COMPUESTOS MACROCÍCLICOS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA FARNESILTRANSFERASA

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES MACROCÍCLICOS, Y MÉTODOS PARA PREPARAR Y UTILIZAR LOS MISMOS

1. REFERENCIA CRUZADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud china n.° 202111442658,4, presentada el 30 de noviembre de 2021, la solicitud provisional de EE. UU. n.° 63/285,412, presentada el 2 de diciembre de 2021, la solicitud china n.° 202211471486,8, presentada el 23 de noviembre de 2022 y la solicitud provisional de EE. UU. n.° 63/385,117, presentada el 28 de noviembre de 2022. Cada una de las solicitudes relacionadas anteriores, en su totalidad, se incorpora en la presente descripción como referencia.

2. CAMPO

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, que son útiles en el tratamiento del cáncer dependiente de una proteína farnesilada. La presente invención también se refiere a métodos para preparar tales compuestos macrocíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos. La presente invención también se refiere al uso de dichos compuestos macrocíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, en métodos de inhibición de farnesiltransferasa y métodos para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada.

3. ANTECEDENTES

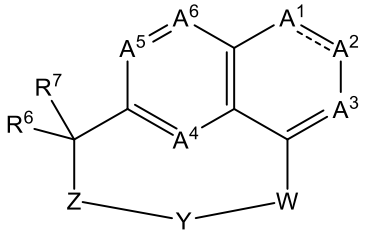
Los oncogenes Ras activados se identifican con frecuencia en tumores cancerosos y la proteína Ras transformada está implicada en la proliferación de células cancerosas. La proteína Ras, el producto proteico del oncogén ras, es una GTPasa pequeña que es importante en la transducción de señales, el crecimiento celular y la proliferación celular. Shields, J. M., et al., Trends Cell Biol. 2000, 10, 147-154. La proteína Ras debe asociarse (o unirse) con la superficie interna de la membrana plasmática para transducir señales extracelulares, lo que puede conducir a la proliferación de células cancerosas.

Para unirse a la membrana plasmática de la célula y transducir señales extracelulares, la proteína Ras debe sufrir varias modificaciones postraduccionales, incluida la farnesilación de la cisteína en la caja CAAX en el extremo C (donde C representa cisteína, A representa un aminoácido alifático, y X representa cualquier aminoácido).

Rowinsky, E.K., et al., J. Clin. Oncol. 1999, 17, 3631–3652. La enzima farnesiltransferasa (FTasa) reconoce el motivo CAAX y farnesila la proteína Ras (transfiriendo un farnesil isoprenoide de 15 carbonos del farnesil difosfato al residuo de cisteína). Una vez farnesilada, la proteína Ras puede unirse a la membrana celular. La inhibición de la farnesiltransferasa, bloqueando así la unión a la membrana celular de la proteína Ras, representa una vía para reducir la proliferación celular de las células cancerosas y puede ofrecer un posible beneficio clínico para los pacientes con cáncer.

4. COMPENDIO

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

la línea discontinua indica un enlace simple o un enlace doble entre A^1 y A^2;

A^1 es independientemente N, NR^{1a}, CR^{1b}, o –C(=O)–;

A^2 es independientemente N, NR^{2a}, CR^{2b}, o –C(=O)–;

A^3 es independientemente CR^3 o N;

A^4 es CR^8 o N;

A^5 y A^6 son cada uno independientemente CR^8 o N, o A^5 y A^6 juntos son O, NR^9, o S;

W es un arilo C_{6-12} o un heteroarilo de 5-12 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes R^4;

Y es un enlace o un enlazador que tiene una longitud de hasta 6 átomos;

Z es un arilo C_{6-12} o un heteroarilo de 5-12 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes R^5;

R^{1a} y R^{2a} son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{1b}, R^{2b}, R^3, R^5 y R^8, en cada aparición, son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, –

$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^4, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, $–NR^{14}R^{15}$, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O);

R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^7 es un heteroarilo de 5-12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6},heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^9 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, –

$NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11}, en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{10} y el R^{11} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O); $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–OC(O)R^{13}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{14}R^{15}$, $–NR^{14}R^{15}$, $–NR^{14}C(O)R^{13}$, $–NR^{14}C(O)OR^{13}$, $–NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$, $–NR^{14}S(O)_2R^{13}$, $–S(O)_pR^{13}$, $–S(O)_2NR^{14}R^{15}$, y $–NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$;

R^{12}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{12} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–OC(O)R^{13}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{13}$, $–NR^{10}C(O)OR^{13}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{13}$, $–S(O)_pR^{13}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

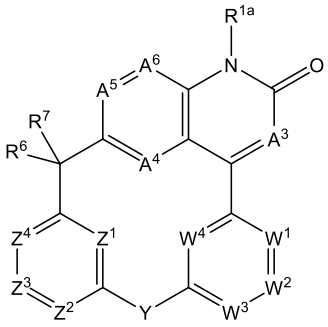
R^{13}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4},heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

R^{14} y R^{15}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno,

hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4},hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o alcoxi C_{1-6}, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones; y

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde:

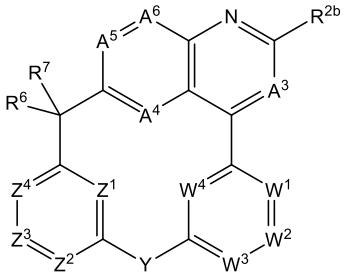
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (III):



Fórmula (III)

en donde:

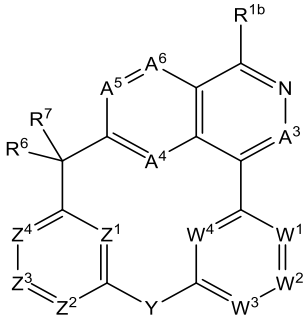
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (IV):



Fórmula (IV)

en donde:

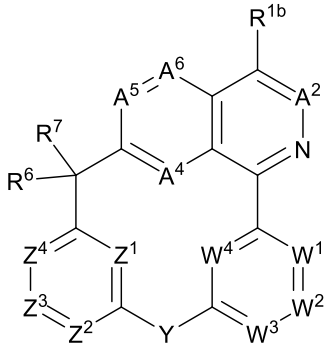
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (V):



Fórmula (V)

en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A}, o S;

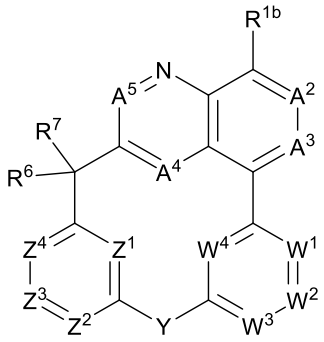
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},

hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (VI):



Fórmula (VI)

en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o de fórmula (V) o (VI), en donde Y es un enlace. En determinadas modalidades, Y es un enlazador que tiene una longitud de hasta 5 átomos, hasta 4 átomos, hasta 3 átomos o hasta 2 átomos. En determinadas modalidades, Y está en la dirección de Z-Y-W (en donde Z se refiere a Z o al anillo que contiene Z y W se refiere a W o al anillo que contiene W según corresponda en la

fórmula (I), (II), (III), o (IV), o de fórmula (V) o (VI), y subfórmulas de esta). En determinadas modalidades, Y es un alquileno C_{1-6}, en donde uno o más $–CH_2–$ opcionalmente se sustituyen independientemente con –O–, –C(O)–, $–N(R^{10})–$,$–N(R^{10})C(O)–$, $–C(O)N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)N(R^{11})–$, $–S(O)_p–$, $–N(R^{10})S(O)_2–$, $–S(O)_2N(R^{10})–$, o $–N(R^{10})S(O)_2N(R^{11})–$. En determinadas modalidades, Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_p(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, o$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$;
en donde:

R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde R^7 es un imidazolilo, un triazolilo, un tetrazolilo, un oxazolilo, un tiazolilo, un oxadiazolilo, un tiadiazolilo, un piridilo o un pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$ o $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, o $–NR^{10}C(O)R^9$.

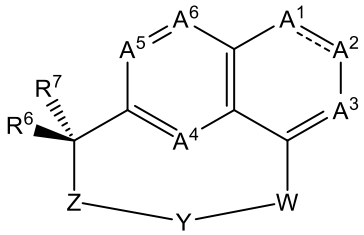
En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde R^{10}y R^{11} juntos forman un grupo divalente, tal como $–(CH_2)_x–$, en donde x = 2-5, $–CH_2CH_2OCH_2CH_2–$, o $–CH_2CH_2NR^{18}CH_2CH_2–$, en donde R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o heteroarilo de 5-12 eslabones.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde R^6 es hidrógeno, $-CH_3$, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, o $–NH(OCH_3)$. En algunas modalidades, R^6 es $-NH(CH_2CH_2)Cl$, $-NH(CH_2CH_2)F$ o morfolino unido a N.

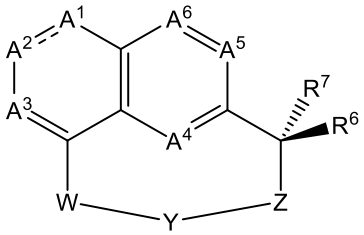
En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde el compuesto tiene un PM de no más de 1000 g/mol. En determinadas modalidades, el compuesto tiene un PM de no más de 900 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 600 g/mol, o no más de 500 g/mol. En determinadas modalidades, el compuesto tiene un PM de no más de 600 g/mol. En determinadas modalidades, el compuesto tiene un PM de no más de 500 g/mol.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), en donde el compuesto es un racemato o una mezcla de diastereómeros, o una mezcla de estereoisómeros.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (Ia) o el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (Ib):



Fórmula (Ia)

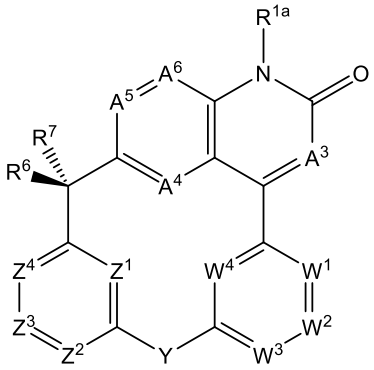


Fórmula (Ib)

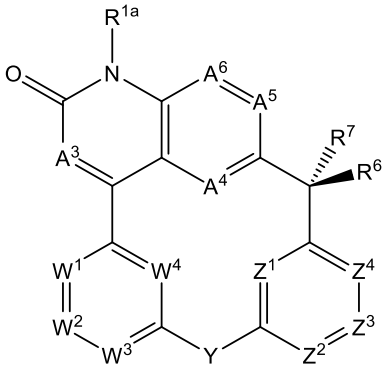
o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con

la fórmula (IIa) o el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (IIb):



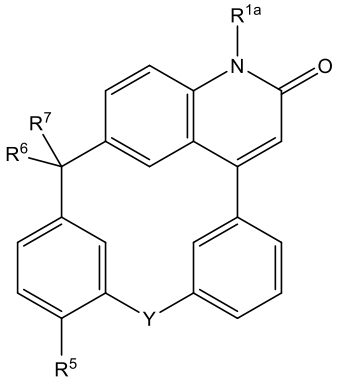
Fórmula (IIa)



Fórmula (IIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

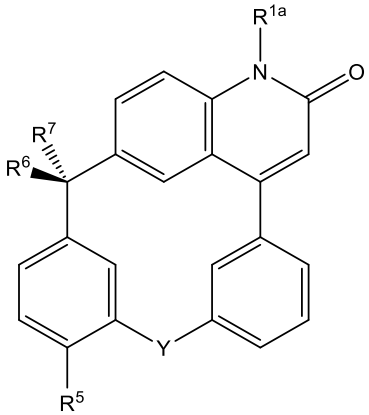
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-1):



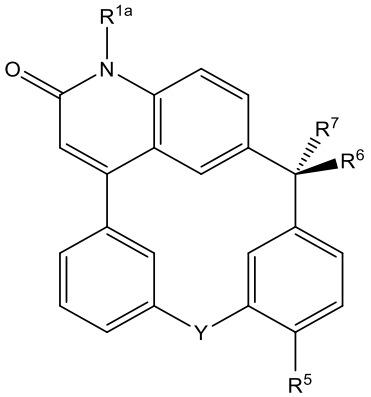
Fórmula (II-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (II-1) es un compuesto con la fórmula (IIa-1) o el compuesto con la fórmula (II-1) es un compuesto con la fórmula (IIb-1):



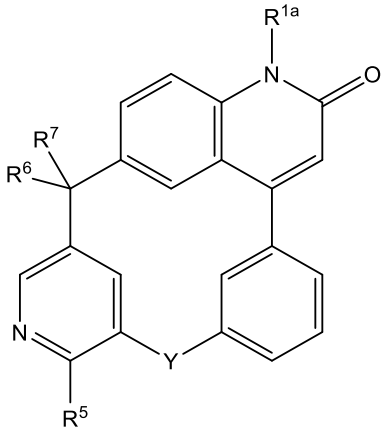
Fórmula (IIa-1)



Fórmula (IIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

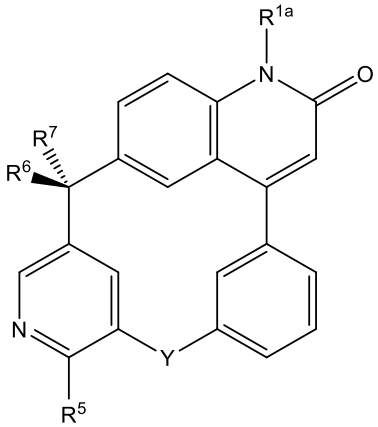
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-2):



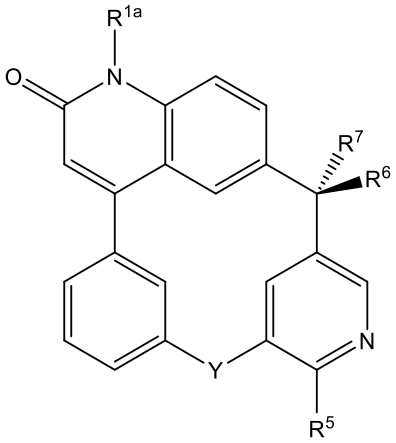
Fórmula (II-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (II-2) es un compuesto con la fórmula (IIa-2) o el compuesto con la fórmula (II-2) es un compuesto con la fórmula (IIb-2):



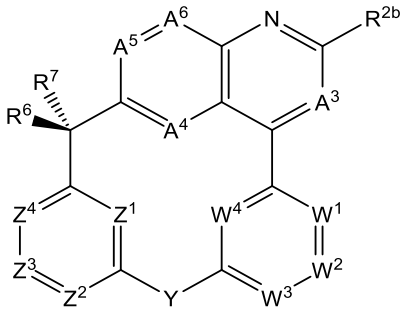
Fórmula (IIa-2)



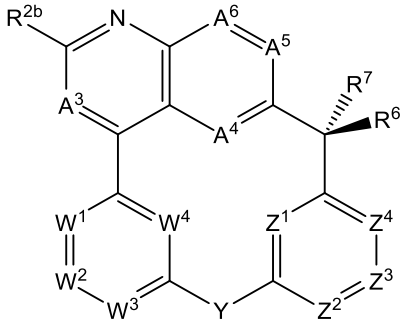
Fórmula (IIb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III) es un compuesto con la fórmula (IIIa) o el compuesto con la fórmula (III) es un compuesto con la fórmula (IIIb):



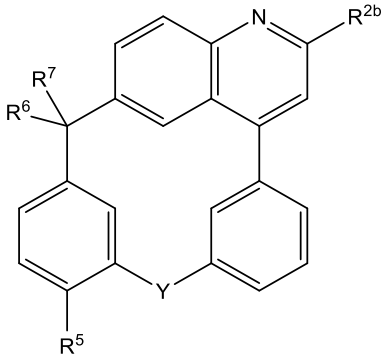
Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

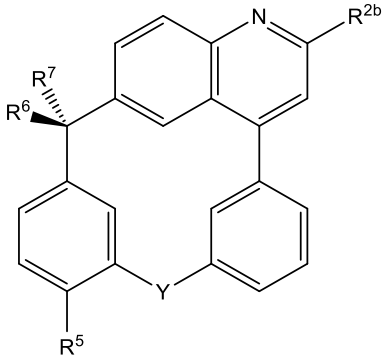
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III) es un compuesto con la fórmula (III-1):



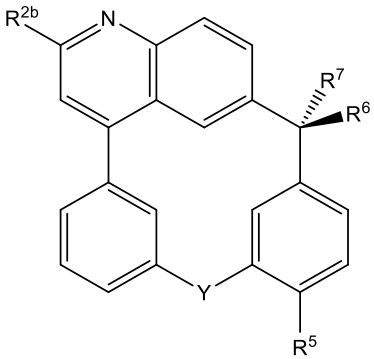
Fórmula (III-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III-1) es un compuesto con la fórmula (IIIa-1) o el compuesto con la fórmula (III-1) es un compuesto con la fórmula (IIIb-1):



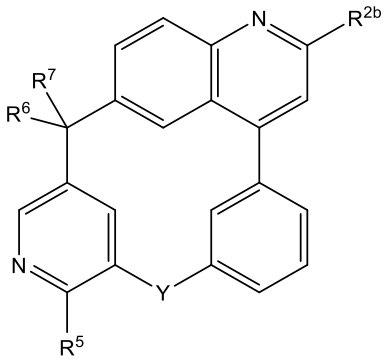
Fórmula (IIIa-1)



Fórmula (IIIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

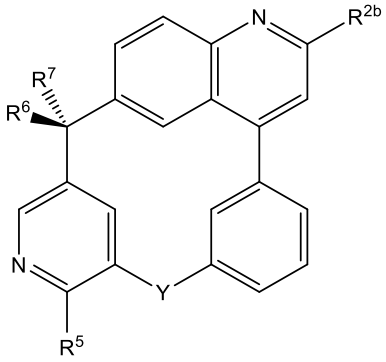
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III) es un compuesto con la fórmula (III-2):



