		1,23	552	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
C-6l	 Quiral	1,23	552	A

Síntesis de los compuestos (Ic) de acuerdo con la invención

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ic-1** (método D)

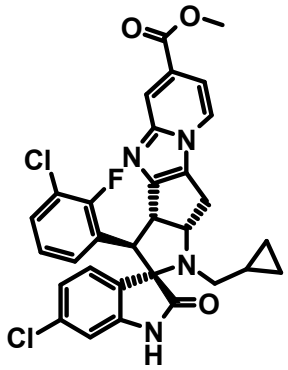
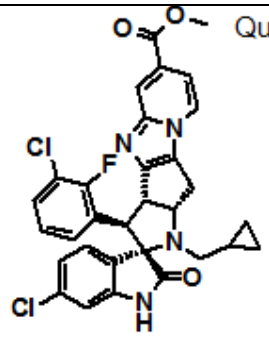
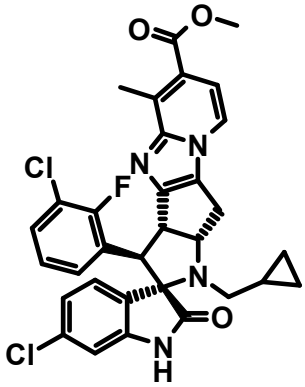
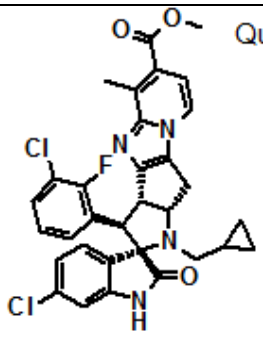


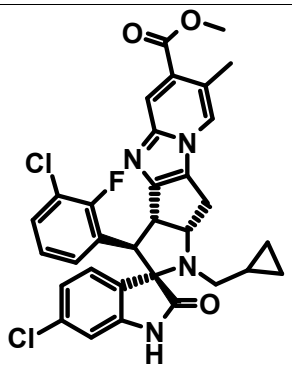
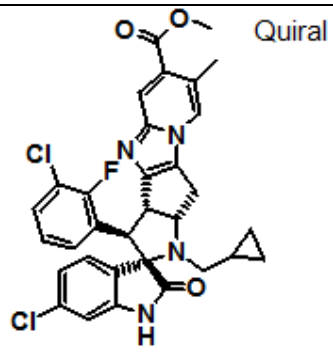
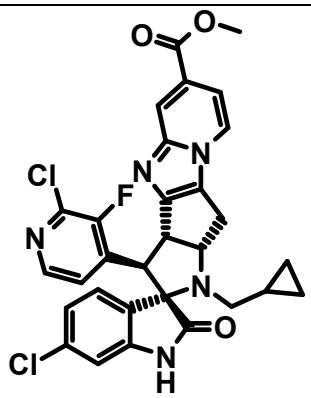
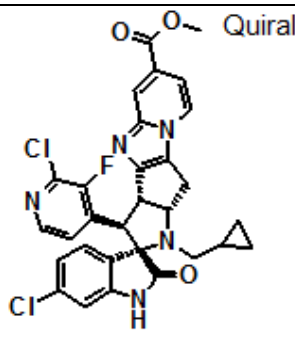
C-6a **Ic-1**

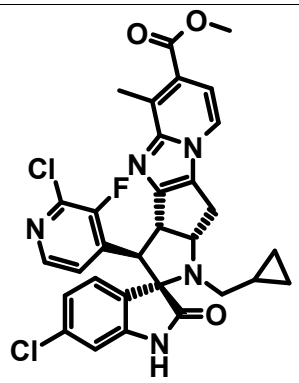
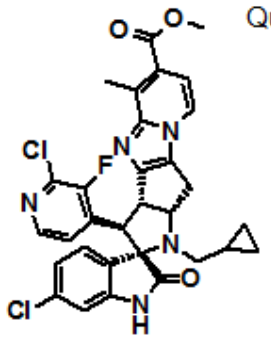
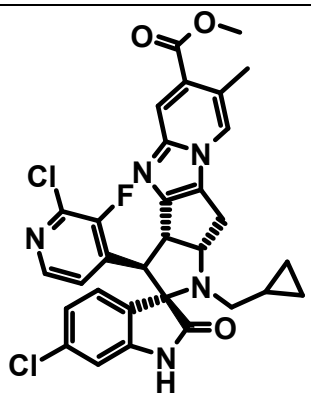
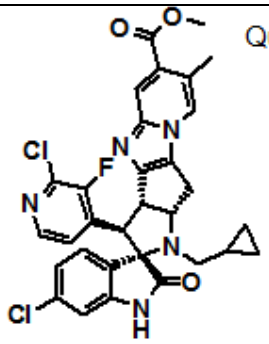
A una solución de ciclopropanecarbaldehído (2,7 mg, 0,039 mmol) en AcOH (1 ml) se agregó el Intermediario **C-6a** (18 mg, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (14,2 g, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto **Ic-1**.

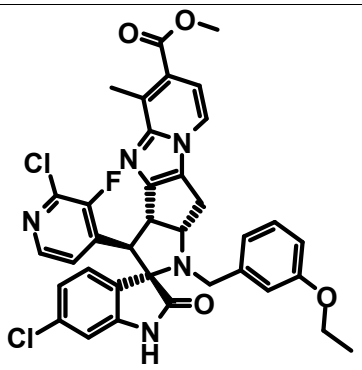
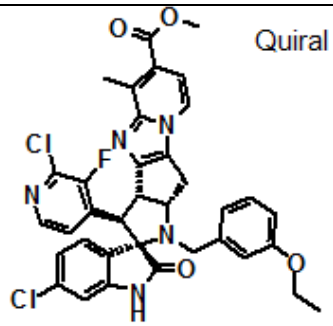
Los siguientes compuestos **(Ic)** (Tabla 46) están disponibles de manera análoga a partir de diferentes Intermediarios **C-6** y diferentes aldehídos.