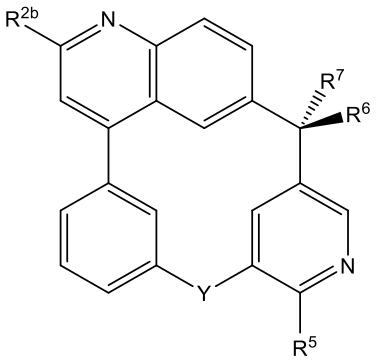
Fórmula (III-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III-2) es un compuesto con la fórmula (IIIa-2) o el compuesto con la fórmula (III-2) es un compuesto con la fórmula (IIIb-2):



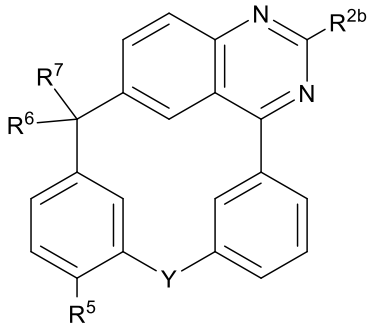
Fórmula (IIIa-2)



Fórmula (IIIb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

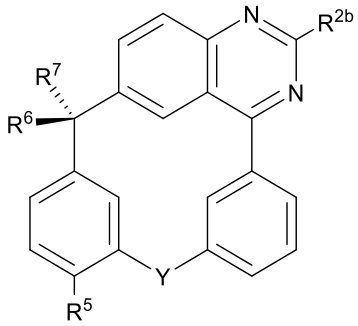
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III) es un compuesto con la fórmula (III-3):



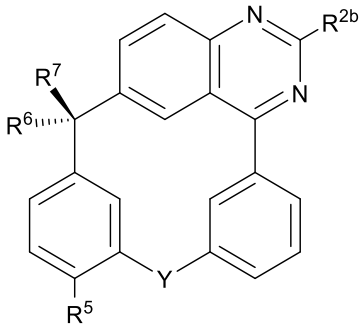
Fórmula (III-3)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (III-3) es un compuesto con la fórmula (IIIa-3) o la fórmula (IIIb-3):



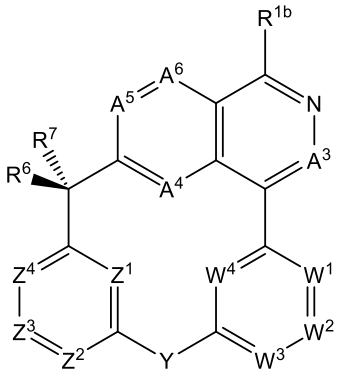
Fórmula (IIIa-3)



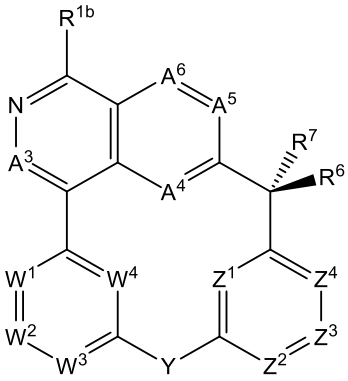
Fórmula (IIIb-3)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (IV) es un compuesto con la fórmula (IVa) o el compuesto con la fórmula (IV) es un compuesto con la fórmula (IVb):



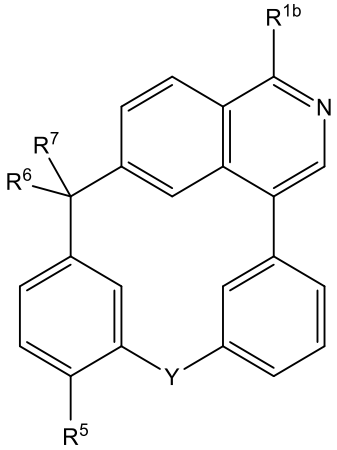
Fórmula (IVa)



Fórmula (IVb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

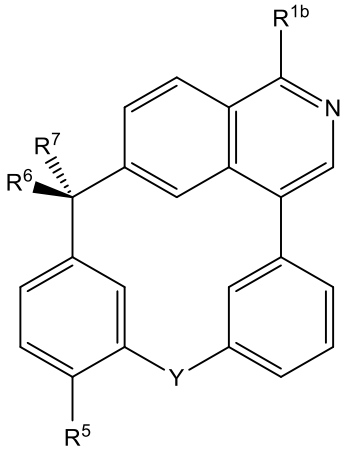
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (IV) es un compuesto con la fórmula (IV-1):



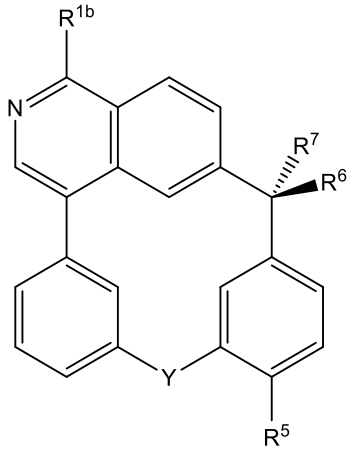
Fórmula (IV-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (IV-1) es un compuesto con la fórmula (IVa-1) o el compuesto con la fórmula (IV-1) es un compuesto con la fórmula (IVb-1):



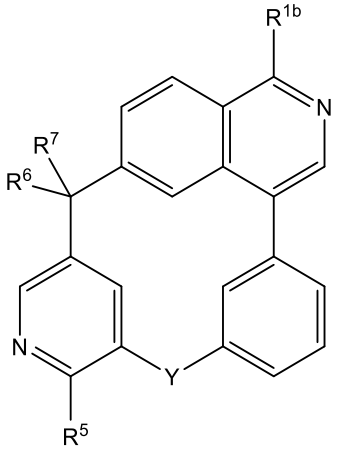
Fórmula (IVa-1)



Fórmula (IVb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

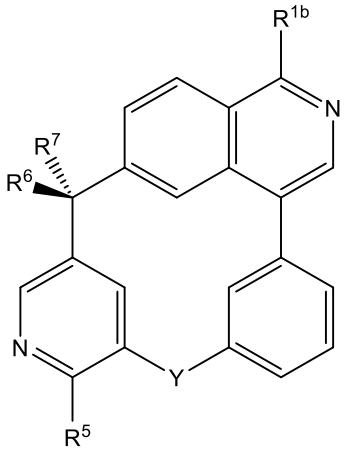
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (IV) es un compuesto con la fórmula (IV-2):

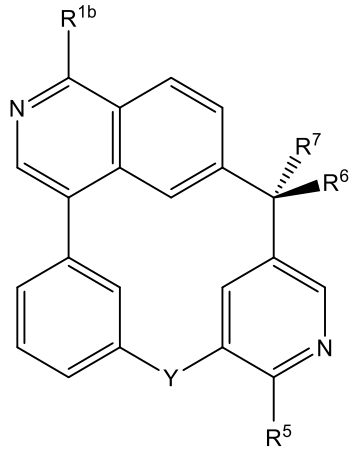


Fórmula (IV-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (IV-2) es un compuesto con la fórmula (IVa-2) o el compuesto con la fórmula (IV-2) es un compuesto con la fórmula (IVb-2):

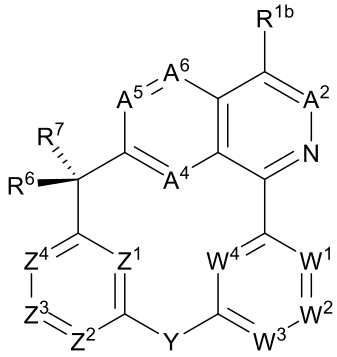


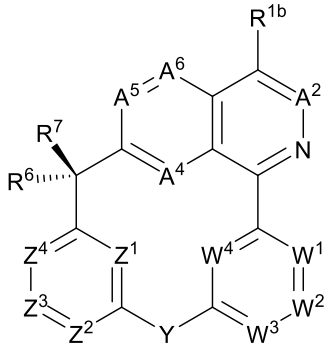


Fórmula (IVa-2) Fórmula (IVb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (V) es un compuesto con la fórmula (Va) o la fórmula (Vb):

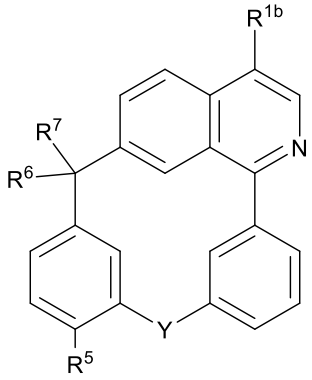




Fórmula (Va) Fórmula (Vb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (V) es un compuesto con la fórmula (V-1):

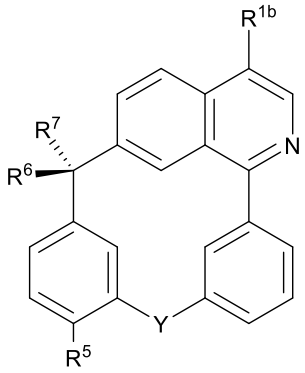


Fórmula (V-1)

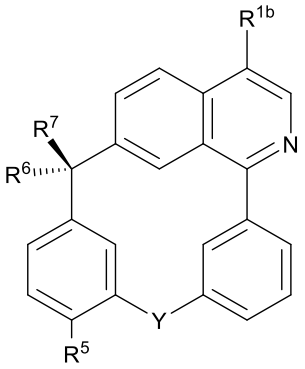
o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (V-1) es un compuesto

con la fórmula (Va-1) o la fórmula (Vb-1):



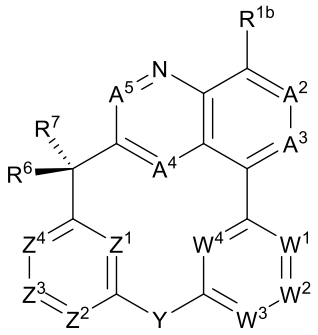
Fórmula (Va-1)



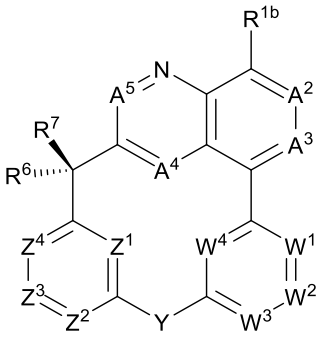
Fórmula (Vb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (VI) es un compuesto con la fórmula (VIa) o la fórmula (VIb):



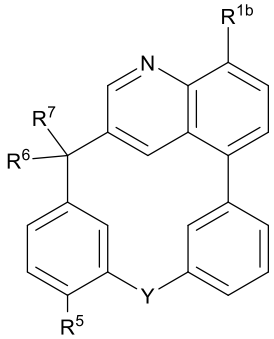
Fórmula (VIa)



Fórmula (VIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

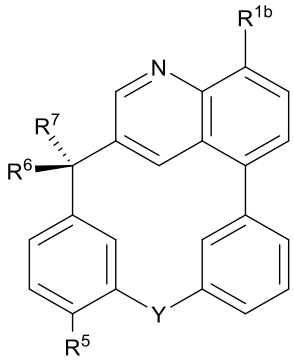
En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (VI) es un compuesto con la fórmula (VI-1):



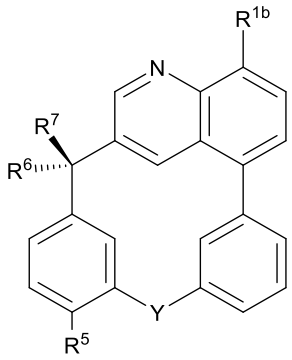
Fórmula (VI-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (VI-1) es un compuesto con la fórmula (VIa-1) o la fórmula (VIb-1):



Fórmula (VIa-1)



Fórmula (VIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, es un solo enantiómero o un solo diastereómero. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es un solo enantiómero. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es un enantiómero (R). En determinadas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción tiene un exceso enantiomérico superior al 10 % del enantiómero (R), tales como un exceso enantiomérico del 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 35 % o más, 40 % o más, 45 % o más, 50 % o más, 55 % o más, 60 % o más, 65 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más, 99 % o más, del enantiómero (R). En determinadas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es un enantiómero (S). En determinadas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción tiene un exceso enantiomérico superior al 10 % del enantiómero (S), tales como un exceso enantiomérico del 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 35 % o más, 40 % o más, 45 % o más, 50 % o más, 55 % o más, 60 % o más, 65 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más, 99 % o más, del enantiómero (S).

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1),

(II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV-1) o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa- 3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, es un inhibidor de farnesiltransferasa. En determinadas modalidades, el compuesto, o su forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, es un inhibidor selectivo de la farnesiltransferasa, en relación con la inhibición de la geranilgeranil transferasa de tipo 1, tal como la geranilgeranil transferasa de tipo 1.

En determinadas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, es metabólicamente estable, por ejemplo, metabólicamente estable con el metabolismo de hígado en un sujeto, tal como metabólicamente estable con el metabolismo de hígado en un humano.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de inhibición de una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz de un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb),

(IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de inhibición de una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En determinadas modalidades, el método de inhibición de una farnesiltransferasa inhibe la farnesilación de la proteína H-Ras. En determinadas modalidades, la proteína H-Ras tiene una mutación. En determinadas modalidades, el método de inhibición de una farnesiltransferasa inhibe la farnesilación farnesilación de la proteína N-Ras. En determinadas modalidades, la proteína N-Ras tiene una mutación.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de tratamiento del cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, al sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de tratamiento del cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III),

(III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico al sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En determinadas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un tumor sólido. En determinadas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína H-Ras farnesilada. En determinadas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína H-Ras. En determinadas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es cáncer de cabeza y cuello. En determinadas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un carcinoma epidermoide (SCC, por sus siglas en inglés). En determinadas modalidades, el cáncer de cabeza y cuello es carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés). En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, en donde el sujeto es un ser humano.

En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de tratamiento del cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, al sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de tratamiento del cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula (I), (II), (II-1), (II-2), (III),

(III-1), (III-2), (IV), (IV -1), o (IV-2), por ejemplo, el compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIa-1), (IIa-2), (IIb), (IIb-1), (IIb-2), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-2), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVb), (IVb-1), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o el compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico al sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En determinadas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un tumor sólido. En determinadas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína N-Ras farnesilada. En determinadas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína N-Ras. En determinadas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal. En determinadas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, en donde el sujeto es un ser humano.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos que tienen una estructura de una cualquiera con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de los mismos. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos que tienen una estructura con la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos que tienen una estructura de una cualquiera con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de los mismos. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos que tienen una estructura con la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos que tienen una estructura de una cualquiera con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de los

mismos. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos que tienen una estructura de una cualquiera con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de los mismos.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de una cualquiera con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. De acuerdo con un segundo aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula (V) a (VI), o una sal, solvato o profármaco aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente y/o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En una modalidad, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En una modalidad, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa- 2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del mismo, o de fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura con una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o administrar una composición farmacéutica que comprende el mismo. En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura con una

cualquiera de las fórmulas (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o administrar una composición farmacéutica que comprende el mismo. En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura con una cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o administrar una composición farmacéutica que comprende el mismo. En otra modalidad, se proporcionan métodos de tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa- 2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del mismo, o de fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este o administrar una composición farmacéutica que comprende el mismo. En la presente descripción se describen ejemplos de los cánceres dependientes de una proteína farnesilada tratados de acuerdo con los métodos de tratamiento proporcionados en la presente descripción.

Si bien se han discutido modalidades específicas, la memoria descriptiva es solo ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de esta descripción resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente descripción tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente memoria descriptiva.

Como se usa en la presente, los artículos “un”, “una”, "el" y "la" se usan para hacer referencia a uno o más de uno de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, una muestra se refiere a una muestra o dos o más muestras.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende, en parte, de cómo se mide o determina el valor. En determinadas modalidades, el término "aproximadamente" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones

estándares. En determinadas modalidades, el término “aproximadamente” o “aproximadamente” se refiere a dentro de 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, o 0,05 % de un valor o rango dado.

Como se usa en la presente descripción, el término "administrar", "que administra" o "administración" se refiere al acto de entregar, o hacer que se entregue, un compuesto o una composición farmacéutica al cuerpo de un sujeto mediante un método descrito en la presente descripción o de otra manera conocido en la técnica. Administrar un compuesto o una composición farmacéutica incluye recetar un compuesto o una composición farmacéutica para administrarlo en el cuerpo de un paciente. Las formas ilustrativas de administración incluyen formas de dosificación oral, tales como tabletas, cápsulas, jarabes, suspensiones; formas de dosificación inyectables, tales como intravenosa (IV), intramuscular (IM) o intraperitoneal (IP); formas de dosificación transdérmicas, que incluyen cremas, jaleas, polvos o parches; formas de dosificación bucales; polvos para inhalación, aerosoles, suspensiones y supositorios rectales.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis" o "dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente descripción que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, que incluye, entre otros, el tratamiento de enfermedades, como se ilustra a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo)*, o el sujeto y la enfermedad que se está tratando, *por ejemplo,* el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica. La dosis específica variará según, por ejemplo, el compuesto particular elegido, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros agentes, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración física en el que se transporta. En determinadas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. El término también se refiere a la cantidad de un compuesto que provoca suficientemente la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (*por ejemplo*, una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que se busca en un investigador, veterinario, médico o profesional clínico.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que

no se pueden superponer entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros en cualquier proporción puede denominarse mezcla "racémica". El término “(±)” o “(rac)” se utiliza para designar una mezcla racémica cuando corresponda. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se puede especificar según el sistema Cahn-Ingold-Prelog *RS*. Cuando un compuesto es un enantiómero, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógiro) en la que giran la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente descripción contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, puede dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta en cada átomo asimétrico, como (*R*)- o (*S*)-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos los posibles isómeros, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente sustancialmente puras y mezclas intermedias. Los isómeros con actividad óptica (*R*)- y (*S*)- pueden prepararse, por ejemplo, usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales.

El “exceso enantiomérico” o “% exceso enantiomérico” de la composición, por ejemplo, una composición que comprende una mezcla de enantiómeros de un compuesto, se puede calcular usando la ecuación que se muestra a continuación. En el ejemplo que se muestra a continuación, se dice que una mezcla que contiene 90 % de un enantiómero, *por ejemplo,* un enantiómero *S,* y 10 % del otro enantiómero, *por ejemplo,* un enantiómero *R*, tiene un exceso enantiomérico de 80 %.

ee = (90-10)/100 = 80 %.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es una mezcla de enantiómeros del compuesto y contiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 % del enantiómero S. En otras

palabras, en algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es una mezcla de enantiómeros del compuesto y contiene un exceso enantiomérico del enantiómero S sobre el enantiómero R. En otras modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es una mezcla de enantiómeros del compuesto y contiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 % del enantiómero R. En otras palabras, en algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción es una mezcla de enantiómeros del compuesto y contiene un exceso enantiomérico del enantiómero R sobre el enantiómero S.

Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas modalidades, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede denominarse "ópticamente enriquecido", "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usa indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a composiciones en las que la cantidad de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (*por ejemplo,* mayor que 1:1 por peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero *S* significa una preparación del compuesto que tiene más del 50 % en peso del enantiómero *S* en relación con el peso total de la preparación (*por ejemplo*, el peso total de los isómeros *S* y *R*), tal como al menos aproximadamente 55 % en peso, al menos aproximadamente 60 % en peso, al menos aproximadamente 65 % en peso, al menos aproximadamente 70 % en peso, al menos aproximadamente 75 % en peso, tal como además al menos aproximadamente 80 % en peso. En algunas modalidades, el enriquecimiento puede ser mucho mayor que aproximadamente 80 % en peso, proporcionando una preparación "sustancialmente enantioméricamente enriquecida", "sustancialmente enantioméricamente pura" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos aproximadamente 85 % en peso de un enantiómero con respecto al peso total de la

preparación, tal como al menos aproximadamente 90 % en peso, y tal como además al menos aproximadamente 95 % en peso. En determinadas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente descripción se compone de al menos aproximadamente 90 % en peso de un enantiómero. En otras modalidades, el compuesto se compone de al menos aproximadamente 95 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 % en peso de un enantiómero.

En algunas modalidades, el compuesto es una mezcla racémica de isómeros (*S*)- y (*R*)-. En otras modalidades, en la presente descripción se proporciona una mezcla de compuestos en la que los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (*S*) o (*R*). Por ejemplo, en algunas modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (*S*) mayor que aproximadamente 10 %, mayor que aproximadamente 20 %, mayor que aproximadamente 30 %, mayor que aproximadamente 40 %, mayor que aproximadamente 50 %, mayor que aproximadamente 55 %, mayor que aproximadamente 60 %, mayor que aproximadamente 65 %, mayor que aproximadamente 70 %, mayor que aproximadamente 75 %, mayor que aproximadamente 80 %, mayor que aproximadamente 85 %, mayor que aproximadamente 90 %, mayor que aproximadamente 95 %, mayor que aproximadamente 96 %, mayor que aproximadamente 97 %, mayor que aproximadamente 98 %, o mayor que aproximadamente 99 %. En algunas modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (*S*) de aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o aproximadamente 99,5 %, o más. En algunas modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (*S*) de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 97 % a

aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, o de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,5 %.

En algunas modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (*R*) mayor que aproximadamente 10 %, mayor que aproximadamente 20 %, mayor que aproximadamente 30 %, mayor que aproximadamente 40 %, mayor que aproximadamente 50 %, mayor que aproximadamente 55 %, mayor que aproximadamente 60 %, mayor que aproximadamente 65 %, mayor que aproximadamente 70 %, mayor que aproximadamente 75 %, mayor que aproximadamente 80 %, mayor que aproximadamente 85 %, mayor que aproximadamente 90 %, mayor que aproximadamente 95 %, mayor que aproximadamente 96 %, mayor que aproximadamente 97 %, mayor que aproximadamente 98 %, o mayor que aproximadamente 99 %. En algunas modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (*R*) de aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o aproximadamente 99,5 %, o más. En algunas modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (*R*) de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, o de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,5 %.

En otras modalidades, la mezcla de compuestos contiene entidades químicas idénticas excepto por sus orientaciones estereoquímicas, a saber, isómeros (*S*) o (*R*). Por ejemplo, si un compuesto descrito en la presente descripción tiene una unidad –CH(R)–, y R no es hidrógeno, entonces el –CH(R)– está en una orientación

estereoquímica (*S*)- o (*R*)- para cada una de las entidades químicas idénticas (*es decir*, estereoisómeros (*S*)- o (*R*)-). En algunas modalidades, la mezcla de entidades químicas idénticas (*es decir*, la mezcla de estereoisómeros) es una mezcla racémica de isómeros (*S*) y (*R*). En otra modalidad, la mezcla de las entidades químicas idénticas (*es decir*, la mezcla de estereoisómeros) contiene predominantemente isómero (*S*) o predominantemente isómero (*R*). Por ejemplo, en algunas modalidades, el isómero (*S*) en la mezcla de entidades químicas idénticas (*es decir*, mezcla de estereoisómeros) está presente en aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o aproximadamente 99,5 % en peso, o más, con respecto al peso total de la mezcla de isómeros (*S*)- y (*R*). En algunas modalidades, el isómero (*S*) en la mezcla de entidades químicas idénticas (*es decir*, mezcla de estereoisómeros) está presente en un exceso enantiomérico (*S*) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, o de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,5 %. En otras modalidades, el isómero (*R*) en la mezcla de entidades químicas idénticas (*es decir*, mezcla de estereoisómeros) está presente en aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o aproximadamente 99,5 % en peso, o más, con respecto al

peso total de la mezcla de isómeros (*S*)- y (*R*). En algunas modalidades, el isómero (*R*) en la mezcla de entidades químicas idénticas (*es decir*, mezcla de estereoisómeros) está presente en un exceso enantiomérico (*R*) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, o de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 %, o más de aproximadamente 99,5 %. Los enantiómeros se pueden aislar de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, que incluye la cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral y la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), la formación y cristalización de sales quirales, o preparados mediante síntesis asimétrica. *Véase,* por ejemplo, *Enantiomers, Racemates y Resolutions* (Jacques, Ed., Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E.L. Eliel, Ed., McGraw–Hill, NY, 1962); y *Tables of Resolving Agents y Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Se entiende además que la referencia a un compuesto como se describe en la presente descripción que tiene uno o más estereocentros sin designar la quiralidad específica (por ejemplo, enantiómero R o S) se entenderá que se refiere al compuesto como una mezcla racémica (o una mezcla de diastereómeros), mientras que la inclusión de las designaciones R o S se entenderá que se refiere a una forma enantiomérica (o diastereómeros) del compuesto, tal como una forma enantioméricamente (o diastereoméricamente) enriquecida del compuesto, o un exceso enantiomérico de la forma enantiómera especificada del compuesto, de acuerdo con la discusión anterior con respecto al exceso enantiomérico y enantiomérico enriquecido. Se entiende que la notación de un compuesto con una

designación R- o S- incluye un exceso enantiomérico o enantioméricamente enriquecido del enantiómero especificado del compuesto, y no se limita a solo el 100 % del enantiómero único especificado del compuesto.

En determinadas modalidades, el diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico es un isómero. Los “isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. En algunas modalidades, el isómero puede ser un estereoisómero. En algunas modalidades, el isómero puede ser un tautómero. En algunas modalidades, el isómero puede ser un isómero geométrico. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Como se usa en la presente descripción, el término "isómero" incluye todos y cada uno de los estereoisómeros e isómeros geométricos. Por ejemplo, los "isómeros" incluyen isómeros *cis* y *trans* de doble enlace geométrico, también denominados isómeros *E* y *Z*; enantiómeros *R* y *S*; diastereómeros, isómero (*d*) e isómeros (*l*), mezclas racémicas de estos; y otras mezclas de estos, que caen dentro del alcance de esta descripción.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente descripción también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo o enriquecimiento de un hidrógeno por deuterio o tritio en uno o más átomos en la molécula, o el reemplazo o enriquecimiento de un carbono por ^{13}C o ^{14}C en uno o más átomos en la molécula, están dentro del alcance de esta descripción. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos de hidrógeno reemplazados o enriquecidos con deuterio. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos de hidrógeno reemplazados o enriquecidos con tritio. En una modalidad, se proporcionan en la presente descripción compuestos marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos de carbono reemplazados o enriquecidos con ^{13}C. En una modalidad, se proporcionan en la presente descripción compuestos marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos de carbono reemplazados o enriquecidos con ^{14}C.

El término "isotopólogo" se refiere a compuestos enriquecidos isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la presente descripción, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número

de masa diferente de la masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente descripción también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{35}Cl, ^{36}Cl y ^{37}Cl, respectivamente, cada uno de los cuales también está dentro del alcance de esta descripción. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo o enriquecimiento de un hidrógeno por deuterio o tritio en uno o más átomos en la molécula, están dentro del alcance de esta descripción. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos de hidrógeno reemplazados o enriquecidos con deuterio. En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos de hidrógeno reemplazados o enriquecidos con tritio. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (*es decir,* ^{2}H) puede brindar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (*por ejemplo*, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos). Los compuestos descritos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. Compuestos enriquecidos isotópicamente con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos, o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos, por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), tal como un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va -1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos, generalmente se pueden preparar usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica mediante la sustitución de un reactivo enriquecido isotópicamente adecuado para un reactivo no enriquecido isotópicamente.

Cuando los compuestos están enriquecidos con deuterio, la proporción de deuterio a hidrógeno en los átomos deuterados de la molécula supera sustancialmente la proporción de deuterio a hidrógeno de origen natural.

Una modalidad descrita en la presente descripción puede incluir una forma isotopóloga del compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de esta, por ejemplo, un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), tal como un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa- 1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de esta, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de esta, en donde el isotopólogo está sustituido en uno o más átomos eslabones de dicho compuesto, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, con uno o más átomos de deuterio en lugar de uno o más átomos de hidrógeno. Una modalidad descrita en la presente descripción puede incluir un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, por ejemplo, un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), tal como un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa- 1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VI-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde un átomo de carbono puede tener de 1 a 3 átomos de hidrógeno opcionalmente reemplazada con deuterio.

Como se usa en la presente descripción, una "forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico" de los compuestos descritos en la presente descripción incluye, entre otros, una sal, solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) de los compuestos descritos en la presente descripción. En una modalidad, una "forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico" incluye, entre otros, una sal, solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) de un compuesto con la fórmula (I), (II), (III), o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, tal como una sal,

hidrato, estereoisómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico de un compuesto con la fórmula (I), (II), (III), o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción. En una modalidad, una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico incluye, entre otros, una sal, solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) de un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), o la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), como se describe en la presente descripción, tal como una sal, hidrato, estereoisómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico de un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), o la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), como se describe en la presente descripción. En una modalidad, una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico incluye, entre otros, una sal, solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) de un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), tales como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), como se describe en la presente descripción. En una modalidad, una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico incluye, entre otros, una sal, hidrato, estereoisómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos de un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), tales como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), como se describe en la presente descripción. Un experto normal reconocerá que las formas libres y las formas de sal de un compuesto pueden estar en forma de solvato.

En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente descripción, el término "sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos de sujetos sin provocar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica no debidas y similares, y con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. Las sales aceptable desde un punto de vista farmacéuticos son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describe sales aceptable desde un punto de vista farmacéuticos en detalle en *J.*

Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1–19. Las sales aceptable desde un punto de vista farmacéuticos de los compuestos proporcionados en la presente descripción incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados, tales como ácidos y bases de adición inorgánicos y orgánicos adecuados.

En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es un solvato (*por ejemplo,* un hidrato). Como se usa en la presente descripción, el término "solvato" se refiere a compuestos (tales como una forma libre de un compuesto, isómero o isotopólogo, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, un solvato de forma libre o de una forma de sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) que además incluyen una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser un compuesto descrito o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico del mismo. Cuando el solvente es agua, el solvato es un "hidrato". En algunas modalidades, el solvato es un hidrato. Los solvatos e hidratos aceptable desde un punto de vista farmacéuticos son complejos que, por ejemplo, pueden incluir de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de una a aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 4, moléculas de disolvente o agua. Se entenderá que el término "compuesto" como se usa en la presente descripción abarca el compuesto y los solvatos del compuesto, así como mezclas de estos.

En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es un tautómero. Como se usa en la presente descripción, el término "tautómero" es un tipo de isómero que incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en la valencia (*por ejemplo,* un enlace simple a un enlace doble, un enlace triple a un enlace doble, o un enlace triple a un enlace simple, o *viceversa*). La “tautomería” incluye la tautomería prototrópica o de reordenamiento de protones, que se considera un subconjunto de química de ácido-base. La “tautomería prototrópica” o “tautomería de reordenamiento de protones” implica la migración de un protón acompañado de cambios en el orden de uniones. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, solvente y pH. En los casos en que la tautomería es posible (*por ejemplo*, en solución), se puede alcanzar un equilibrio químico de tautómeros. Las tautomerías (*es decir,* la reacción que provee un par tautomérico) se puede catalizar por ácido o base o puede ocurrir

sin la acción o presencia de un agente externo. Los ejemplos de tautomería incluyen, entre otros tautomerías ceto-enol; amida-imida; lactama-lactima; enamina-imina y enamina-enamina (diferente).

En determinadas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de los compuestos descritos en la presente descripción es exclusiva de una forma de sal (es decir, no es una sal), a veces denominada una forma de base libre, de los compuestos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, en una modalidad, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de un compuesto con la fórmula (I), (II), (III), o (IV), o la fórmula (V) o (VI), que se describe en la presente descripción, es excluyente de una forma de sal e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) del compuesto con la fórmula (I), (II), (III), o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, tal como una forma de sal y un hidrato, estereoisómero e isotopólogo del compuesto con la fórmula (I), (II), (III), o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es exclusivo de un forma de sal e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) del compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), o la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), como se describe en la presente descripción, tal como exclusivo de una forma de sal y un hidrato, estereoisómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), o la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico es exclusivo de un forma de sal e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéuticos (es decir, un derivado marcado isotópicamente) del compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), como se describe en la presente descripción, tal como exclusivo de una forma de sal y un hidrato, estereoisómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o la fórmula (III-3),

(IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), como se describe en la presente descripción.

Tal como se usa en la presente descripción, el término "portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico" significa un portador, excipiente o diluyente aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que figura en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante (*por ejemplo*, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente o vehículo con el que se administra un agente terapéutico. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo específico para las composiciones farmacéuticas administradas por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Por ejemplo, el término portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas que se describen en la presente descripción. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado o no para su incorporación a una forma de dosificación o composición farmacéutica depende de una variedad de factores conocidos en la técnica que incluyen, entre otros, la manera en la que la forma de

dosificación se administrará al paciente y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Se proporcionan además en la presente descripción son formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidros que comprenden uno o más compuestos con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos, o de la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos, como se describe en la presente descripción, por ejemplo, un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), tal como un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa- 1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico como se describe en la presente descripción. Las composiciones y las formas de dosificación unitaria única pueden adoptar la forma de soluciones o jarabes (opcionalmente con un agente aromatizante), suspensiones (opcionalmente con un agente aromatizante), emulsiones, tabletas (*por ejemplo*, tabletas masticables), píldoras, cápsulas, gránulos, polvo (opcionalmente para reconstitución), formulaciones de liberación sostenida o de sabor enmascarado, y similares.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, entre otras, tabletas, comprimidos oblongos, cápsulas, gránulos, polvo y líquidos. Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación orales proporcionadas en la presente descripción incluyen, entre otros, aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes.

Como se usa en la presente descripción, los términos "prevención" y "prevenir" se usan en la presente descripción para referirse a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, el beneficio profiláctico. Para el beneficio profiláctico, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad en particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad o trastorno, incluso aunque no se haya logrado el

diagnóstico de esta enfermedad o trastorno.

Como se usan en la presente descripción, se entiende que los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Como se usa en la presente descripción, el término "isómero" incluye todos y cada uno de los isómeros y estereoisómeros geométricos. Por ejemplo, los "isómeros" incluyen isómeros *cis* y *trans* de doble enlace geométrico, también denominados isómeros *E* y *Z*; enantiómeros *R* y *S*; diastereómeros, isómero (*d*) e isómeros (*l*), mezclas racémicas de estos; y otras mezclas de estos, que caen dentro del alcance de esta descripción.

En determinadas modalidades, el símbolo $\overline{\text{------}}$ indica un enlace que puede ser simple o doble, como se describe en la presente descripción.

En determinadas modalidades, se proporcionan aquí varios isómeros geométricos y mezclas de estos que resultan de la disposición de los sustituyentes aproximadamente un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes aproximadamente un anillo carbocíclico. Los sustituyentes aproximadamente un doble enlace carbono-carbono se designan con la configuración "*Z*" o "*E*", en donde los términos "*Z*" y "*E*" se utilizan de acuerdo con los estándares de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan enlaces dobles abarcan los isómeros "*E"* y "*Z"*.

Alternativamente, los sustituyentes aproximadamente un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse "*cis*" o "*trans*", donde "*cis*" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "*trans*" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de los sustituyentes aproximadamente un anillo carbocíclico también se puede designar como "*cis*" o "*trans*". El término "*cis*" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo, y el término "*trans*" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se denominan "*cis/trans*".

Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" al que se contempla la administración incluye, entre otros, humanos (*por ejemplo*, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, *por ejemplo*, un sujeto pediátrico (*por ejemplo*, lactante, niño, adolescente) o sujeto adulto (*por ejemplo*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros primates (*por ejemplo*, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos, incluidos mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado

vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, perros, conejos, y/o roedores; y/o aves, incluidas las aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, codornices, y/o pavos El sujeto puede ser un paciente, por ejemplo, un paciente que tenga un cáncer dependiente de una proteína farnesilada.

Un "efecto terapéutico", tal como se utiliza este término en la presente descripción, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe en la presente descripción. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o trastorno, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o trastorno, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o trastorno, o cualquier combinación de estos.