Tabla 46

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-1		1,50	1,50	A
Ic-2	 Quiral	1,50	1,50	A
Ic-3		n.a.	n.a.	-
Ic-4	 Quiral	n.a.	n.a.	-

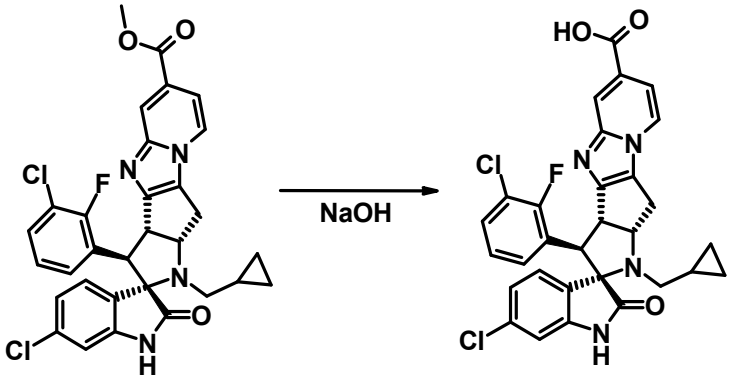
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-5		n.a.	n.a.	-
Ic-6		n.a.	n.a.	-
Ic-7		1,44.	592	A
Ic-8		1,44.	592	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-9		1,44	592	A
Ic-10	 Quiral	1,44	592	A
Ic-11		n.a.	n.a.	-
Ic-12	 Quiral	n.a.	n.a.	-

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-13		1,57	686	A
Ic-14		1,57	686	A

Síntesis de compuestos (Ic) adicionales mediante saponificación de éster

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ic-15** (método E)



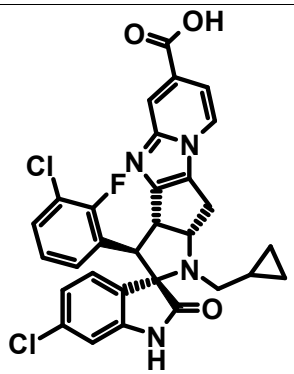
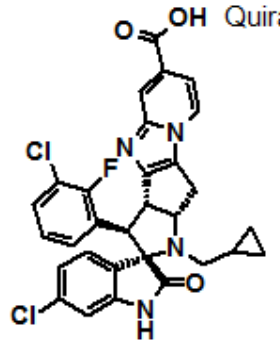
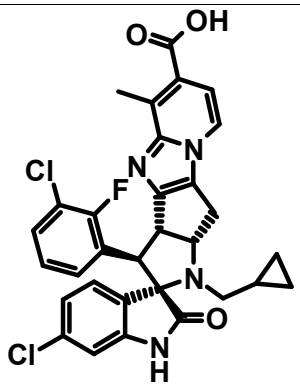
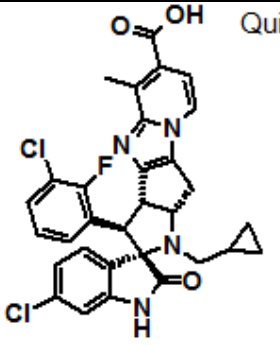
Ic-1 **Ic-15**

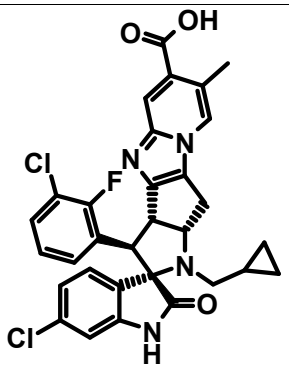
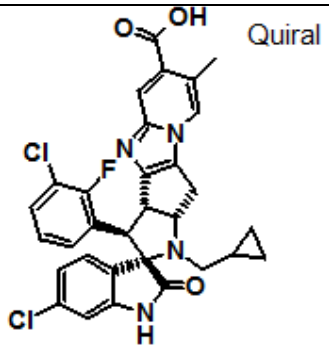
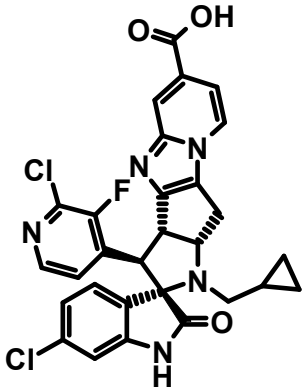
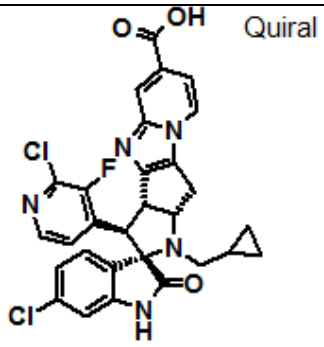
Se disolvió **Ic-1** (12 mg, 0,022 mmol) en THF (0,5 ml) y se agregaron agua (1 ml) y NaOH s (25 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 8 h. Después de la acidificación con HCl acuoso 2 M y de la extracción con EtOAc, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. La purificación con HPLC de fase inversa proporcionó **Ic-15** puro.

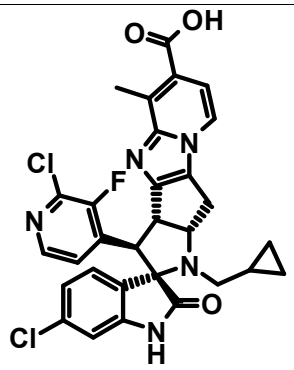
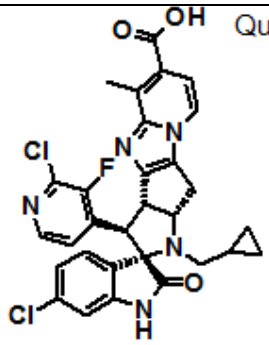
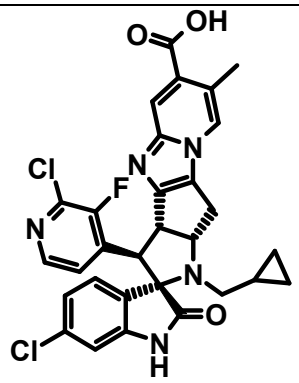
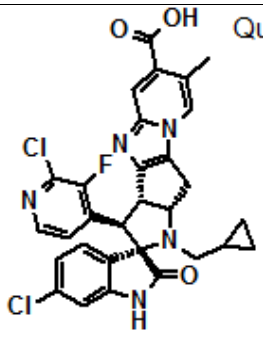
Los siguientes compuestos **(Ic)** (Tabla 47) están disponibles de manera análoga