Como se usa en la presente descripción, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y "mejorar" se usan indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, beneficios terapéuticos. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por la enfermedad o trastorno subyacente. Por ejemplo, cuando se usa en referencia a un paciente que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada, se refiere a una acción que reduce la gravedad del cáncer o retarda o ralentiza la progresión del cáncer, incluida (a) la inhibición del crecimiento del cáncer, o detener el desarrollo del cáncer, y (b) provocar la regresión del cáncer, o retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la presencia del cáncer.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry y Physics, 75.° ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos generalmente se definen como se describe en la presente descripción. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5.ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some *Modern*

Methods of Organic Synthesis, 3.ª ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987. Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, “alquilo $C_{1–6}$” pretende abarcar, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, $C_{1–6}$, $C_{1–5}$, $C_{1–4}$, $C_{1–3}$, $C_{1–2}$, $C_{2–6}$, $C_{2–5}$, $C_{2–4}$, $C_{2–3}$, $C_{3–6}$, $C_{3–5}$, $C_{3–4}$, $C_{4–6}$, $C_{4–5}$, y $C_{5–6}$.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene, en algunas modalidades, de uno a diez átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C_1–C_{10}). Alquilo lineal o directo se refiere a un alquilo sin ramificación, *por ejemplo*, metilo, etilo, n-propilo. Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “1 a 10” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,* "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede constar de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa rango numérico. En algunas modalidades, un alquilo es un grupo alquilo C_1–C_6. En algunas modalidades, los grupos alquilo tienen de 1 a 10, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen, entre otros, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen, entre otros, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El alquilo está unido a la molécula original mediante un enlace sencillo. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $–-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $–N(R^a)C(O)R^a$,$–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a

independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, y en algunas modalidades, que tiene de dos a diez átomos de carbono (*por ejemplo,* alquenilo C_2–C_{10}). Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “2 a 10” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,*"2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede constar de 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive. En determinadas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo tiene de dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo,* alquinilo C_2-C_5). El alquenilo está unido a la estructura molecular original mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (*es decir, v*inilo), prop-1-enilo (*es decir,* alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en 2-butenilo) o terminales (tales como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo $C_{2–4}$ incluyen etenilo (C_2), 1–propenilo (C_3), 2–propenilo (C_3), 1–butenilo (C_4), 2–butenilo (C_4), butadienilo (C_4) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} antes mencionados, así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6) y similares. Los ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8) y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, –$Si(R^a)_3$, –OR^a, –SR^a, -$OC(O)$-R^a, -$N(R^a)_2$, –-$C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, -$OC(O)N(R^a)_2$, -$C(O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(O)OR^a$, -$N(R^a)C(O)R^a$, –$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, –$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, -$N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o –O–$P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo,

haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene, en algunas modalidades, de dos a diez átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C_2–C_{10}). Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “2 a 10” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,* "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede constar de 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive. En determinadas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene de dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo,* alquinilo C_2-C_5). El alquinilo está unido a la estructura molecular original mediante un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $–-C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo (en algunas modalidades, que incluye de 1 a 10 átomos de carbono), de una configuración cíclica lineal, ramificada y combinaciones de estas, unido a la estructura molecular original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. “Alcoxi inferior” se refiere a grupos alcoxi que contienen de

uno a seis carbonos. En algunas modalidades, el alcoxi C_1-C_4 es un grupo alcoxi que abarca tanto alquilos de cadena lineal como ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción. Los términos "alquenoxi" y "alquinoxi" reflejan la descripción anterior de "alcoxi" en donde el prefijo "alqu" se reemplaza por "alqueno" o "alquino" respectivamente, y los términos originales "alquenilo" o "alquinilo" son como se describen en la presente descripción.

“Arilo” se refiere a un radical con seis a catorce átomos en el anillo (*por ejemplo,* arilo C_6–C_{14} o C_6–C_{10}) que tiene al menos un anillo carbocíclico que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es aromático (*por ejemplo*, que tiene 6 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) (*por ejemplo,* fenilo, fluorenilo y naftilo). En una modalidad, los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. En otras modalidades, los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, *por ejemplo,* un grupo naftilo con dos puntos de unión, se denomina naftilideno. Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “6 a 10 arilo” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,* "6 a 10 átomos en el anillo" significa que el grupo arilo puede

constar de 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, etc., y hasta 10 átomos en el anillo inclusive. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (*es decir,* anillos que comparten pares adyacentes de átomos en el anillo). A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un resto arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$,$–N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción. En una modalidad, a menos que se indique lo contrario, "arilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo de arilo.

"Cicloalquilo" o, alternativamente, "carbociclilo", se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados se pueden denominar "cicloalquenilo" si el carbociclo contiene al menos un doble enlace, o "cicloalquinilo" si el carbociclo contiene al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (*por ejemplo,* cicloalquilo C_3-C_{10}). Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “3 a 10” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,* "3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede constar de 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cíclicas puenteadas y fusionadas en espiro que no contienen heteroátomos. El

término también incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (*es decir,* anillos que comparten pares adyacentes de átomos en el anillo). En algunas modalidades, es un radical cicloalquilo C_3-C_8. En algunas modalidades, es un radical cicloalquilo C_3-C_5 . Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, los siguientes restos: los grupos carbociclilo $C_{3–6}$ incluyen, entre otros, ciclopropilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6) y similares. Ejemplos de grupos carbociclilo $C_{3–8}$ incluyen los grupos carbociclilo $C_{3–6}$ antes mencionados, así como cicloheptilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo $C_{3–10}$ incluyen los grupos carbociclilo $C_{3–8}$ antes mencionados, así como octahidro–*1H*–indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo, y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $–C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción. En una modalidad, a menos que se indique lo contrario, "cicloalquilo! o "carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de cicloalquilo o carbociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo de cicloalquilo o carbociclilo.

El término "halo", "haluro" o, alternativamente, "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen

estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de estos. En determinadas modalidades, todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con átomos de halo. En determinadas modalidades, el grupo alquilo está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de halo. En determinadas modalidades, el grupo alquilo está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halo. En determinadas otras modalidades, el grupo alquilo está sustituido con 2 átomos de halo. En determinadas modalidades, el grupo alquilo está sustituido con 1 átomo de halo. En determinadas modalidades, haloalquilo incluye trifluorometilo, fluorometilo, perfluoroetilo o clorometilo. Determinadas otras modalidades de haloalquilo incluyen clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o 1, 1, 1-trifluoroetano1. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en donde el halo es flúor, tal como, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil- 2-fluoroetilo y similares. Cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi son como se definen en la presente descripción y pueden estar opcionalmente sustituidos además como se define en la presente descripción.

"Heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, que tienen uno o más átomos en la cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto del carbono, *por ejemplo,* oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo, o combinaciones de estos. Se puede dar un rango numérico, *por ejemplo,* heteroalquilo C_1-C_4 que se refiere a la longitud total de la cadena, que en este ejemplo puede tener una longitud de hasta 4 átomos. Por ejemplo, un radical $–CH_2OCH_2CH_3$ se denomina heteroalquilo “C_4”, que incluye el centro del heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena atómica. La conexión a la estructura molecular original puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena de heteroalquilo. Por ejemplo, un resto heteroalquilo que contiene *N* se refiere a un grupo en el que al menos uno de los átomos esqueléticos es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el radical heteroalquilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. Por ejemplo, heteroalquilo también incluye cadenas esqueléticas sustituidas con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-). Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, entre otros, éteres tales como metoxietanilo ($–CH_2CH_2OCH_3$), etoximetanilo ($–CH_2OCH_2CH_3$), (metoximetoxi)etanilo ($–CH_2CH_2$-OCH_2OCH_3), (metoximetoxi) metanilo ($–CH_2OCH_2OCH_3$), y (metoxietoxi)

metanilo ($–CH_2OCH_2CH_2OCH_3$), y similares; aminas tales como $–CH_2CH_2NHCH_3$, $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–CH_2NHCH_2CH_3$, $–CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$, y similares. Cada uno de los grupos heteroalquilo, heteroalquenilo, y heteroalquinilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción.

"Heteroarilo", o alternativamente, "heteroaromático", se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico (*por ejemplo,* bicíclico o tricíclico) de 5 a 18 eslabones (*por ejemplo,* que tiene 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 18 eslabones"). Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o más anillos. Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “5 a 18” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,* "5 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heteroarilo puede constar de 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, 8 átomos en el anillo, 9 átomos en el anillo, 10 átomos en el anillo, etc., y hasta 18 átomos en el anillo inclusive. En una modalidad, los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, *por ejemplo,* un grupo piridilo con dos puntos de unión es un

piridilideno.

Por ejemplo, un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el radical heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. El heteroarilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-), tales como los N-óxidos de piridinilo. El heteroarilo se une a la estructura molecular original a través de cualquier átomo del o los anillos.

"Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo arilo o heteroarilo, o en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo, en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo heteroarilo. Para los grupos heteroarilo policíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (*por ejemplo,* indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión a la estructura molecular original puede estar en el anillo que contiene un heteroátomo (*por ejemplo,* 2–indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (*por ejemplo,* 5-indolilo). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 eslabones que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 eslabones”). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 eslabones que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 8 eslabones”). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 eslabones que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 6 eslabones”). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 6 eslabones tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En

algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 6 eslabones tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 6 eslabones tiene 1 heteroátomo en el anillo de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-*1H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d] pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinil, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo, y tiofenilo (*es decir,* tienilo).

A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio,

tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, –Si(R^a)$_3$, –OR^a, –SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)$_2$, –-C(O)R^a, C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)$_2$, -C(O)N(R^a)$_2$, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, –N(R^a)C(O)N(R^a)$_2$, –N(R^a)C(NR^a)N(R^a)$_2$, -N(R^a)S(O)$_t$$R^a$ (donde t es 1 o 2), -S(O)$_t$OR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)$_t$N(R^a)$_2$ (donde t es 1 o 2), o –O–P(=O)(OR^a)$_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción.

Cada uno de "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterocarbociclilo" se refiere a cualquier resto monocíclico o policíclico radical no aromático de 3 a 18 eslabones que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un grupo heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que los sistemas anulares policíclicos pueden ser un sistema anular fusionado, puenteado o espiro. Los sistemas de anillos policíclicos de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o más anillos. Un grupo heterociclilo puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse "heterocicloalquenilo" si el heterociclilo contiene al menos un doble enlace, o "heterocicloalquinilo" si el heterociclilo contiene al menos un triple enlace. Siempre que aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como “5 a 18” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo,* "5 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heterociclilo puede constar de 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, 8 átomos en el anillo, 9 átomos en el anillo, 10 átomos en el anillo, etc., y hasta 18 átomos en el anillo inclusive. En una modalidad, los radicales bivalentes derivados de radicales heterociclilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, *por ejemplo,* un grupo piperidilo con dos puntos de unión es un piperidilideno.

Un resto heterociclilo que contiene N se refiere a un grupo no aromático en el que al menos uno de los átomos del anillo es un átomo de nitrógeno. El o los heteroátomos en el radical heterociclilo se pueden oxidar opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, pueden cuaternizarse opcionalmente. El heterociclilo

también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-), tales como los N-óxidos de piperidinilo. El heterociclilo se une a la estructura molecular original a través de cualquier átomo de cualquiera del o los anillos.

"Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo heterociclilo. En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 eslabones que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heterociclilo de 3 a 10 eslabones"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 8 eslabones que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heterociclilo de 5 a 8 eslabones"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 6 eslabones que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heterociclilo de 5 a 6 eslabones"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5 a 6 eslabones tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 6 eslabones tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 6 eslabones tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Los ejemplos de heterociclilos de 3 eslabones que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los ejemplos de heterociclilos de 4 eslabones que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azetidinilo, exetanilo y tietanilo. Los ejemplos de heterociclilos de 5 eslabones que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los ejemplos de

heterociclilos de 5 eslabones que contienen 2 heteroátomos incluyen, entre otros, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los ejemplos de heterociclilos de 5 eslabones que contienen 3 heteroátomos incluyen, entre otros, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 eslabones que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 eslabones que contienen 2 heteroátomos incluyen, entre otros, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo y triazinanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 7 eslabones que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 8 eslabones que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos incluyen, entre otros, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro–1,8-naftiridinilo, octahidropirrolo[3,2–b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H–benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7–tetrahidropirano[3,4–b]pirrolilo, 5,6–dihidro–4H–furo[3,2–b]pirrolilo, 6,7–dihidro–5H–furo[3,2–b]piranilo, 5,7–dihidro–4H–tieno[2,3–c]piranilo, 2,3–dihidro–1H–pirrolo[2,3–b]piridinilo, 2,3–dihidrofuro[2,3–b]piridinilo, 4,5,6,7–tetrahidro–1H–pirrolo[2,3–b]piridinilo, 4,5,6,7–tetrahidrofuro[3,2–c]piridinilo, 4,5,6,7–tetrahidrotieno[3,2–b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, los restos heterociclilos están opcionalmente sustituidos por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $–-C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $–O–P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción.

“Hidroxialquilo” significa un grupo de fórmula -R-$(OH)_z$, donde R es un alquilo como se define en la presente descripción y z es 1 o 2. En una modalidad, hidroxialquilo es -ROH. En una modalidad, hidroxialquilo incluye -CH_2OH. En una modalidad, el hidroxialquilo es -$R(OH)_2$.

Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, se escindirá del material de partida, promoviendo así la reacción en un sitio específico. Los ejemplos no limitantes adecuados de tales grupos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen átomos de halógeno, grupos mesiloxi, o-nitrobencensulfoniloxi, p-nitrobencensulfoniloxi, trifluorometiloxi y tosiloxi.

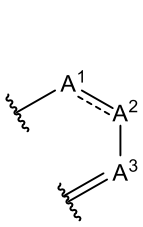
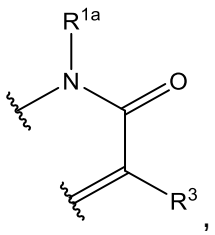
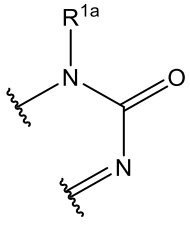
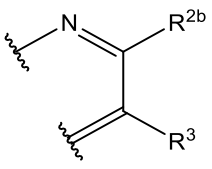
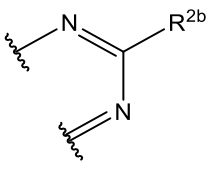
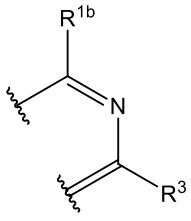
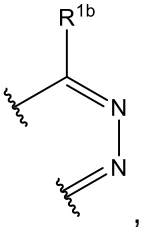
“Grupo protector” tiene el significado convencionalmente asociado con él en la síntesis orgánica, *por ejemplo,* un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de manera que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido y tal que el grupo se puede eliminar fácilmente una vez completada la reacción selectiva. Se describe una variedad de grupos protectores, por ejemplo, en TH Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, John Wiley & Sons, Nueva York (2006), incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad. Por ejemplo, una forma protegida con hidroxi es aquella en la que al menos uno de los grupos hidroxi presentes en un compuesto está protegido con un grupo protector de hidroxi. Asimismo, las aminas y otros grupos reactivos pueden protegerse de manera similar.

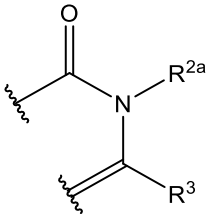
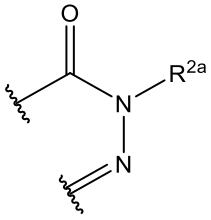
Como se usa en la presente descripción, los términos "sustituido" o "sustitución" significan que al menos un hidrógeno presente en un átomo de grupo (*por ejemplo*, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, *por ejemplo*, un sustituyente que tras la sustitución por hidrógeno da como resultado un compuesto estable, *por ejemplo*, un compuesto que no sufre transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" puede tener un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, pueden incluir uno o más grupos seleccionados individualmente e independientemente de acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido,

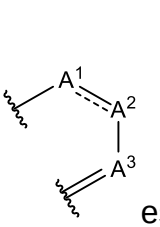
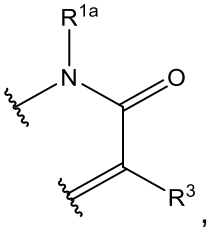
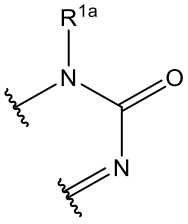
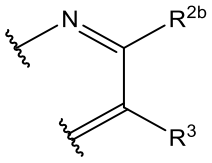
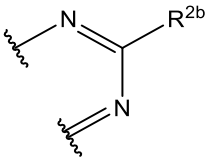
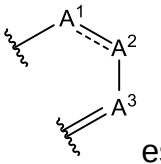
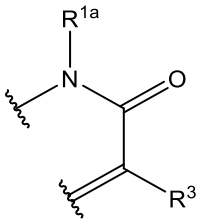
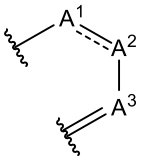
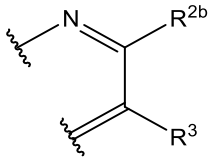
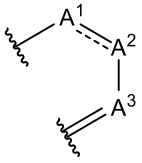
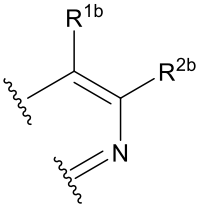
azida, carbonato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $–Si(R^a)_3$, $–OR^a$, $–SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$–N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), y $–O-P(=O)(OR^a)_2$, donde cada R^a independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más carbonos del anillo y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente.