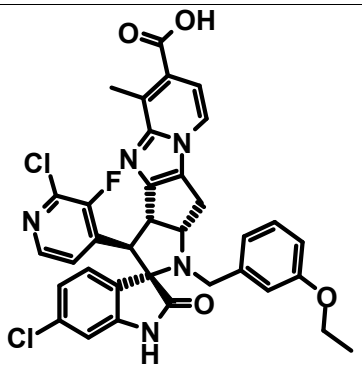
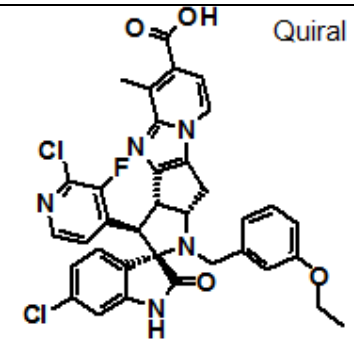
a partir de los compuestos **(Ic)** inicialmente obtenidos.

Tabla 47

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-15		577	1,05	A
Ic-16	 Quiral	577	1,05	A
Ic-17		n.a.	n.a.	-
Ic-18	 Quiral	n.a.	n.a.	-

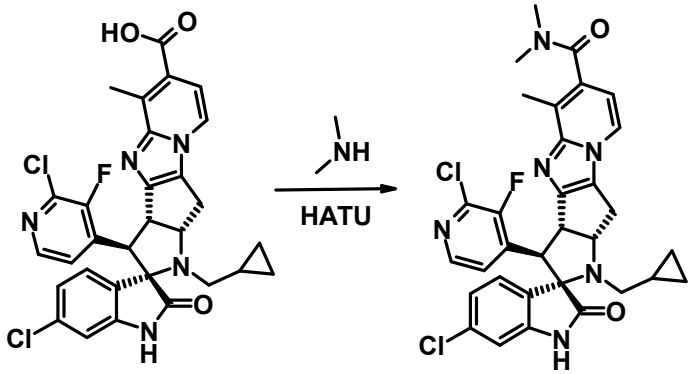
N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-19		n.a.	n.a.	-
Ic-20	 Quiral	n.a.	n.a.	-
Ic-21		n.a.	n.a.	-
Ic-22	 Quiral	n.a.	n.a.	-

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-23		0,99	592	A
Ic-24	 Quiral	0,99	592	A
Ic-25		n.a.	n.a.	-
Ic-26	 Quiral	n.a.	n.a.	-

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-27		1,06	672	A
Ic-28		1,06	672	A

Síntesis de compuestos (Ic) adicionales mediante amidación

Procedimiento experimental para la síntesis de **Ic-29** (método F)



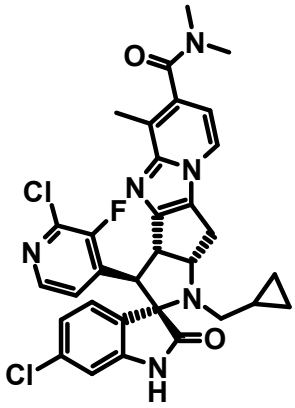
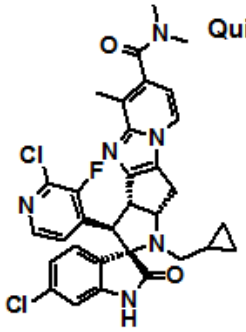
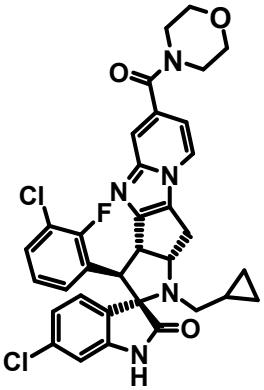
Ic-23 **Ic-29**

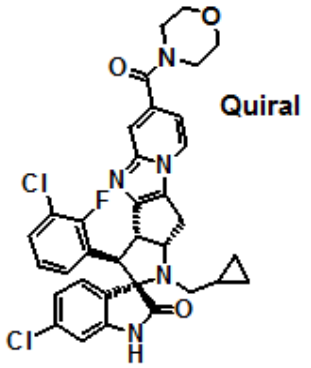
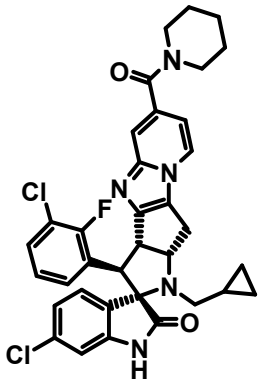
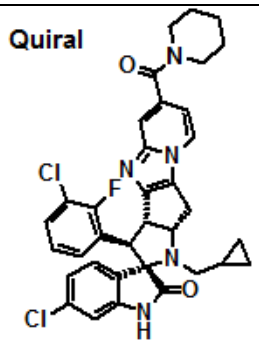
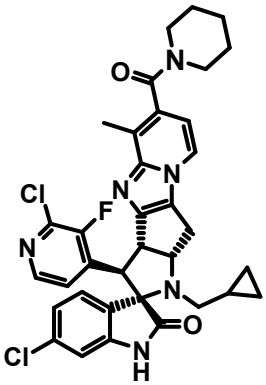
Se disolvió **Ic-23** (7 mg, 0,012 mmol) en THF anhidro (1 ml) y se agregó HATU (5 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. Luego de la adición de DIPEA (5 mg, 0,05 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó dimetilamina (4 mg, 0,035 mmol) y la reacción se agitó durante 60 min adicionales. La mezcla de reacción cruda se sometió a cromatografía de columna de