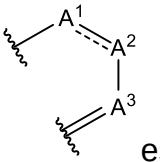
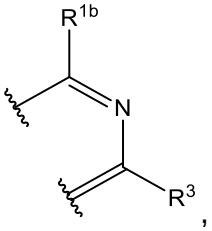
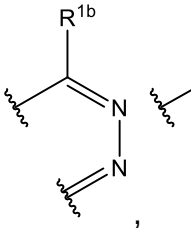
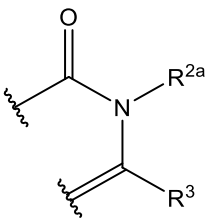
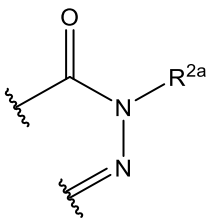
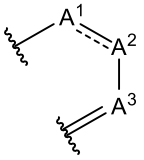
5.1 COMPUESTOS

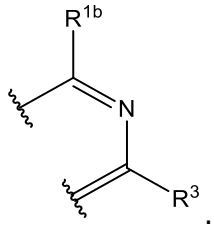
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se describe en la presente descripción, en donde A^1 es N o NR^{1a}. En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se describe en la presente descripción, en donde A^2 es CR^{2b} o $–C(=O)–$. En algunas modalidades, el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace simple, A^1 es NR^{1a}y A^2 es $–C(=O)–$. En algunas modalidades, el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace doble, A^1 es N y A^2 es CR^{2b}.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se describe en la presente descripción, en donde es,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se describe en la presente descripción, en donde  es,  ,  ,  o  . Por ejemplo, en algunas modalidades, el  es  . En algunas modalidades, el  es  . En algunas modalidades, el  es  .

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se describe en la presente descripción, en donde  es,  ,  ,  o  . En algunas modalidades, el 

es 

.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se describe en la presente descripción, en donde Y y el sistema de anillos fusionados que contiene A^1, A^2 y A^3 están unidos a W en una relación 1,2. En algunas modalidades, Y y el sistema de anillos fusionados que contiene A^1, A^2 y A^3 están unidos a W en una relación 1,3. En algunas modalidades, W es arilo C_{6-12}. En algunas modalidades, W es fenilo. En algunas modalidades, W es heteroarilo de 5-12 eslabones. En algunas modalidades, W es piridilo. En algunas modalidades, W está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^4. En algunas modalidades, W está sustituido con dos sustituyentes R^4. En algunas modalidades, W está sustituido con dos sustituyentes R^4. En algunas modalidades, R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o $–NR^{14}R^{15}$, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, del R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, y (O); Por ejemplo, en algunas modalidades, R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} del R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, y (O). En algunas modalidades, R^4 es independientemente hidrógeno.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib),

como se describe en la presente descripción, en donde el grupo –(C(R^6)(R^7)(sistema de anillos fusionados que contiene A^4, A^5, y A^6)), e Y están unidos a Z en una relación 1,2. En algunas modalidades, el grupo –(C(R^6)(R^7)(sistema de anillos fusionados que contiene A^4, A^5y A^6)) e Y están unidos a Z en una relación 1,3. En algunas modalidades, Z es arilo C_{6-12}. En algunas modalidades, Z es fenilo. En algunas modalidades, Z es heteroarilo de 5-12 eslabones. En algunas modalidades, Z es piridilo. En algunas modalidades, Z está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^5. En algunas modalidades, Z está sustituido con dos sustituyentes R^5. En algunas modalidades, Z está sustituido con dos sustituyentes R^5. En algunas modalidades, R^5 es independientemente hidrógeno, halo o CN. En algunas modalidades, R^5 es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es independientemente un grupo atractor de electrones. En algunas modalidades, R^5 es independientemente cloro. En algunas modalidades, R^5 es independientemente CN. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I) o (II), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde R^{1a} es independientemente R^9. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-6} o el cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con 1-6 sustituyentes seleccionado independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), –C(O)R^{12}, –C(O)OR^{12}, –OC(O)R^{12}, –OC(O)OR^{12}, –C(O)N$R^{10}R^{11}$, –N$R^{10}R^{11}$,–NR^{10}C(O)R^{12}, –NR^{10}C(O)OR^{12}, –NR^{10}C(O)N$R^{10}R^{11}$, –NR^{10}S(O)$_2R^{12}$, –S(O)$_pR^{12}$, y–S(O)$_2$N$R^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independiente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{1a}es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-4}, en donde el alquilo C_{1-3} o el cicloalquilo C_{3-4} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), –C(O)R^{12},–C(O)OR^{12}, –OC(O)R^{12}, –OC(O)OR^{12}, –C(O)N$R^{10}R^{11}$, –N$R^{10}R^{11}$, –NR^{10}C(O)R^{12},–NR^{10}C(O)OR^{12}, –NR^{10}C(O)N$R^{10}R^{11}$, –NR^{10}S(O)$_2R^{12}$, –S(O)$_pR^{12}$, y –S(O)$_2$N$R^{10}R^{11}$. Por ejemplo, en

algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, isopropilo, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo. En algunas modalidades, R^{1a} es $-CH_3$, $-CD_3$ o ciclopropilo. En algunas modalidades, R^{1a} es $–CH_3$ o $–CD_3$. En una modalidad, R^{1a} es ciclopropilo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2) o (IIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I) o (III), por ejemplo, un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIIa) o (IIIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde R^{2b} es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{2b} es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^{2b} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, heterocicloalcoxi C_{3-6}, halo, CN, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$; en donde R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones. En algunas modalidades, R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, cicloalcoxi C_{3-4}, heterocicloalcoxi C_{3-4}, halo, CN, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$; en donde R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo de 3-4 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4-6 eslabones. En algunas modalidades, R^{10} es H. En algunas modalidades, R^{11} es haloalquilo C_{1-3}, tal como cloroetilo o fluoroetilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{2b} es hidrógeno, $–CH_3$, $–CD_3$, $–CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, ciclopropilo, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, ciclopropoxi, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, R^{2b} es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^{2b} es independientemente un grupo atractor de electrones. Un grupo atractor de electrones puede incluir, por ejemplo, un halo, ciano, un grupo nitro, un grupo carbonilo, un ácido carboxílico, un éster carboxílico, una amida, un grupo

sulfonilo, un éster sulfonilo o un grupo sulfonilamida. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{2b} es independientemente un grupo atractor de electrones seleccionado de halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^{2b} es cloro, CN, –C(O)H, $–C(O)CH_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(H)CH_3$,$–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2N(H)CH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2) o (IIIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o es un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3) o (IIIb-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde A^1 es CR^{1b} o –C(=O)–. En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde A^2es N o NR^{2a}. En algunas modalidades, el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace doble, A^1 es CR^{1b}y A^2 es N. En algunas modalidades, el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace simple, A^1 es –C(=O)–, y A^2 es NR^{2a}. En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un compuesto con la fórmula (IV), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (IV-2), (IVa-2) o (IVb-2), o un forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (V), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI), (VIa), (VIb), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IVa), o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V) o (VI), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde R^{1b} es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o –

$S(O)_2NR^{10}R^{11}$. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{1b} es R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)R^9$o $–C(O)OR^9$. En algunas modalidades, R^{1b} es R^9, $–OR^9$, halo o CN. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, halo o CN, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6}, o cicloalcoxi C_{3-6}, están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionado independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independiente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{1b} es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alcoxi C_{1-3}, cicloalcoxi C_{3-4}, halo o CN, en donde el alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alcoxi C_{1-3} o cicloalcoxi C_{3-4} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$ y $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{1b} es hidrógeno, $–CH_3$, $–CD_3$, $–CF_3$, $–CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, 2,3-dihidroxipropilo, ciclopropilo, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–OCF_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi o ciclopropoxi. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), tal como un compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

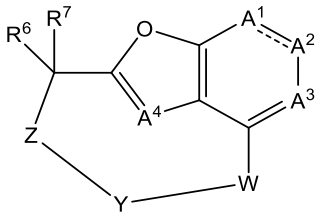
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia) o (Ib),o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde R^{2a} es independientemente R^9. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-6} o el cicloalquilo C_{3-6}

están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionado independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$,$–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y$–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-4}, en donde el alquilo C_{1-3} o el cicloalquilo C_{3-4} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$,$–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y$–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno, $–CH_3$, $–CD_3$, $– CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo.

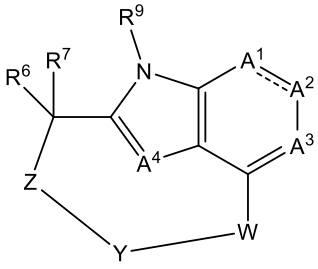
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (VI), (VIa) o (VIb), como se describe en la presente descripción, en donde A^3 es CR^3. En algunas modalidades, R^3 es independientemente R^9, $–OR^9$, halo o CN. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (VI), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (VIa) o (VIb), en donde A^3 es N. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o es un compuesto con la fórmula (VIa) o (VIb), o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3),

(IIIa-3), (IIIb -3), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

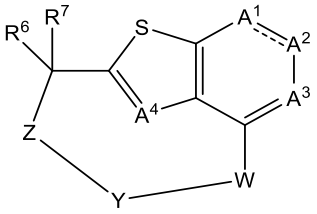
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde A^4 es CR^8. En algunas modalidades, A^4 es N. En algunas modalidades, A^4 es N, y no más de uno de A^5 y A^6 es N. En algunas modalidades, A^5 es CR^8. En algunas modalidades, A^5 es N. En algunas modalidades, A^5 es N, y no más de uno de A^4 y A^6 es N. En algunas modalidades, A^6 es CR^8. En algunas modalidades, A^6 es N. En algunas modalidades, A^6 es N, y no más de uno de A^4 y A^5 es N. En algunas modalidades, A^4 es A^5 y A^6 son cada uno independientemente CR^8. En algunas modalidades, R^8 es independientemente R^9, $–OR^9$, halo o CN. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno. En algunas modalidades, A^5 y A^6 juntos son O, NR^9 o S. Por ejemplo, como ejemplo representativo de A^5 y A^6 juntos reemplazados por O, NR^9 o S en un compuesto con la fórmula (I), se muestra a continuación como un compuesto con la fórmula (I-A1), fórmula (I-A2) y fórmula (I-A3), respectivamente:



fórmula (I-A1)



fórmula (I-A2)

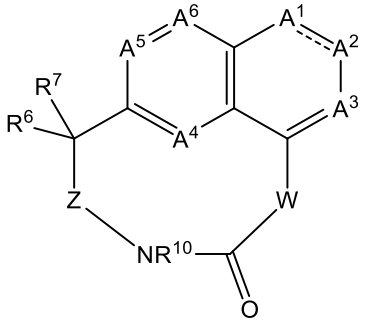


fórmula (I-A3)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

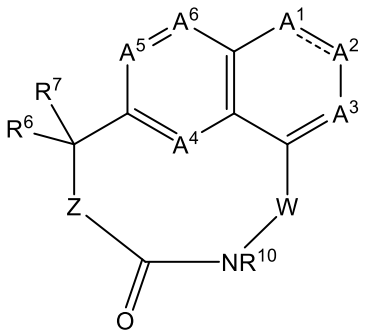
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V) o (VI) tal como la fórmula (Va), (Vb), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde Y es un enlace o es un enlazador que tiene una longitud de hasta 5 átomos, hasta 4 átomos, hasta 3 átomos o hasta 2 átomos. En algunas modalidades, Y es un enlace. En algunas modalidades, Y es un enlazador

que tiene una longitud de 5 átomos. En algunas modalidades, Y es un enlazador que tiene una longitud de 4 átomos. En algunas modalidades, Y es un enlazador que tiene una longitud de 3 átomos. En algunas modalidades, Y es un enlazador que tiene una longitud de 2 átomos. En algunas modalidades, Y es un enlazador que tiene una longitud de 1 átomos. En algunas modalidades, Y es un alquileno C_{1-6}, en donde uno o más $–CH_2–$ se sustituyen opcionalmente de forma independiente con –O–, –C(O)–, $–N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)–$, $–C(O)N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)N(R^{11})–$, $–S(O)_p–$, $–N(R^{10})S(O)_2–$, $–S(O)_2N(R^{10})–$, o $–N(R^{10})S(O)_2N(R^{11})–$. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. En algunas modalidades, Y está en la dirección de Z-Y-W (en donde Z se refiere a Z o al anillo que contiene Z y W se refiere a W o al anillo que contiene W según corresponda en la fórmula (I), (II), (III), o (IV) y subfórmulas de estos). Por ejemplo, como ejemplo representativo de Y escrito en la dirección de Z-Y-W en un compuesto con la fórmula (I), en donde Y es $–N(R^{10})C(O)–$ se muestra a continuación como un compuesto con la fórmula (I-A4):



fórmula (I-A4);

mientras que Y es $–C(O)N(R^{10})–$ se muestra a continuación como un compuesto con la fórmula (I-A5):



fórmula (I-A5).

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1),

(IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, o es un compuesto con la fórmula (III-3), (V-1), o (VI-1), tal como la fórmula (IIIa-3), (IIIb-3), (Va-1), (Vb-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_p(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$; en donde: R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones; cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3; cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3; en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades, m es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, m es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, cada m es independientemente un número entero de 0 o 1; y cada n es independientemente un número entero de 1, 2 o 3; en donde la suma de m y n es 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, cada m es independientemente un número entero de 0; y cada n es independientemente un número entero de 1, 2 o 3; en donde la suma de m y n es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada m es independientemente un número entero de 0; y cada n es independientemente un número entero de 1 o 2; en donde la suma de m y n es 1 o 2. En algunas modalidades, cada m es independientemente un número entero de 1, 2 o 3; y cada n es independientemente un número entero de 0 o 1; en donde la suma de m y n es 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, cada m es independientemente un número entero de 1, 2 o 3; y cada n es independientemente un entero de 0; en donde la suma de m y n es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada m es independientemente un número entero de 1 o 2; y cada n es independientemente

un entero de 0; en donde la suma de m y n es 1 o 2. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1, 2 o 3. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 2 o 3. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1 o 2.

En algunas modalidades, Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$,$–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y es $-(CR^{16}R^{17})_q-$. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y es $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y es $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y es o $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$. En algunas modalidades, m es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, m es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1, 2 o 3. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 2 o 3. En algunas modalidades, q es independientemente un número entero de 1 o 2. En algunas modalidades, Y es R^{16} y R^{17}, en cada aparición, cada uno es independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-5 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, hidroxialcoxi C_{1-3}, heteroalcoxi C_{1-3} o heterocicloalcoxi de 3-5 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-5 eslabones. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, cloro, hidroxi, CN, NO_2, metilo, etilo, isopropilo, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $– CH_2OH$, $–(CH_2)_2OH$, $–(CH_2)_2OCH_3$, ciclopropilo, 3-oxetanilo, metoxi, etoxi, isopropoxi,

ciclopropoxi, $–OCF_3$, $–OCH_2CF_3$, $–O(CH_2)_2OH$, $–O(CH_2)_2OCH_3$, o 3-oxetanilalcoxi, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), ciclopropilo o heterocicloalquilo de 3-5 eslabones. En algunas modalidades, cada uno de R^{16} y R^{17} es hidrógeno. En algunas modalidades, Y es $–(CH_2)O–$, $–O(CH_2)–$, $–(CH_2)_2O–$, $–O(CH_2)_2–$, o $–(CH_2)_2–$. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y es $–(CH_2)O–$. En algunas modalidades, Y es $–O(CH_2)–$. En algunas modalidades, Y es $–(CH_2)_2O–$. En algunas modalidades, Y es $–O(CH_2)_2–$. En algunas modalidades, Y es $–(CH_2)_2–$. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2) o (IIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2) o (IIIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3) o (IIIb-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), tal como un compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A} o S. En algunas modalidades, al menos uno de W^1, W^2, W^3 y W^4 es N. En algunas modalidades, W^1, W^2 y W^3 son cada uno independientemente CR^4, y W^4 es N. En algunas modalidades, W^1, W^2 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^3 es N. En algunas

modalidades, W^1, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^2 es N. En algunas modalidades, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^1 es N. En algunas modalidades, W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4. En algunas modalidades, W^2 y W^3 son cada uno independientemente CR^4, y W^1 y W^4 son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, W^1 y W^2 son cada uno independientemente CR^4, y W^3 y W^4 son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, W^1 y W^4 son cada uno independientemente CR^4, y W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A} o S. En algunas modalidades, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4, y W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A} o S. En algunas modalidades, W^1 es CR^4, W^4 es N, y W^2 y W^3 juntos son O, NR^{4A} o S. En algunas modalidades, W^3 es CR^4, W^4 es N y W^1 y W^2 juntos son O, NR^{4A} o S.

En algunas modalidades, R^4, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o $–NR^{14}R^{15}$, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialcoxi C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, del R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, y (O); Por ejemplo, en algunas modalidades, R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6}, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} del R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, y (O). En algunas modalidades, R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, alcoxi C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es independientemente hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{4A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en

donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O). Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{4A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo, o heteroarilo de 5-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo, o heteroarilo de 5-6 eslabones del R^{4A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3} y (O). En algunas modalidades, R^{4A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones. En algunas modalidades, R^{4A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3} o ciclopropilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A} o S. En algunas modalidades, al menos uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 es N. En algunas modalidades, Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno independientemente CR^5, y Z^4 es N. En algunas modalidades, Z^1, Z^2 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^3 es N. En algunas modalidades, Z^1, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^2 es N. En algunas modalidades, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^1 es N. En algunas modalidades, Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5. En algunas modalidades, Z^2 y Z^3 son cada uno independientemente CR^5, y Z^1 y Z^4 son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5, y Z^1 y Z^2

son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, Z^1 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5, y Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A} o S. En algunas modalidades, Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente CR^5, y Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A} o S. En algunas modalidades, Z^1 es N, Z^2 y Z^3 juntos son O, NR^{5A} o S y Z^4 es CR^5. En algunas modalidades, Z^1 es N, Z^2 es CR^5, y Z^3 y Z^4 juntos son O, NR^{5A}o S. En algunas modalidades, R^5, en cada aparición, es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$,$–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^5, en cada aparición, es independientemente halo de hidrógeno, CN, NO_2, –C(O)(alquilo C_{1-6}), –C(O)OH,–C(O)O(alquilo C_{1-6}), $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_p$(alquilo C_{1-6}), o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^5, en cada aparición, es independientemente halo, CN, NO_2, $–C(O)CH_3$, –C(O)OH,$–C(O)OCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^5 es independientemente hidrógeno, halo o CN. En algunas modalidades, R^5 es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es independientemente un grupo atractor de electrones. En algunas modalidades, R^5 es independientemente cloro. En algunas modalidades, R^5 es independientemente CN.