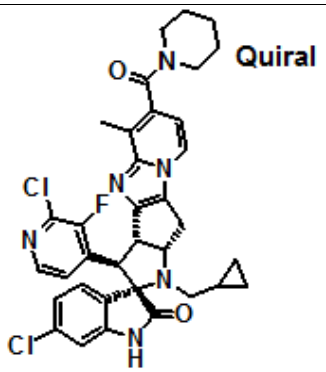
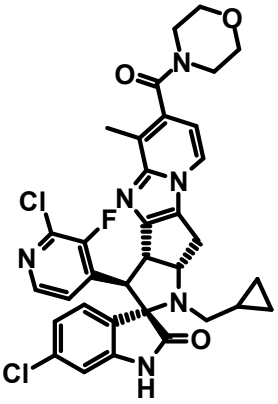
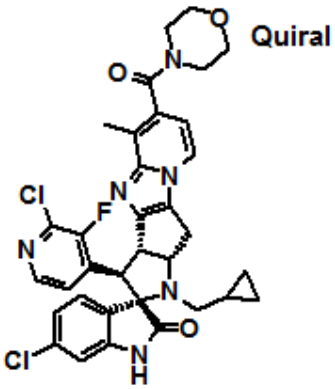
fase inversa para obtener **Ic-29** puro.

Los siguientes compuestos **(Ic)** (Tabla 48) están disponibles de manera análoga a partir de los compuestos **(Ic)** inicialmente obtenidos.

Tabla 48

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-29		1,30	619	A
Ic-30		1,30	619	A
Ic-31		0,63	646	C

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-32		0,63	646	C
Ic-33		0,70	644	C
Ic-34		0,70	644	C
Ic-35		1,45	659	A

N.°	Estructura	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	Método de HPLC
Ic-36		1,45	659	A
Ic-37		1,29	661	A
Ic-38		1,29	661	A

Los siguientes ejemplos describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, sin restringirla a estos ejemplos.

Los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** y **(Ic*)** se caracterizan por sus muchas aplicaciones posibles en el campo terapéutico. Se deben mencionar, en particular, aquellas aplicaciones que intervienen en el efecto de inhibición sobre la proliferación de las células tumorales humanas cultivadas pero también sobre la proliferación de otras células tales como células endoteliales.

AlphaScreen de inhibición de Mdm2 y p53

Este ensayo se usa para determinar si los compuestos inhiben la interacción entre p53 y MDM2 y, por ende, restauran la función de p53.

15 µl de compuesto en 20 % de DMSO (diluciones seriales previas del compuesto se realizan en 100 % de DMSO) se coloca con una pipeta en las cavidades de un OptiPlate-96 blanco (PerkinElmer). Una mezcla que consiste en 20 nM de proteína GST-MDM2 (aa 23-117) y 20 nM de péptido-p53 de tipo silvestre biotinilado (que abarca aa 16-27 de tipo silvestre p53 humano, secuencia de aminoácidos QETFSDLWKLLP-Ttds-Lys-Biotin, peso molecular 2132,56 g/mol) se prepara en un amortiguador de ensayo (50 mM de Tris/HCl pH 7,2; 120 mM de NaCl; 0,1 % de albúmina de suero bovino (BSA); 5 mM ditiotreitol (DTT); 1 mM ácido etilendiamintetraacético (EDTA); 0,01 % Tween 20). Se agregaron 30 µl de la mezcla a las diluciones del compuesto y se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente mientras se agitaba la placa suavemente a 300 vueltas por minuto (rpm). Posteriormente, se agregaron 15 µl de la premezcla de microesferas aceptoras de glutatión AlphaLISA y microesferas donantes de estreptavidina AlphaScreen de PerkinElmer (en amortiguador de ensayo a una concentración de 10 µg/ml cada una), y las muestras se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente en la oscuridad (con agitación a 300 rpm). Luego, la señal se midió en una lectora multitarjeta PerkinElmer Envision HTS usando el protocolo AlphaScreen de PerkinElmer.

Cada placa contenía controles negativos, donde el p53-péptido biotinilado y GST-MDM2 se excluyeron y se reemplazaron por amortiguador de ensayo. Los valores de control negativos se ingresaron como valor base bajo cuando se usa el software GraphPad Prism para cálculos. Asimismo, se colocó el control positivo (5 % DMSO en lugar del compuesto de prueba con mezcla de proteína y péptido) con una pipeta. La determinación de valores IC_{50} se realiza mediante un software GraphPad Prism 3.03 (o sus actualizaciones).

La Tabla 49 muestra los valores IC_{50} de compuestos de ejemplos determinados mediante el uso del ensayo anterior.

Tabla 49

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ia-20	23
Ia-25	2

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ia-26	4
Ia-27	2

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ia-29	2
Ia-30	2

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ia-31	3
Ia-32	2
Ia-33	3
Ia-34	2
Ia-35	2
Ia-36	5
Ia-38	2
Ia-39	4
Ia-40	2
Ia-41	3
Ia-43	2
Ia-46	8
Ia-47	9
Ia-48	10
Ia-49	6
Ia-50	4
Ia-51	7
Ia-52	69
Ia-53	7
Ia-54	13
Ia-55	6
Ia-56	5
Ia-57	13
Ib-49	5
Ib-57	12
Ib-58	7
Ib-59	15
Ib-66	166
Ib-106	3
Ib-107	2
Ib-108	79
Ib-109	8
Ib-110	3

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ib-111	7
Ib-113	4
Ib-115	7
Ib-117	8
Ib-119	12
Ib-121	11
Ib-123	4
Ib-125	14
Ib-127	11
Ib-129	10
Ib-131	22
Ib-133	58
Ib-135	15
Ib-137	34
Ib-139	4
Ib-140	2
Ib-141	48
Ib-142	3
Ib-144	8
Ib-146	11
Ib-148	21
Ib-150	20
Ib-152	7
Ib-154	3
Ib-155	2
Ib-156	5
Ib-157	2
Ib-158	3
Ib-159	7
Ib-160	4
Ib-161	11
Ib-162	6
Ib-163	2