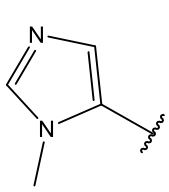
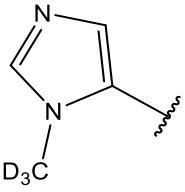
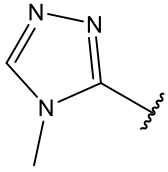
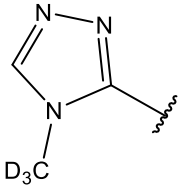
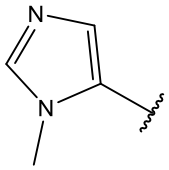
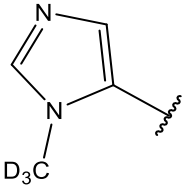
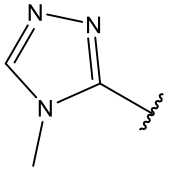
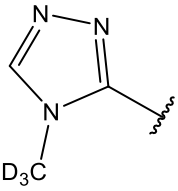
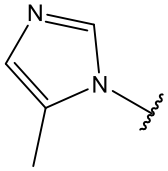
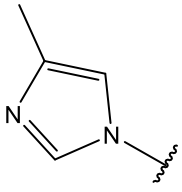
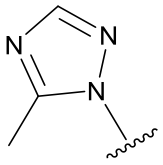
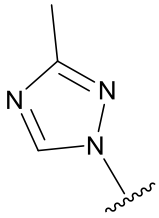
En algunas modalidades, R^{5A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6} y (O). Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{5A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo, o heteroarilo de 5-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo, o heteroarilo de 5-6 eslabones del R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3},

cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3} y (O). En algunas modalidades, R^{5A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones. En algunas modalidades, R^{5A} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3} o ciclopropilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$ o $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, o $–NR^{10}C(O)R^9$. En algunas modalidades, R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}OR^9$. En algunas modalidades, R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, o$–NR^{10}R^{11}$. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con CN. En algunas modalidades, cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^{10}y R^{11} juntos son un grupo divalente, tal como $–(CH_2)_x–$, en donde x = 2-5, $–CH_2CH_2OCH_2CH_2–$, o $–CH_2CH_2NR^{18}CH_2CH_2–$, en donde R^{18} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o heteroarilo de 5-12 eslabones. En algunas modalidades, R^6 es hidroxi, $–OCH_3$, CN, hidrógeno, $–CH_3$, $–CH_2CN$, $–NH_2$, $–NHCH_3$ o $–NH(OCH_3)$. En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno, $–CH_3$, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, o $–NH(OCH_3)$. En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$, o $–NHCH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-NH(CH_2CH_2)Cl$, $-NH(CH_2CH_2)F$ o morfolino unido a N. En algunas modalidades, R^6 es hidroxi. En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno. En

algunas modalidades, R^6 es NH_2. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2) o (IIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2) o (IIIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o es un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3) o (IIIb-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), tal como un compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde R^7 es un heteroarilo de 5-12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$,$–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$,$–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^7 es un imidazolilo, un triazolilo, un tetrazolilo, un oxazolilo, un tiazolilo, un oxadiazolilo, un tiadiazolilo, un piridilo o un pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, p es independientemente 0. En algunas modalidades, p es independientemente un número entero de 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^7 es imidazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$,$–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^7 es un imidazolilo unido a *C* o un triazolilo

unido a *C*, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o$–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^7 es un imidazolilo unido a *N* o un triazolilo unido a *N*, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO_2, R^9,$–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o$–S(O)_2NR^{10}R^{11}$. En algunas modalidades, R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo o un triazolilo sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^7 es un imidazolilo sustituido con *C*-metilo o un triazolilo sustituido con *C*-metilo. En algunas modalidades, R^7 es un imidazolilo sustituido con *N*-metilo o un triazolilo sustituido con *N*-metilo. En algunas modalidades, R^7 es,  ,  ,  o  . En algunas modalidades, R^7 es  o  . En algunas modalidades, R^7 es  o  . En algunas modalidades, R^7 es  o  . En algunas modalidades, R^7 es  o  . En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), tal como un compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2) o (IIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), tal como

un compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2) o (IIIb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3) o (IIIb-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), tal como un compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb -2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción es un compuesto con la fórmula (I), tal como un compuesto con la fórmula (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (I), tal como un compuesto con la fórmula (Ia) o (Ib), es exclusiva de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye una solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (I), tal como un compuesto con la fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente.

En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un compuesto con la fórmula (II), (IIa), o (IIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, tal como un compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), o (IIb-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (II), (IIa) o (IIb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), tal como el compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2) o (IIb-2), es exclusivo de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (II), (IIa) o (IIb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (II-1) o (II-2), tal como el compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), o (IIb-2), respectivamente.

En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una forma

aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un compuesto con la fórmula (III), (IIIa), o (IIIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, tal como un compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2) o (IIIb -2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3) o (IIIb-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (III), (IIIa) o (IIIb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), tal como el compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), o (IIIb-2) o la fórmula (III-3), (IIIa-3), o (IIIb-3), es exclusivo de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (III), (IIIa) o (IIIb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (III-1) o (III-2), tal como el compuesto con la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), o (IIIb-2), respectivamente, o de la fórmula (III-3), (IIIa-3), o (IIIb-3). En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un compuesto con la fórmula (IV), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, tal como un compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (IV), (IVa), o (IVb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), tal como el compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), es exclusivo de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (IV), (IVa), o (IVb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (IV-1) o (IV-2), tal como el compuesto con la fórmula (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), respectivamente.

En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un compuesto con la fórmula (V), (Va), o (Vb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico

de este, respectivamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (V-1), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, tal como un compuesto con la fórmula (Va-1) o (Vb-1), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (V), (Va), o (Vb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (V-1), tal como el compuesto con la fórmula (Va-1) o (Vb-1), es exclusivo de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (V), (Va), o (Vb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (V-1), tal como el compuesto con la fórmula (Va-1) o (Vb-1).

En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un compuesto con la fórmula (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (VI-1), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, tal como un compuesto con la fórmula (VIa-1) o (VIb-1), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, respectivamente. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (VI), (VIa), o (VIb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (VI-1), tal como el compuesto con la fórmula (VIa-1) o (VIb-1), es exclusivo de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (VI), (VIa), o (VIb), por ejemplo el compuesto con la fórmula (VI-1), tal como el compuesto con la fórmula (VIa-1) o (VIb-1).

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$ o $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$;

R^{1a} es independientemente R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{2b} y R^5, en cada aparición, son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, –

$NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^7 es un heteroarilo de 5-12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo o heteroarilo de 5-9 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo o heteroarilo de 5-9 eslabones está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo de 5-9 eslabones, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo de 5-9 eslabones de los R^{10} y R^{11} están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquiloC_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-4},

haloalcoxi C_{1-4}, (O),–$C(O)R^{13}$, –$C(O)OR^{13}$, –$OC(O)R^{13}$, –$OC(O)OR^{13}$, –$C(O)NR^{14}R^{15}$, –$NR^{14}R^{15}$, –$NR^{14}C(O)R^{13}$,–$NR^{14}C(O)OR^{13}$, –$NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$, –$NR^{14}S(O)_2R^{13}$, –$S(O)_pR^{13}$, –$S(O)_2NR^{14}R^{15}$ y–$NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$;

R^{12}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo o heteroarilo de 5-9 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, fenilo o heteroarilo de 5-9 eslabones, del R^{12} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, (O), –$C(O)R^{13}$, –$C(O)OR^{13}$, –$OC(O)R^{13}$, –$OC(O)OR^{13}$, –$C(O)NR^{10}R^{11}$, –$NR^{10}R^{11}$, –$NR^{10}C(O)R^{13}$, –$NR^{10}C(O)OR^{13}$, –$NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, –$NR^{10}S(O)_2R^{13}$, –$S(O)_pR^{13}$, –$S(O)_2NR^{10}R^{11}$; y –$NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{13}, en cada ocurrencia, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

R^{14} y R^{15}, en cada ocurrencia, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o alcoxi C_{1-4}, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, hidroxialcoxi C_{1-4}, heteroalcoxi C_{1-4}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo C_{3-5}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Y es $–(CH_2)_q–$ o $–(CH_2)_mO(CH_2)_n–$;

R^{1a} es independientemente R^9;

R^{2b} es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

R^5 es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}OR^9$;

R^7 es un heteroarilo de 5-12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones están opcionalmente sustituidos de forma independiente con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, (O) y $-NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o alcoxi C_{1-3}, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o alcoxi C_{1-3}, de los R^{10} y R^{11} están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, (O) y $–NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5},

heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o alcoxi C_{1-3}, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4o 5;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico, en donde:

Y es $–(CH_2)_q–$ o $–(CH_2)_mO(CH_2)_n–$;

R^{1a} es independientemente R^9;

R^{2b} es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

R^5 es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^6 es R^9, $–OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}OR^9$;

R^7 es un heteroarilo de 5-12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, heteroalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones están opcionalmente sustituidos de forma independiente con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, (O) y $-NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o alcoxi C_{1-3}, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-}

$_5$, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o alcoxi C_{1-3}, de los R^{10} y R^{11} están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, (O) y $–NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o alcoxi C_{1-3}, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4o 5;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Y es $–(CH_2)_q–$ o $–(CH_2)_mO(CH_2)_n–$;

R^{1a} es independientemente R^9;

R^{2b} es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

R^5 es independientemente R^9, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^6 es R^9, $–OR^9$, o $–NR^{10}R^{11}$;

R^7 es un heteroarilo de 5-9 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, heteroalquilo

C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o junto con el N al que está unido cada uno se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, de los R^{10} y R^{11} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, CN, alquilo C_{1-3}, heteroalquilo C_{1-3} o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Y es $–(CH_2)_q–$ o $–(CH_2)_mO(CH_2)_n–$;

R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, isopropilo, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo;

R^{2b} es (a) hidrógeno, $–CH_3$, $–CD_3$, $–CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, ciclopropilo, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, ciclopropoxi, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $–C(O)NH_2$; o R^{2b} es (b) $-NH_2$;

R^5 es hidrógeno, halo, CN, NO_2, $–C(O)CH_3$, $–S(O)CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2NHCH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$;

R^6 es hidrógeno, $–CH_3$, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, o $–NH(OCH_3)$; o R^6 es $-NH(CH_2CH_2)Cl$, $-NH(CH_2CH_2)F$, o morfolino enlazado con N.

R^7 es un imidazolilo, un triazolilo, un tetrazolilo, un oxazolilo, un tiazolilo, un oxadiazolilo, un tiadiazolilo, un piridilo o un pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CD_3$, $- CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, ciclopropilo, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, ciclopropoxi, cloro y CN;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1 o 2;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1 o 2;

en donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Y es $–(CH_2)_2–$, $–O(CH_2)–$, $–O(CH_2)_2–$, $–(CH_2)O–$, o $–(CH_2)_2O–$;

R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo;

R^{2b} es (a) $–OCH_3$, $–OCD_3$, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $–C(O)NH_2$; o R^{2b} es (b) $-NH_2$;

R^5 es hidrógeno, cloro, bromo o CN;

R^6 es hidrógeno, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$ o $–NHCH_3$; y

R^7 es un imidazolilo, un triazolilo, un tetrazolilo, un oxazolilo, un tiazolilo, un oxadiazolilo, un tiadiazolilo, un piridilo o un pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CD_3$, $- CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, ciclopropilo, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, ciclopropoxi, cloro y CN.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Y es $–(CH_2)_2–$, $–O(CH_2)–$, $–O(CH_2)_2–$, $–(CH_2)O–$, o $–(CH_2)_2O–$;

R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo;

R^{2b} es (a) $–OCH_3$, $–OCD_3$, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $–C(O)NH_2$; o R^{2b} es (b) $-NH_2$;

R^5 es hidrógeno, cloro, bromo o CN;

R^6 es hidrógeno, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$ o $–NHCH_3$; y

R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo o un triazolilo sustituido con metilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

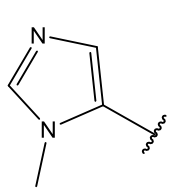
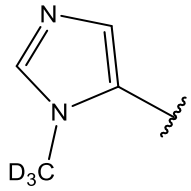
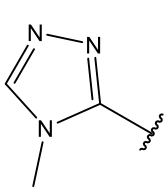
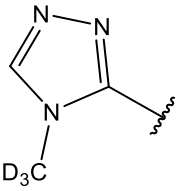
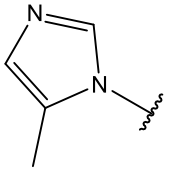
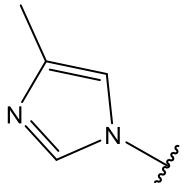
Y es $–(CH_2)_2–$, $–O(CH_2)–$, $–O(CH_2)_2–$, $–(CH_2)O–$, o $–(CH_2)_2O–$;

R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo;

R^{2b} es (a) $–OCH_3$, $–OCD_3$, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $–C(O)NH_2$; o R^{2b} es (b) $-NH_2$;

R^5 es hidrógeno, cloro, bromo o CN;

R^6 es hidrógeno, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$ o $–NHCH_3$; y

R^7 es,  ,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1) o fórmula (III-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, en donde:

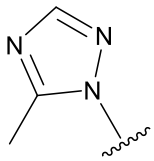
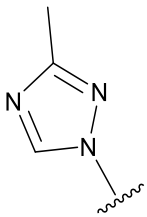
Y es $–(CH_2)_2–$, $–O(CH_2)–$, $–O(CH_2)_2–$, $–(CH_2)O–$, o $–(CH_2)_2O–$;

R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo;

R^{2b} es (a) $–OCH_3$, $–OCD_3$, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $–C(O)NH_2$; o R^{2b} es (b) $-NH_2$;

R^5 es hidrógeno, cloro, bromo o CN;

R^6 es hidrógeno, hidroxi, $–OCH_3$, $–OCD_3$, $–NH_2$ o $–NHCH_3$; y

R^7 es  o  .

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), tal como un compuesto con la fórmula (II-1a) o fórmula (II-1b), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-2), tal como un compuesto con la fórmula (II-2a) o fórmula (II-2b), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1), tal como un compuesto con la fórmula (III-1a) o fórmula (III-1b), o una forma aceptable desde

un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-2), tal como un compuesto con la fórmula (III-2a) o fórmula (III-2b), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-3), tal como un compuesto con la fórmula (III-3a) o fórmula (III-3b), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1), o fórmula (III-2), por ejemplo el compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), o la fórmula (III-3), (IIIa-3), o (IIIb-3), es exclusivo de una forma de sal (es decir, no es una sal), e incluye un solvato, isómero e isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico (es decir, derivado isotópicamente marcado) del compuesto con la fórmula (II-1), fórmula (II-2), fórmula (III-1), o fórmula (III-2), por ejemplo el compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), respectivamente, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), o (IIIb-3).

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto tiene un PM no mayor de 1,000 g/mol. En algunas modalidades, el compuesto tiene un PM de no más de 900 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 600 g/mol, o no más de 500 g/mol. En algunas modalidades, el compuesto tiene un PM de no más de 600 g/mol. En algunas modalidades, el compuesto tiene un PM de no más de 500 g/mol. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula

(III-3), (V), (V-1), (VI) o (VI-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o una mezcla de diasterómeros o una mezcla de estereisómeros. En algunas modalidades, el compuesto es un solo enantiómero o un solo diastereómero. En algunas modalidades, el compuesto es un solo enantiómero. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), tal como un compuesto con la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R). En algunas modalidades, el compuesto tiene un exceso enantiomérico superior al 10 % del enantiómero (R). En algunas modalidades, el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 35 % o más, 40 % o más, 45 % o más, 50 % o más, 55 % o más, 60 % o más, 65 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más, 99 % o más, del enantiómero (R). En algunas modalidades, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 %, del enantiómero (R). En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S). En algunas modalidades, el compuesto tiene un exceso enantiomérico superior al 10 % del enantiómero (S). En algunas modalidades, el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 35 % o más, 40 % o más, 45 % o más, 50 % o más, 55 % o más, 60 % o más, 65 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más, 99 % o más, del enantiómero (S). En algunas modalidades, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 %, del enantiómero (S).