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ib-164	3
Ib-165	28
Ib-167	22
Ib-169	7
Ib-171	10
Ib-173	7
Ib-175	3
Ib-176	2
Ib-177	53
Ib-178	4
Ib-179	2
Ib-180	83
Ib-183	3
Ib-184	2
Ib-185	14
Ib-186	4
Ib-188	3
Ib-189	3
Ib-190	2
Ib-191	6
Ib-193	3
Ib-195	6
Ib-197	2
Ib-198	4
Ib-200	3
Ib-202	7
Ib-204	2
Ib-205	3
Ib-206	4
Ib-207	8
Ib-209	3
Ib-210	4
Ib-211	11

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ib-212	5
Ib-213	7
Ib-214	3
Ib-215	4
Ib-216	7
Ib-217	4
Ib-218	6
Ib-219	5
Ib-220	10
Ib-221	10
Ib-222	9
Ib-223	5
Ib-224	4
Ib-225	5
Ib-226	5

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ib-227	4
Ib-228	5
Ib-229	4
Ib-230	10
Ib-231	4
Ib-232	3
Ib-233	4
Ib-234	2
Ib-235	3
Ib-236	5
Ib-237	10
Ib-238	6
Ib-239	3
Ib-240	3
Ib-241	4

N.°	IC_{50} MDM2 [nM]
Ib-242	2
Ib-243	99
Ib-244	3
Ib-245	20
Ib-247	27
Ib-249	240
Ib-251	68
Ib-253	72
Ic-23	6
Ic-27	13
Ic-29	10
Ic-35	10
Ic-37	10

Ensayos de proliferación de células

Ensayo Cell Titer Glo para, por ejemplo, células SJSA-1, SKOV-3, RS4-11 y KG-1:

Las células SJSA-1 (osteosarcoma, p53 de tipo silvestre, ATCC CRL-2098TM) se sembraron en duplicado el día 1 en placas de mitrotitulación de 96 cavidades de fondo plano (placa de 96 cavidades blanca Packard View Cat. No. 6005181) en 90 µl de medio RPMI, 10 % de suero fetal de ternera (FCS de, por ejemplo, JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) a una densidad de 2500 células/cavidad. Es posible usar cualquier otro formato de placa compatible con luminiscencia.

De manera similar, células SKOV-3 mutantes de p53 (adenocarcinoma de ovario, ATCC HTB-77™) se sembraron en duplicado en placas de mitrotitulación de 96 cavidades de fondo plano en 90 µl de medio McCoy, 10 % de FCS a una densidad de 3000 células/cavidad.

El día 2, 5 µl de diluciones de los compuestos de prueba que cubría un rango de concentración entre aprox. 0,6 y 50000 nM se agregaron a las células. Las células se incubaron durante tres días en una incubadora húmeda controlada con CO_2 a 37 °C.

Células p53 RS4-11 de tipo silvestre (leucemia linfoblástica aguda, ATCC CRL-1873™):

Día 1: Se sembraron células RS4-11 en placas de mitrotitulación de 96 cavidades de fondo plano (placa de 96 cavidades blanca Packard View Cat. No. 6005181) en 90 µl de medio RPMI, 10 % de suero fetal de ternera (FCS de, por ejemplo, JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) a una densidad de 5000 células/cavidad. Es posible usar cualquier otro formato de placa compatible con luminiscencia.

Día 2 5 µl de diluciones de los compuestos de prueba que cubría un rango de concentración entre aprox. 0,3 y 25000 nM (son posibles esquemas de dilución alternativos) se agregaron a las células. Las células se incubaron durante tres días en una incubadora húmeda controlada con CO_2 a 37 °C. La concentración final de DMSO fue 0,5%.

Células KG-1 mutantes de p53 (leucemia mielógena aguda, ATCC CCL-246):

Día 1: Células KG-1 que contenían una mutación de p53 en el sitio donante del empalme exón 6/intron 6 se sembraron en placas de mitrotitulación de 96 cavidades de fondo plano (placa de 96 cavidades blanca Packard View Cat. No. 6005181) en 90 µl de medio IMDM, 10 % de FCS (JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) a una densidad de 10000 células/cavidad. Es posible usar cualquier otro formato de placa compatible con luminiscencia.

Día 2 5 µl de diluciones de los compuestos de prueba que cubría un rango de concentración entre aprox. 0,3 y 25000 nM (son posibles esquemas de dilución alternativos) se agregaron a las células. Las células se incubaron durante tres días en una incubadora húmeda controlada con CO_2 a 37 °C. La concentración final de DMSO fue 0,5 %.

La evaluación de todos los ensayos Cell Titer Glo se realizó el día 5 después del sembrado. El día 5, se agregó 95 µl de reactivo de Cell Titer Glo (Cell titer Glo Luminescent Cat. No. G7571, Promega) a cada cavidad y se incubó durante 10 min adicionales a temperatura ambiente (con agitación). La luminiscencia se mide en un Wallac Victor mediante el uso de una interpretación de luminiscencia estándar. Los valores IC_{50} se calcularon mediante el uso de algoritmos Levenburg Marquard estándar (GraphPad Prism).

Adicionalmente, varias líneas celulares cancerosas de diferentes tejidos de origen son sensibles a los compuestos **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** y **(Ic*)**. Los ejemplos incluyen NCI-H460 (pulmón), Molp-8 (mieloma) y MV4-11 (AML).

En función de sus propiedades biológicas, los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**,

(Ib), **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** de acuerdo con la invención, sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, mezclas de estos y las sales de todas las formas antes mencionadas son adecuados para tratar enfermedades caracterizadas por proliferación celular excesiva o anormal.

Tales enfermedades incluyen, por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo, VIH y sarcoma de Kaposi); trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (por ejemplo, colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización); infecciones bacterianas, micóticas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos (por ejemplo, carcinomas y sarcomas), enfermedades cutáneas (por ejemplo, psoriasis); enfermedades relacionadas con la hiperplasia que se caracterizan por un aumento en la cantidad de células (por ejemplo, fibroblastos, hepatocitos, células óseas y de médula ósea, cartilago o células de músculo liso o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia endometrial); enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, reestenosis y hipertrofia). También son adecuados para proteger las células de proliferación (por ejemplo, células de cabello, intestinales, sanguineas y progenitoras) de daño al ADN causado por radiación, tratamiento UV y/o tratamiento citostático.

Por ejemplo, los siguientes tipos de cáncer/enfermedades proliferativas se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, sin que esto implique una limitación a ellos:

tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas, tales como astrocitomas pilocíticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma gemistiocítico, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, glioma, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor hipofisario, tal como prolactinoma, tumores que producen HGH (hormona del crecimiento humano) y tumores que producen ACTH (hormona adrenocorticotrópica), craniofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores neuronales (neoplasias), tales como tumores del sistema nervioso vegetativo, tales como neuroblastoma del sistema nervioso simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor del glomus carotídeo, tumores del sistema nervioso periférico, tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, Schwannoma) y Schwannoma maligno, así como tumores del sistema nervioso central, tales como tumores de la médula ósea y del cerebro; cáncer de intestino, tal como carcinoma de recto y colon, carcinoma colorrectal, carcinoma anal, carcinoma del intestino grueso, tumores del intestino delgado y duodeno; tumores en los párpados, tales como basalioma o carcinoma de células basales; cáncer pancreático o carcinoma del páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de

vejiga y otros cánceres uroteliales; cáncer de pulmón (carcinoma bronquial) tales como, por ejemplo, carcinoma pulmonar de células pequeñas, (carcinomas de células en avena) y carcinomas bronquiales de células no pequeñas (NSCLC), tales como carcinomas escamosos, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes; cáncer de mama tal como, por ejemplo, carcinoma mamario, tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenoquístico y carcinoma papilar; cáncer de mama receptor hormonal positivo (cáncer de mama receptor de estrógeno positivo, cáncer de mama receptor de progesterona positivo), cáncer de mama Her2 positivo, cáncer de mama triple negativo; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin de bajo grado (NHL) y micosis fungoides; cáncer de útero o carcinoma endometrial o carcinoma del cuerpo uterino; síndrome de CUP (cáncer primario oculto); cáncer de ovarios o carcinoma de ovarios, tal como cáncer mucinoso, endometrial y seroso; cáncer de la vesícula biliar; cáncer de las vías biliares tal como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer testicular tales como, por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tales como, por ejemplo, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (NHL), tales como leucemia linfática crónica, reticuloendoteliosis leucémica, inmunocitoma, plasmocitoma, mieloma múltiple (MM), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoide de linfocitos T, linfoblastoma anaplásico de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringetales como, por ejemplo, tal como tumores de las cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglóticos, glóticos y subglóticos; cáncer óseo tal como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, sarcoma del tejido blando, liposarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza y cuello tales como, por ejemplo, tumores de labio, lengua, piso de la boca, cavidad oral, encías, paladar, glándulas salivales, garganta, cavidad nasal, senos paranasales, laringe y oído medio; cáncer de hígado tal como, por ejemplo, carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias tales como, por ejemplo, leucemias agudas , tales como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemias crónicas, tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); síndromes mielodisplásicos (MDS); cáncer de estómago o carcinoma gástrico tal como, por ejemplo, adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células en anillo

de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado; melanomas, por ejemplo, melanoma de extensión superficial, nodular, lentigo maligno y lentiginoso acral; cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de células renales o hipernefroma o tumor de Grawitz; cáncer esofágico o carcinoma de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata (*por ejemplo,* cáncer de próstata resistente a castración); cáncer de garganta o carcinomas de faringe, por ejemplo, carcinomas nasofaríngeos, carcinomas orofaríngeos y carcinomas hipofaríngeos; retinoblastoma, cáncer de vagina o carcinoma vaginal, mesotelioma; carcinomas escamosos, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas y sarcomas malignos; carcinomas de tiroides, tales como carcinoma tiroideo papilar, folicular y medular, así como carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células basales de la piel; timomas, cáncer de la uretra, cáncer cervical, carcinoma adenoide quístico (AdCC), carcinoma corticosuprarrenal y cáncer de la vulva.

Preferentemente, las enfermedades proliferativas/tipos de cáncer que se desean tratar tienen p53 funcional y/o p53 de tipo silvestre. p53 funcional significa que p53 se puede unir al ADN y activar la transcripción de genes diana.

Los compuestos novedosos se pueden usar para la prevención, el tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades mencionadas anteriormente, opcionalmente, también en combinación con radioterapia u otros compuestos del estado de la técnica, tales como sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiagiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la Fórmula general **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** se pueden usar solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente, también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes terapéuticos (=sustancias activas citostáticas y/o citotóxicas) que se pueden administrar en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención, incluyen, entre otros, hormonas, análogos hormonales y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, megestrol acetato, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, ciproterona acetato, finasteride, buserelin acetato, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, goserelin acetato, luprolide), inhibidores de los factores de crecimiento (factores de crecimiento, tales como "factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)", “factor de crecimiento de

fibroblastos (FGF)", "factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)", "factor de crecimiento epidérmico (EGF)", "factor de crecimiento insulínico (IGF)", "factor de crecimiento epidérmico humano (HER, por ejemplo, HER2, HER3, HER4)" y "factor de crecimiento del hepatocito (HGF)"), los inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos del "factor de crecimiento", "receptor del factor de crecimiento" e inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib, bosutinib y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de la pirimidina, tales como 5fluorouracilo (5-FU), capecitabin y gemcitabin, análogos de purina y adenosina, tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina (ara C), fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, tales como doxorrubicina, doxil (clorhidrato de doxorrubicina liposomal pegilada myocet (doxorrubicina liposomal no pegilada), daunorrubicina, epirubicina y idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucil, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, tales como carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, vindesina, vinorrelbina y vincristina; y taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, tasquinimod), inhibidores de la tubulina; inhibidores de la síntesis de ADN (por ejemplo, sapacitabine), inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y etopophos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantron), inhibidores de serina/treonina quinasa (por ejemplo, inhibidores de PDK 1, inhibidores de Raf, inhibidores de A-Raf, inhibidores de B-Raf, inhibidores de C-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1/2, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3Kα, inhibidores duales mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDKs, inhibidores de Aurora quinasa), inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidores de PTK2/FAK), inhibidores de la interacción proteína/proteína (por ejemplo, activador IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), inhibidores de MEK (por ejemplo, pimasertib), inhibidores de ERK, inhibidores de FLT3 (por ejemplo, quizartinib), inhibidores de BRD4, inhibidores de IGF-1R, agonista de TRAILR2, inhibidores de Bcl-xL, inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, venetoclax), inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL, inhibidores del receptor ErbB, inhibidores de BCR-ABL, inhibidores de ABL, inhibidores de Src, análogos de rapamicina (por ejemplo, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus), inhibidores de la síntesis de andrógenos (por ejemplo,

abiraterone, TAK-700), inhibidores del receptor de andrógeno (por ejemplo, enzalutamide, ARN-509), inmunoterapia (por ejemplo, sipuleucel-T), inhibidores de DNMT (por ejemplo, SGI 110, temozolomida, vosaroxin), inhibidores de HDAC (por ejemplo, vorinostat, entinostat, pracinostat, panobinostat), inhibidores de ANG1/2 (por ejemplo, trebananib), inhibidores de CYP17 (por ejemplo, galeterone), productos radiofarmacéuticos (por ejemplo, radio-223, alpharadin), agentes immunoterapéuticos (por ejemplo, vacunas basadas en poxvirus, ipilimumab, inhibidores del punto de control del sistema inmunitario) y distintos agentes quimioterapéuticos, tales como amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferón, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer.

Otros agentes de combinación posibles son 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxioestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, ABT-199, ABT-263/navitoclax, ABT-737, A 105972, A 204197, aldesleucina, alisertib/MLN8237, alitretinoína, allovectin-7, altretamina, alvocidib, amonafide, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquone, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentán, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), AMG-232, AMG-511, AMG 2520765, AMG 2112819, ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/ AZD-8330, ATSP-7041, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-1480, AZD-4547, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, AZD-7762, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidina (5-aza), azaepotilona B, azonafida, barasertib/AZD1152, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235/dactolisib, dicitrato de biricodar, birinapant, BCX-1777, BKM-120/buparlisib, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992/afatinib, BIBF 1120/nintedanib, BI 836845, BI 2536, BI 6727/volasertib, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BIIB-022, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, brivanib, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, BYL-719/alpelisib, profármaco CA-4, CA-4, cabazitaxel, cabozantinib, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxiftalatoplatino, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CGM-097, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengitida, ciclosporina, anticuerpos contra CD20, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, inhibidores de COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CPI-613, CTP-37, anticuerpos monoclonales contra CTLA-4 (por

ejemplo, ipilimumab), CP-461, crizotinib, CV-247, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, dasatinib, decitabina, deoxorrubicina, desoxirrubicina, desoxicoformicina, depsipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, DS-7423, DS-3032, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, inhibidores de EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, elesclomol, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, EPZ-004777, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilcitidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, figitumumab, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestano, fostamatinib, fotemustina, galarrubicina, maltolato de galio, ganetespib, gefinitib, gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, gimatecán, glufosfamida, GCS-IOO, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, inmunógeno de G17DT, GMK, GMX-1778, GPX-100, vacunas de péptido gp100, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-1995010, GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GSK-2636771, GSK-525762A/I-BET-762, GW2016, granisetrón, herceptin, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, HDM-201, ibandronato, ibritumomab, ibrutinib/PCI-32765, idasanutlin, idatrexato, idelalisib/CAL-101, idenestrol, IDN-5109, inhibidores de IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón pegilado alfa-2b, interleucina-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, iproplatino, irofulven, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, JQ-1, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, cetoconazol, KW-2170, KW-2450, KU-55933, LCL-161, lobaplatino, leflunomida, lenalidomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lovastatina, lutecio texapirina, lometrexol, lonidamina, losoxantrona, LU 223651, lurbinectedin, lurtotecán, LY-S6AKT1, LY-2780301, LY-2109761/galunisertib, mafosfamida, marimastat, masoprocol, mecloroetamina, inhibidores de MEK, MEK-162, metiltestosterona, metilprednisolona, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, MLN-0128, MLN-2480, gadolinio motexafina, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulide, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, NU-7441 06-bencilguanina, oblimersen, omeprazol, olaparib, oncófago, oncoVEX^{GM-CSF}, ormiplatino, ortataxel, anticuerpos contra OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), anticuerpos contra 4-1BB,

oxantrazol, estrógeno, onapristona, palbociclib/PD-0332991, panitumumab, panobinostat, patupilona, pazopanib, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, anticuerpos contra PD-1 y PD-L1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI-4736/durvalumab, RG-7446/atezolizumab), PD-616, PEG-paclitaxel, paclitaxel estabilizado con albúmina, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PF-3758309, PHA-665752, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, perililalcohol, pertuzumab, pevonedistat, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatino, pivaloiloximetilbutirato, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, ponatinib, porfiromicina, posaconazol, prednisona, prednisolona, PRT-062607, quinamed, quinupristina, quizartinib/AC220, R115777, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, análogos de rebeccamicina, inhibidores del receptor de tirosina quinasa (RTK), revimid, RG-7167, RG-7112, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG-7356, RG 7440, RG-7775, rizoxina, rhu-MAb, rigosertib rinfabate, risedronato, rituximab, robatumumab, rofecoxib, romidepsin, RO-4929097, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazon, rubitecán, R-flurbiprofen, RX-0201, ruxolitinib, S-9788, sabarrubicina, SAHA, sapacitabine, SAR-405838, sargramostim, satraplatino, SB-408075, SB-431542, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, selinexor, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatino, escualamina, STF-31, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAE-684, TAK-733, TAS-103, tacedinalina, talaporfin, tanespimycin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, theralux, terarrubicina, timalfasina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, tosedostat, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tremelimumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, triciribine, trimetrexato, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidina, ácido valproico, valrubicina, vandetanib, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, vismodegib, vosaroxin, WX-UK1, WX-554, vectibix, XAV-939, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, zoledronat y zosuquidar.

Son de particular preferencia los métodos de tratamiento y los usos médicos que

incluyen el uso de los compuestos **(I)** de acuerdo con la invención en combinación con agentes immunoterapéuticos, por ejemplo, inhibidores del punto de control, que incluyen anti-PD-1 y agentes anti-PD-L1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI-4736/durvalumab y RG-7446/atezolizumab) y agentes anti-LAG3. Por lo tanto, un aspecto de la invención son métodos de tratamiento y usos médicos que incluyen el uso de un compuesto **(I)** de acuerdo con la invención en combinación con un anti-PD-1 o un agente anti-PD-L1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI-4736/durvalumab y RG-7446/atezolizumab). Otro aspecto de la invención son métodos de tratamiento y usos médicos que incluyen el uso de un compuesto **(I)** de acuerdo con la invención en combinación con un agente anti-LAG3. Un aspecto adicional de la invención son métodos de tratamiento y usos médicos que incluyen el uso de un compuesto **(I)** de acuerdo con la invención en combinación con un agente anti-PD-1 y un agente anti-LAG3.

Las preparaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, tabletas, soluciones –en particular, soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión (inyectables) – elíxires, jarabes, sachets, emulsiones, inhalables o polvos dispersables. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el rango de 0,1 a 90 % en peso, preferentemente, de 0,5 a 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para obtener el rango de dosis que se especifica más adelante. De ser necesario, las dosis especificadas se pueden administrar varias veces al día.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con los excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, agentes para demorar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, celulosa acetato ftalato o polivinilacetato, portadores, adyuvantes, tensioactivos. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

En consecuencia, los comprimidos recubiertos se pueden preparar recubriendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias que se usan habitualmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación demorada o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede tener varias capas. De modo similar, el recubrimiento de comprimidos puede consistir en varias capas para lograr la liberación

demorada, usando posiblemente los excipientes antes mencionados para los comprimidos.

Los jarabes o los elíxires que contienen las sustancias activas o combinaciones de estas de acuerdo con la invención también pueden contener un endulzante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante, tal como extracto de naranja o vainilla. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo, con la adición de agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales álcali de ácido etilendiamintetraacético, opcionalmente, mediante el uso de emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, los solventes orgánicos se pueden usar opcionalmente como agentes de solvatación o coadyuvantes de disolución, y se transfirieron a viales o ampollas de inyección o botellas de infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de estas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con portadores inertes, tales como lactosa o sorbitol, y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Los supositorios adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclándolos con portadores para tal fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de estos.

Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de maní o sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores, tales como polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcilla, talco, piedra caliza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, silicatos y ácido silícico altamente disperso), azúcares (por ejemplo, caña de azúcar, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito residuales, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

Las preparaciones se administran mediante los métodos habituales, preferentemente, por vía oral o transdérmica, con máxima preferencia, por vía oral. Naturalmente, para la administración oral, los comprimidos pueden comprender,

además de los portadores antes mencionados, aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con varios aditivos, tales como almidón, preferentemente, almidón de papa, gelatina y similares. Además, al mismo tiempo, se pueden usar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para el proceso de formación de comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con varios potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes antes mencionados.

Para uso parenteral, se pueden usar soluciones de las sustancias activas con portadores líquidos adecuados.

El rango de dosis de los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)** aplicable por día es generalmente de 1 mg a 2000 mg, preferentemente de 50 a 1000 mg, con mayor preferencia, de 100 a 500 mg.

La dosificación para el uso intravenoso es de 1 mg a 1000 mg por hora, preferentemente entre 5 mg y 500 mg por hora.

Sin embargo, a veces puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta del individuo al fármaco, la naturaleza de su formulación y el tiempo o intervalo durante el cual se administra el fármaco. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente usar menos que la dosis mínima indicada anteriormente, mientras que en otros casos, es posible que deba excederse el límite superior. Cuando se administran cantidades grandes, puede ser conveniente dividirlas en varias dosis más pequeñas y esparcirlas a lo largo del día.

Las formulaciones de ejemplo que siguen ilustran la presente invención sin limitar su alcance (la sustancia activa en todos los ejemplos es un compuesto de acuerdo con la Fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** o **(Ic*)**):

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)	Comprimidos	por comprimido
	sustancia activa	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

Se mezclan la sustancia activa finamente molida, lactosa y un poco de almidón de maíz. La mezcla se criba, luego se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se transforma en gránulos húmedos y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se criban y se mezclan. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B)	Comprimidos	por comprimido
	sustancia activa	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	almidón de carboximetilo de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

Se mezclan la sustancia activa finamente molida, un poco del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se criba, y se trabaja con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se criba. El almidón carboximetilo de sodio y el estearato de magnesio se agregan y se mezclan, y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C)	Comprimidos	por comprimido
	sustancia activa	25 mg
	lactosa	50 mg
	celulosa microcristalina	24 mg
	estearato de magnesio	1 mg
		100 mg

Se mezclaron la sustancia activa, lactosa y celulosa. La mezcla se criba, luego se humedece con agua, se amasa, se transforma en gránulos húmedos y se seca o se granulan en seco o se mezclan directamente con el estearato de magnesio y se comprimen para formar comprimidos de un tamaño y forma adecuados. Cuando se forman gránulos húmedos, se agregan lactosa o celulosa y estearato de magnesio

adicional y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño y forma adecuados.

D) Solución en ampolla

sustancia activa	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
agua para iny.	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua en su propio pH u opcionalmente a un pH de 5,5 a 6.5, y se agrega cloruro de sodio para hacerla isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos, y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas, que luego se esterilizan y se sellan mediante fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.