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o

(IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato y se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un solo enantiómero. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 4, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 58, 66, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 89, 90 o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 89, 90, o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 3, 4, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 58, 66, 69, o 70, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el

compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 65, 69, 76, 77, 79, 80, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 y 110, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 6, 7, 8, 76, 77, 79 u 80, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 3, 4, 14, 15, 18, 19, 20, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 47, 51, 55, 56, 57, 69, 79, o 80, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 5, 9, 10, 12, 16, 21, 24, 40, 43, 48, 49, 52, 53, 58, 59, 60, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 89, 90, y 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 9, 78, 89, 90, 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 21, 48, 58, 66, 70, 78, 89, 90, 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 4, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 46, 47,

48, 55, 56, 57, 58, 66, 86, o 89, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 3, 4, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 46, 47, 48, 55, 56, 57, 58, 66, 69, 70, 76, 77, 86, o 89, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 49, 50, y 51, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 34, 35, 39, o 51, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 34, 35, 39, o 51, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 49, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 71, 72, 73, 78, 81, 83, 84, 85, 87, 88, 93, 94, 95, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119 y 120, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) o compuesto 6, 14, 18, 25, 28, 29, 36, 55, o 78, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) o compuesto 3, 6, 14, 18, 25, 28, 29, 36, 55, o 78, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 4, 7, 8, 9, 16, 19, 20, 21, 27, 30, 34, 35, 37, 39, 46, 47, 48, 51, 56, 57, 58, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75, 82, 86, 89, y 92, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 4, 7, 8,

9, 15, 19, 20, 21, 27, 30, 34, 35, 37, 39, 46, 48, 51, 56, 57, 58, 66, 70, 86, o 89, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 4, 8, 9, 19, 20, 21, 27, 30, 34, 35, 37, 39, 46, 47, 48, 51, 56, 57, 58, 66, 69, 70, 86, o 89, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 3, 4, 12, 13, 14, 15, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 59, 64, 65, 76, 77, 80, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 4, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 46, 47, 48, 51, 76, 77, o 80, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 3, 4, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 46, 47, 48, 51, 71, 77, o 80, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 5, 6, 7, 8, 9, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 36, 37, 38, 39, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 78, 85, 86, 88, 89, 90, y 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 6, 7, 8, 9, 18, 19, 20, 21, 36, 37, 39, 55, 56, 57, 58, 66, 70, 78, 86, 89, 90, o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 6, 7, 8, 9, 18, 19, 20, 21, 36, 37, 39, 55, 56, 57, 58, 66, 69, 70, 78, 86, 89, 90, o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero

(R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 93, 98, 103, 108, 113, 118, 123, 128, y 133, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 4, 6, 7, 8, o 9, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 3, 4, 6, 7, 8, o 9, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 92, 96, 101, 106, 111, 116, 121, 126, y 131, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 14, 15, 18, 19, 20, o 21, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 14, 15, 18, 19, 20, o 21, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 97, 102, 107, 112, 117, 122, 127, y 132, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, o 39, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, o 39, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95,

100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 46, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 58, 66, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 89, 90, o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 46, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 58, 66, 69, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 89, 90, o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 63, 64, 65, 94, 99, 104, 109, 114, 119, 124, 129, y 134, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un inhibidor de la farnesiltransferasa. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción tiene un CI_{50} para la inhibición de la farnesiltransferasa de 300 nM o menos, por ejemplo, 250 nM o menos, 200 nM o menos, 150 nM o menos, 125 nM o menos, 100 nM o menos, 90 nM o menos, 80 nM o menos, 70 nM o menos, 60 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 25 nM o menos, 20 nM o menos, 15 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, o 1 nM o menos. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción es un inhibidor selectivo de la farnesiltransferasa. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción inhibe selectivamente la farnesiltransferasa con mayor potencia (menor valor CI_{50}) en relación con el nivel de inhibición de la geranilgeranil transferasa tipo 1. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción tiene un CI_{50} para la inhibición de la geranilgeranil transferasa tipo 1 de 100 nM o más, por ejemplo, 300 nM o más, 500 nM o más, 750 nM o más, o 1,000 nM o más. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto descrito en el presente descripción inhibe selectivamente la farnesiltransferasa en relación con la geranilgeranil transferasa de tipo 1, en donde dicho compuesto tiene una relación CI_{50} de CI_{50} (farnesiltransferasa) a CI_{50}

(geranilgeranil transferasa de tipo 1) de al menos 1:5, por ejemplo, una relación CI_{50} de 1:10, 1:25: 1:50, 1:100, 1:300, 1:500, 1:750, o 1:1000, o más.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62, 65, 66, 69, 70, 72, 78, 82, 83, 86, 88, 89, y 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 6, 7, 8, 9, 66, o 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 3, 4, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 58, 66, 69, 78, 86, o 89, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 4, 6, 7, 8, 9, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 27, 28, 36, 37, 39, 46, 55, 56, 57, y 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 6, 7, 8, o 9, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 4, 18, 19, 20, 21, 27, 28, 36, 37, 39, 46, 55, 56, 57, o 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 4, 6, 7, 8, 18, 27, 34, 37, 46, 47, 48, 55, 57, y 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 6, 7, u 8, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 4, 18, 27, 34, 37, 46, 47, 48, 55, 57, o 58, o una forma aceptable desde un

punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de los compuestos 4, 6, 7, 8, 18, 27, 37, 46, 55, 57, y 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (R) del compuesto 6, 7, u 8, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un enantiómero (S) del compuesto 4, 18, 27, 37, 46, 55, 57, o 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, en donde el compuesto es un racemato o un solo enantiómero de este, tal como el enantiómero (R) o el enantiómero (S) de este, y se selecciona de:

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**001**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**002**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**003**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**004**);

3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**005**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**006**);

3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**007**);

3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**008**);

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**009**);

2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-

dibencenaciclohexafan-3-ol (**010**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**011**);

4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**012**);

4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**013**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**014**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**015**);

3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**016**);

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**017**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**018**);

3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**019**);

3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**020**);

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**021**);

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**022**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**023**);

4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-3-ol (**024**);

4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**025**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**026**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-

2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**027**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**028**);

4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**029**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**030**);

4^4-cloro-3-hidroxi-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**031**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**032**);

4^4-cloro-3-(metoxi-d_3)-21-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-21,22-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**033**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**034**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**035**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**036**);

3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**037**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**038**);

3-amino-21-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**039**);

2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**040**);

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**041**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**042**);

4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**043**);

4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-

quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**044**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**045**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**046**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**047**);

3-amino-4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-carbonitrilo (**048**);

4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**049**);

4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-(metilamino)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**051**);

3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**051**);

4^4-bromo-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**052**);

3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**053**);

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**054**)**;**

3-hidroxi-21-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**055**)**;**

3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**056**)**;**

3-amino-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**057**)**;**

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**058**)**;**

4^6-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafan-3-ol (**059**)**;**

3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafano-4^6-carbonitrilo (**060**)**;**

3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-

2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafano-4^6-carbonitrilo (**061**);

3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafano-4^6-carbonitrilo (**062**);

3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**063**);

4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**064**);

4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**065**);

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-morfolino-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**066**);

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(piperazin-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**067**);

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-ilamino)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**068**);

3-amino-2^1-(2,3-dihidroxipropil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**069**);

3-amino-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**070**);

4^4-bromo-2^2-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**071**);

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**072**);

4^4-ciano-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-carboxamida (**073**);

4^4-bromo-2^2-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina (**074**);

4^4-bromo-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-iloxi)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina (**075**);

4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**076**); y

4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**077**);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

(R)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-006**);

(R)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-007**);

(R)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-008**);

(R)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*R*)-009**); y

(R)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*R*)-077**);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

(S)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-003**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-004**);

(S)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-014**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-015**);

(S)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-018**);

(S)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-019**);

(S)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-020**);

(S)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-021**);

(S)-4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**(*S*)-025**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**(*S*)-027**);

(S)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-

oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-028**);

(S)-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-029**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-030**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-034**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-035**);

(S)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-036**);

(S)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-037**);

(S)-3-amino-21-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-039**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-046**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-047**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-carbonitrilo (**(*S*)-048**);

(S)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-051**);

(S)-3-hidroxi-21-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-051);**

(S)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-056);**

(S)-3-amino-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-057);**

(S)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-058);**

(S)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-morfolino-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-066**);

(S)-3-amino-2^1-(2,3-dihidroxipropil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-

dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-069**); y

(*S*)-3-amino-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-070**);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

(*R*)-3-hidroxi-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*R*)-078**);

(*S*)-3-hidroxi-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-078**);

(*R*)-4^4-cloro-21-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*R*)-079**);

(*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-079**);

(*R*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*R*)-080**);

(*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-080**);

4^4-bromo-2^2-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinazolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**081**);

4^4-bromo-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinazolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,3-diamina (**082**);

4^4-bromo-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**083**);

4^4-bromo-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**084**);

3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-44-carbonitrilo (**085**);

3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**086**);

(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-44-carbonitrilo (**(*R*)-086**);

(*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-44-carbonitrilo (**(*S*)-086**);

4^4-bromo-2^7-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(5,3)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**087**);

3-hidroxi-2^7-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(5,3)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**088**);

(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-iloxi)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-089**);

(*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-iloxi)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-089**);

(*S*)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-090**);

(*R*)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*R*)-090**);

(*S*)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-091**);

(*R*)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*R*)-091**);

(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*R*)-004**
(*S*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo ;	**(*S*)-006**
(*S*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo ;	**(*S*)-007**
(*S*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*S*)-008**
(*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo;	**(*S*)-009**
(*R*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*R*)-014**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*R*)-015**
(*R*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-018**

(*R*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-019**
(*R*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-020**
(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo;	**(*R*)-021**
(*R*)-4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-025**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-027**
(*R*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-028**
(*R*)-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-029**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-030**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-034**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona;	**(*R*)-035**
(*R*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-036**
(*R*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-037**

(*R*)-3-amino-21-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-039**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*R*)-046**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*R*)-047**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-carbonitrilo;	**(*R*)-048**
(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*R*)-051**
(*R*)-3-hidroxi-21-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-055**
(*R*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-056**
(*R*)-3-amino-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-057**
(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo;	**(*R*)-058**
(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-morfolino-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo;	**(*R*)-066**
(*R*)-3-amino-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo;	**(*R*)-070**
(*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona; y	**(*S*)-076**
(*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**(*S*)-077**

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

3-amino-4^4-cloro-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**092**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**093**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona;	**094**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**095**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**096**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona;	**097**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**098**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona;	**099**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**100**
4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**101**
4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona;	**102**
4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**103**
4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-	**104**

imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	
4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**105**
4^4-cloro-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**106**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**107**
4^4-cloro-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**108**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona;	**109**
4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano;	**110**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina;	**111**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol;	**112**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol;	**113**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol;	**114**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol;	**115**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina;	**116**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol;	**117**
4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-	**118**

dibencenaciclohexafan-3-ol;

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **119**

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol; **120**

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol; **121**

4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **122**

4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **123**

4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **124**

4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **125**

4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **126**

4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **127**

4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **128**

4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **129**

4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **130**

4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina; **131**

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano; **132**

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano; **133**

4-(4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-il)morfolina; **134**

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano; y

4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano;	**135**

y estereoisómeros de estos, y formas aceptable desde un punto de vista farmacéuticos de estos.

5.2 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura de cualquiera con las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estas (por ejemplo, sal, solvato, isómero o isotopólogo aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estas), o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estas, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estas, o de fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estas, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa- 2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del mismo, o de fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estas, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

El compuesto con una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, puede formularse en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración oftálmica o parenteral, así como

preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente, el compuesto descrito en la presente descripción se formula en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, séptima edición 1999).

Las composiciones se pueden formular para la administración de dosis única. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto descrito en la presente descripción se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de manera que se alivie o mejore la condición tratada. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos descritos en la presente descripción proporcionados en la presente descripción incluyen cualquier portador conocido por los expertos en la técnica como adecuado para el modo particular de administración.

Además, el compuesto con cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o de fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, puede formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o puede combinarse con otros ingredientes terapéuticamente activos.

El compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o de fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, se incluye en el portador aceptable desde un punto de vista farmacéutico en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente analizando los compuestos en sistemas in vitro e in vivo descritos en la presente descripción y luego extrapolarse a partir de ellos para dosificaciones para seres humanos.

El compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, puede administrarse de una sola vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento son una función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por

extrapolación de datos de prueba in vivo o in vitro. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos en la presente descripción son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Por lo tanto, las concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción o sales aceptable desde un punto de vista farmacéuticos de estos se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado para la administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad eficaz para mejorar uno o más síntomas de, o para tratar, retrasar la progresión, o prevenir. La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de la absorción, distribución tisular, metabolismo, tasas de excreción del compuesto activo, cronograma de dosificación, cantidad administrada, formulación particular así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Las composiciones están destinadas a ser administradas por una vía adecuada, que incluye pero no se limita a la vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para administración oral, se pueden formular cápsulas y tabletas. Las composiciones se presentan en forma líquida, semilíquida o sólida y se formulan de manera adecuada para cada vía de administración.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida u otros solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); amortiguadores, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden estar contenidas en ampollas, plumas, jeringas desechables o viales de dosis única o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para la administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de agua y aceite que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sales aceptable desde un punto de vista farmacéuticos de estos. Los compuestos y sales farmacéuticamente terapéuticamente activos se formulan y administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosis unitarias como se usan en al presente descripción se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y empaquetadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosis unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de estas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para administrarse en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, botellas de tabletas o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en la presente descripción, cuyas matrices se encuentran en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Algunos ejemplos de las matrices de liberación sostenida incluyen parches de iontofóresis, poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcoholvinílico)), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, acetato de etilenvinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido glicólico-ácido láctico tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido glicólico-ácido láctico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Si bien los polímeros tales como acetato de etilenvinilo y ácido glicólico-ácido láctico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, determinados hidrogeles liberan

proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el cuerpo por un tiempo prolongado, se pueden desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a la humedad a 37 ^{o}C, lo que da como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Se pueden idear estrategias racionales para la estabilización dependiendo del mecanismo de acción implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de acumulación es la formación de enlace S--S intermolecular a través de intercambio tio-disulfuro, la estabilización se puede lograr modificando los residuos de sulfhidrilo, liofilizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones de matriz de polímero específicas.

Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contengan ingrediente activo en el intervalo de 0,001 % a 100 % con el resto formado por un portador no tóxico. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica aceptable desde un punto de vista farmacéutico mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina de sodio. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, tabletas, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tales como, entre otros, implantes y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biocompatibles y biodegradables, tales como colágeno, acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para la preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente 0,001 % a 100 % de ingrediente activo, en determinadas modalidades, aproximadamente 0,1-85 %, aproximadamente 75-95 %, o aproximadamente 80-98 %.

El compuesto con cualquiera de la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, puede prepararse con portadores que protejan el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación prolongada.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener las

combinaciones deseadas de propiedades. Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales aceptable desde un punto de vista farmacéuticos de estos como se describe en la presente descripción, también se pueden administrar junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general por su valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas anteriormente, tales como enfermedades relacionados con el estrés oxidativo.

Las formas de dosificación farmacéutica oral son sólidas, en gel o líquidas. Las formas farmacéuticas sólidas son tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen pastillas masticables comprimidas y comprimidos que pueden tener un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y los polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

En determinadas modalidades, las formulaciones son formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas o tabletas. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrador; un lubricante; un deslizador; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, magnesio o estearato de calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sucrosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, entre otros, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de las tintas FD y C solubles en agua, certificadas aprobadas y mezclas de estas; y las tintas FD y C insolubles en agua suspendidas en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sucrosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales como sacarina y cualquier cantidad de saborizantes secados por pulverización. Los agentes saborizantes incluyen saborizantes naturales extraídos de plantas como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, como, entre otros, menta y salicilato de metilo. Los agentes

humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca con amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo que antecede, un portador líquido, tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar u otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, dispersable, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y sabores.

Los portadores aceptable desde un punto de vista farmacéuticos incluidos en comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido estomacal y se disuelven o se desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos con recubrimiento de azúcar son comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias aceptable desde un punto de vista farmacéuticos. Los comprimidos recubiertos con una película son pastillas comprimidas que se han recubierto con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Las pastillas de compresión múltiple son pastillas comprimidas hechas mediante más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias aceptable desde un punto de vista farmacéuticos mencionadas anteriormente. Los agentes colorantes también se pueden utilizar en las formas de dosificación anteriores. Los agentes saborizantes y edulcorantes se utilizan en pastillas comprimidas, recubiertas con azúcar, de compresión múltiple y masticables. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y grageas.

Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones rehidratadas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes rehidratadas a partir de gránulos

efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elíxires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o agua en aceite.

Los elixires son preparaciones transparentes, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los portadores aceptable desde un punto de vista farmacéuticos utilizados en los elíxires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido. Los portadores aceptable desde un punto de vista farmacéuticos usados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones utilizan conservantes y agentes de suspensión aceptable desde un punto de vista farmacéuticos. Las sustancias aceptable desde un punto de vista farmacéuticos usadas en gránulos no efervescentes, para su reconstitución en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Una sustancia aceptable desde un punto de vista farmacéutico utilizada en gránulos no efervescentes, para rehidratarse y convertirse en una forma de dosificación oral líquida, incluye ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y saborizantes se utilizan en todas las formas de dosificación antemencionadas.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y surfactantes como monooleato de polioxietileno sorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sucrosa. Los agentes edulcorantes incluyen sucrosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de las tintas FD y C solubles en agua certificadas aprobadas y mezclas de estos. Los agentes saborizantes incluyen saborizantes naturales extraídos de plantas como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de

sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, está encapsulada en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación y encapsulación de estas, se describen en las patentes de EE, UU. n.º 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para la administración.

Alternativamente, se pueden preparar formulaciones orales líquidas o semisólidas al disolver o dispersar el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores similares, y encapsular estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria, un mono o poli-alquilenglicol dialquilado, que incluye, pero no se limita a, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetil éter en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, entre otras, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualesquiera disolventes aceptable desde un punto de vista farmacéuticos miscibles en agua que tienen uno o más grupos hidroxilo que incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, de modo no taxativo, acetales di(alquilo inferior) de aldehídos de alquilo inferior como acetaldehído dietilacetal.

En todas las modalidades, las formulaciones de comprimidos y cápsulas se pueden recubrir como lo saben los expertos en la técnica para modificar o sostener la disolución del ingrediente activo. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden recubrir con un recubrimiento digerible entéricamente convencional, como fenilsalicilato, ceras y

ftalato de acetato de celulosa.

La administración parenteral, generalmente caracterizada por la inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosa, también se proporciona en la presente memoria. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que se van a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguador de pH, estabilizadores, potenciadores de solubilidad y otros agentes similares, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En la presente también se contempla el implante de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosificación. Brevemente, un compuesto proporcionado en la presente memoria se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y acetato polivinílico parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeada por una membrana polimérica externo, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, siloxanos de polidimetilo, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de ionómero de polietileno, caucho de butilo cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se esparce a través de la membrana polimérica exterior en un paso de control de tasa de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de estas, así como la actividad del compuesto y

las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para la inyección, productos solubles secos estériles, como polvos liofilizados, listos para combinarse con un solvente antes de utilizarse, inclusive comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para la inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo antes de utilizarse y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de estos.

Los portadores aceptable desde un punto de vista farmacéuticos utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes quelantes o secuestrantes y otras sustancias aceptable desde un punto de vista farmacéuticos.

Ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactada. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Deben agregarse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales envasadas en contenedores con múltiples dosis que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metil y propil ésteres de ácido hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los amortiguadores incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente quelante o de captación de iones de metal incluye EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol

etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

Los inyectables están diseñados para administración local y sistémica. Típicamente, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 90 % p/p o más, por ejemplo, más del 1 % p/p del compuesto activo al tejido tratado. El ingrediente activo se puede administrar de una sola vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que se administran en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración del tratamiento exactas dependen del tejido que se está tratando y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de pruebas conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba in vivo o in vitro. Cabe destacar que los valores de concentración y dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Se debe entender además que para cualquier paciente en particular se deben ajustar las pautas de dosificación específicas en el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentración que se establecen en la presente son únicamente a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la puesta en práctica de las formulaciones reivindicadas.

El compuesto con cualquiera de la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada producir un producto activo más soluble. La forma de la mezcla resultante depende de una cantidad de factores, inclusive el modo deseado de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y se puede determinar empíricamente.

Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar y se formula como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

El compuesto con cualquiera de fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o de fórmula (V) o (VI), o una forma

aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o composición farmacéutica que comprende el mismo, puede formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se considera para el suministro transdérmico y también para la administración a los ojos o las mucosas, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes aceptable desde un punto de vista farmacéuticos. Estas soluciones, particularmente las previstas para uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01 % - 10 %, pH aproximadamente 5-7, con sales adecuadas.

También se contemplan en la presente memoria otras vías de administración, tal como parches transdérmicos y administración rectal. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios, cápsulas y comprimidos rectales para un efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en la presente significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se derriten o ablandan a temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias aceptable desde un punto de vista farmacéuticos usadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de Theobroma), glicerina gelatina, carbocera (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden utilizarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse ya sea mediante el método comprimido o por moldeo. Un ejemplo de peso de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 gramos. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican mediante el uso de la misma sustancia aceptable desde un punto de vista farmacéutico y mediante los mismos métodos utilizados para las formulaciones para administración oral.

El compuesto con cualquiera de fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la composición farmacéutica que comprende el mismo puede administrarse mediante medios de

liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, entre otros, los descritos en las Patentes de EE. UU. n.°: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,993,855, 6,045,830, 6,087,324, 6,113,943, 6,197,350, 6,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461,6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 y 6,740,634, cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de los compuestos descritos en la presente descripción usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de estos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las que se describen en la presente, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos provistos en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto con cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (V) o (VI), o un compuesto aceptable desde un punto de vista farmacéutico forma de este, puede administrarse mediante infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una modalidad, se puede usar una bomba (ver, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989). En otra modalidad, se pueden usar materiales poliméricos. En todavía otra modalidad, se puede colocar un sistema de liberación controlada próximo al objetivo terapéutico, es decir, por lo tanto, que requiere solo una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, Medical Aplicaciones of Controlled Release, tomo 2, págs. 115-138 (1984).

El compuesto con cualquiera de fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o de fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, puede envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o una forma aceptable

desde un punto de vista farmacéutico de este proporcionada en la presente descripción, que se utiliza para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas o progresión del cáncer dependiente de una proteína farnesilada y una etiqueta que indica que el compuesto o la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas o progresión del cáncer dependiente de una proteína farnesilada.

Los artículos de fabricación proporcionados en la presente descripción contienen materiales de embalaje. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.° 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases alveolados, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas, bolígrafos, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previstos. Se contempla una amplia matriz de formulaciones de los compuestos y las composiciones que se proporcionan en la presente.

En algunas modalidades, el artículo de fabricación es un kit. El kit puede incluir un compuesto o composición farmacéutica como se describe en la presente, en empaquetamiento adecuado y un material escrito que puede incluir instrucciones de uso, discusión de estudios clínicos, listado de efectos secundarios y similares. Dichos kits también incluyen información, como referencias de bibliografía científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición farmacéutica y/o que describen dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones con otros fármacos u otra información útil para el médico tratante. Esta información se puede basar en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que implican modelos *in vivo* y estudios en función de ensayos clínicos en seres humanos.

En algunas modalidades, se proporciona un auxiliar de memoria en el kit, *por ejemplo,* en forma de números junto a los comprimidos o las cápsulas, mediante lo cual los números se corresponden con los días del régimen en que se deben ingerir los comprimidos o las cápsulas especificados. Una “dosis diaria” puede ser un único comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas que se deben ingerir en un determinado día.

Los artículos de empaquetamiento adecuados y adicionales para usarse (*por ejemplo*, vaso medidor para preparaciones líquidas, envoltura en láminas para minimizar la exposición al aire y similares) se conocen en la técnica y se pueden incluir en el kit. En otras modalidades, los kits también pueden comprender dispositivos que se usan para administrar los agentes activos. Ejemplos de estos dispositivos incluyen, de modo no taxativo jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits descritos en la presente se pueden proveer, comercializar y/o promover a personal de salud incluyendo médicos, enfermeros, farmacéuticos, funcionarios de formulación y similares. En algunas modalidades, los kits también se pueden comercializar directamente al consumidor.

Un ejemplo de un kit de este tipo es el llamado blíster. Los envases de burbujas se conocen bien en la industria de envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación farmacéutica unitaria (comprimidos, cápsulas y similares). Por lo general, los blísteres consisten en una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico, preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la hoja plástica. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que se desea envasar. Luego, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja plástica en la cara de la hoja que se encuentra en el lado opuesto a la dirección en la cual se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la hoja plástica y la lámina. La resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del blíster mediante la aplicación manual de presión en los huecos mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula puede entonces retirarse a través de dicha abertura.

Los kits también pueden comprender vehículos aceptable desde un punto de vista farmacéuticos que se puede usar para administrar el agente activo. Por ejemplo, si se proporciona un agente activo en una forma sólida que debe ser reconstituida para su administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente cerrado herméticamente de un vehículo adecuado en el cual el agente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de particulado que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos aceptable desde un punto de vista farmacéuticos incluyen, entre otros: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, de modo no taxativo, inyección de cloruro de sodio, inyección de

Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua tales como, de modo no taxativo, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, de modo no taxativo, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5.3 USOS Y MÉTODOS

5.3.1 USOS Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS

Las isoformas de RAS se asocian con la superficie interna de la membrana plasmática para transducir señales extracelulares. Para volverse activo, RAS sufre varias modificaciones postraduccionales. Entre los primeros pasos para activarse está la farnesilación de la cisteína en la caja CAAX en el extremo C (donde C representa cisteína, A representa un aminoácido alifático y X representa cualquier aminoácido). Rowinsky, E.K., et al., J. Clin. Oncol. 1999, 17, 3631–3652. La enzima farnesiltransferasa (FTasa) reconoce el motivo CAAX y transfiere un farnesil isoprenoide de 15 carbonos del farnesil difosfato al residuo de cisteína. Posteriormente, los aminoácidos AAX son escindidos por la enzima convertidora de Ras I, y la cisteína farnesilada es carboximetilada por la isoprenilcisteína carboxil metiltransferasa. Prior, I.A., et al., J. Cell Sci. 2001, 114, 1603–1608. La palmitoilación adicional (KRAS4A, NRAS y HRAS o la presencia de un dominio polibásico (KRAS4B) conduce al anclaje de la proteína en la membrana plasmática. Hancock, J.F., et al., Cell 1990, 63, 133–139. Las observaciones sugieren que se requiere la prenilación para la función de todas las isoformas de RAS, incluidas sus formas mutadas. Sin embargo, algunas proteínas farnesiladas, incluidas KRAS y NRAS, pueden rescatarse del desplazamiento de la membrana en presencia de un inhibidor de farnesiltransferasa (FTI) mediante una prenilación alternativa por parte de la enzima geranilgeranil transferasa (GGTasa). Zhang, F.L., et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 10232–10239; Whyte, D.B., et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 14459–14464. Por el contrario, el tercer miembro de la familia, HRAS, no es un sustrato de la GGTasa y, por lo tanto, su localización en la membrana y su función celular se ven disminuidas por una FTI. Whyte, D.B., et al. En consecuencia, el uso de FTI para dirigirse a poblaciones de tumores de pacientes enriquecidos, por ejemplo, tumores dependientes de proteínas farnesiladas, tales como HRAS, por ejemplo, tumores que albergan mutaciones HRAS, debería proporcionar un beneficio clínico.

Un FTI particular que está en desarrollo clínico es tipifarnib. La eficacia de tipifarnib

se examinó en una serie de modelos de xenoinjertos derivados de pacientes y células de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC). Gilardi, M., et al., Mol. Cancer Ther. 2020, 19, 1784–1796. Los análisis genómicos han revelado que las mutaciones HRAS ocurren en 6 % de HNSCC en el diagnóstico inicial (Hoadley, K.A., et al., Cell 2018, 173, 291-304) y en el 15 % de los pacientes durante la adquisición de resistencia a cetuximab (Braig, F., et al., Oncotarget 2016, 7, 42988–42995), y se ha demostrado que las mutaciones HRAS se correlacionan con una respuesta reducida de los pacientes con HNSCC al tratamiento con cetuximab. “Rampias, T., et al., Clin. Cancer Res. 2014, 20, 2933–2946.

HRAS también muta de forma recurrente en otros tipos de cáncer, incluido el carcinoma de células uroteliales y los tumores de las glándulas salivales, y el 24 % de los pacientes con carcinoma urotelial metastásico mutante HRAS tratados con tipifarnib experimentaron una respuesta objetiva. Además, de 13 pts con tumores de las glándulas salivales (SGT) recurrentes/metastáticos tratados con tipifarnib, uno experimentó una respuesta objetiva y otros siete pacientes tuvieron enfermedad estable como mejor respuesta. Ho, A.L., et al., J. Clin. Oncol. 2020, 38, 6504. Otros tipos de tumores que exhiben mutaciones recurrentes del controlador HRAS incluyen carcinoma epidermoide de pulmón, cáncer de tiroides, feocromocitoma y paraganglioma. Hoadley, KA, et al.

En determinadas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción es un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un inhibidor de la farnesiltransferasa. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción es un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, es un inhibidor de la farnesiltransferasa. En determinadas modalidades, el compuesto, o su forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico, como se describe en la presente descripción, es un inhibidor selectivo de la farnesiltransferasa, en relación con la inhibición de la geranilgeranil transferasa de tipo 1, tal como la geranilgeranil transferasa de tipo 1.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para inhibir una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la

farnesiltransferasa con una cantidad eficaz del compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se describe en la presente descripción, o farmacéuticamente forma aceptable de esta. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para inhibir una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz del compuesto con la fórmula (V) o (VI), como se describe en la presente descripción, o farmacéuticamente forma aceptable de esta. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el método para inhibir una farnesiltransferasa comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, como se describe en la presente descripción, que contiene el compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En algunas modalidades, el método para inhibir una farnesiltransferasa comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, como se describe en la presente descripción, que contiene el compuesto con la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En algunas modalidades, la composición farmacéutica contiene un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica contiene un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el contacto de la farnesiltransferasa tiene lugar en una célula. En algunas modalidades, la farnesiltransferasa está presente en una célula. En

algunas modalidades, la célula se encuentra en un sujeto. En algunas modalidades, la célula es una célula mamífera. En algunas modalidades, la célula es una célula humana. En algunas modalidades, el sujeto padece un cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

En algunas modalidades, el método inhibe la farnesilación de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, la proteína H-Ras tiene una mutación. En algunas modalidades, la mutación de la proteína H Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en el mutante correspondiente de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, la inhibición de la farnesilación de la proteína H-Ras, tal como una proteína H-Ras que tiene una mutación, tiene lugar en una célula. En algunas modalidades, la célula se encuentra en un sujeto. En algunas modalidades, la célula es una célula mamífera. En algunas modalidades, la célula es una célula humana. En algunas modalidades, la inhibición de la farnesiltransferasa presente en la célula tiene lugar en un sujeto que padece cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un cáncer dependiente de una o más proteínas farnesiladas. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada depende de la o las proteínas farnesiladas para la progresión y/o supervivencia de dicho cáncer. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, la mutación de la proteína H Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en el mutante correspondiente de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es cáncer de cabeza y cuello. En algunas modalidades, el cáncer de cabeza y cuello es carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el cáncer de cabeza y cuello, por ejemplo, HNSCC, depende de una o más proteínas farnesiladas, tales como dependientes de una proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer de cabeza y cuello, por ejemplo, HNSCC, tiene una mutación

de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es carcinoma, melanoma, sarcoma o enfermedad granulomatosa crónica. Por ejemplo, en algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres uroteliales, cánceres salivales, cánceres del tracto digestivo superior, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de páncreas. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma epidermoide (SCC). Por ejemplo, en algunas modalidades, el SCC es SCC de cabeza y cuello (HNSCC), SCC de pulmón (LSCC), SCC de tiroides (TSCC), SCC de esófago (ESCC), SCC de vejiga (BSCC) o carcinoma urotelial (UC). En algunas modalidades, el SCC es HNSCC. En algunas modalidades, el SCC es un SCC negativo para el virus del papiloma humano (HPV). En algunas modalidades, el HNSCC es HNSCC negativo para HPV. Por ejemplo, en algunas modalidades, el HNSCC es HNSCC de la tráquea, HNSCC del maxilar, HNSCC de la cavidad oral. En algunas modalidades, el SCC, por ejemplo, HNSCC, SCC de pulmón, SCC de tiroides, SCC de esófago, SCC de vejiga o carcinoma urotelial, depende de una o más proteínas farnesiladas, tal como dependiente de una proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el HNSCC depende de una o más proteínas farnesiladas, tales como dependientes de una proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el SCC, por ejemplo, HNSCC, SCC de pulmón, SCC de tiroides, SCC de esófago, SCC de vejiga o carcinoma urotelial, tiene una mutación de proteína H-Ras. En algunas modalidades, el HNSCC tiene una mutación de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

En algunas modalidades, el método inhibe la farnesilación de la proteína N-Ras. En algunas modalidades, la proteína N-Ras tiene una mutación. En algunas modalidades, la mutación de la proteína N Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en el mutante correspondiente de la proteína N-Ras. En algunas modalidades, la inhibición de la farnesilación de la proteína N-Ras, tal como una proteína N-Ras que tiene una mutación, tiene lugar en una célula. En algunas modalidades, la célula se encuentra en un sujeto. En algunas modalidades, la célula es una célula mamífera. En algunas modalidades, la célula es una célula humana. En algunas modalidades,

la inhibición de la farnesiltransferasa presente en la célula tiene lugar en un sujeto que padece cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un cáncer dependiente de una o más proteínas farnesiladas. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada depende de la o las proteínas farnesiladas para la progresión y/o supervivencia de dicho cáncer. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína N-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína N-Ras. En algunas modalidades, la mutación de la proteína N Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en el mutante correspondiente de la proteína N-Ras. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal. En determinadas modalidades, el melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal, depende de una o más proteínas farnesiladas, tales como dependientes de una proteína N-Ras farnesilada. En determinadas modalidades, el melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal tiene una mutación de proteína N-Ras. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), como descrito en la presente descripción, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, para el sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con la fórmula (V) o (VI), como descrito en la presente descripción, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, para el sujeto que tiene

cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica, como se describe en la presente descripción, que contiene el compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o de fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para el sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, la composición farmacéutica contiene un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica contiene un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un cáncer dependiente de una o más proteínas farnesiladas. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada depende de la o las proteínas farnesiladas para la progresión y/o supervivencia de dicho cáncer. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, la mutación de la proteína H Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61,

Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en el mutante correspondiente de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es cáncer de cabeza y cuello. En algunas modalidades, en donde el cáncer de cabeza y cuello es carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el cáncer de cabeza y cuello, por ejemplo, HNSCC, depende de una o más proteínas farnesiladas, tales como dependientes de una proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer de cabeza y cuello, por ejemplo, HNSCC, tiene una mutación de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es carcinoma, melanoma, sarcoma o enfermedad granulomatosa crónica. Por ejemplo, en algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres uroteliales, cánceres salivales, cánceres del tracto digestivo superior, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de páncreas. En determinadas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un carcinoma epidermoide (SCC). Por ejemplo, en algunas modalidades, el SCC es SCC de cabeza y cuello (HNSCC), SCC de pulmón (LSCC), SCC de tiroides (TSCC), SCC de esófago (ESCC), SCC de vejiga (BSCC) o carcinoma urotelial (UC). En algunas modalidades, el SCC es HNSCC. En algunas modalidades, el SCC es un SCC negativo para el virus del papiloma humano (HPV). En algunas modalidades, el HNSCC es HNSCC negativo para HPV. Por ejemplo, en algunas modalidades, el HNSCC es HNSCC de la tráquea, HNSCC del maxilar, HNSCC de la cavidad oral. En algunas modalidades, el SCC, por ejemplo, HNSCC, SCC de pulmón, SCC de tiroides, SCC de esófago, SCC de vejiga o carcinoma urotelial, depende de una o más proteínas farnesiladas, tal como dependiente de una proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el HNSCC depende de una o más proteínas farnesiladas, tales como dependientes de una proteína H-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el SCC, por ejemplo, HNSCC, SCC de pulmón, SCC de tiroides, SCC de esófago, SCC de vejiga o carcinoma urotelial, tiene una mutación de proteína H-Ras. En algunas modalidades, el HNSCC tiene una mutación de la proteína H-Ras. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), como descrito en la presente descripción, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, para el sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con la fórmula (V) o (VI), como descrito en la presente descripción, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, para el sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica, como se describe en la presente descripción, que contiene el compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para el sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, el método para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada en un sujeto comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica, como se describe en la presente descripción, que contiene el compuesto con la fórmula (V) o (VI), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para el sujeto que tiene cáncer dependiente de una proteína farnesilada. En algunas modalidades, la composición farmacéutica contiene un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), por ejemplo un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb- 1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la composición

farmacéutica contiene un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada depende de una o más proteínas farnesiladas. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada depende de la o las proteínas farnesiladas para la progresión y/o supervivencia de dicho cáncer. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína N-Ras farnesilada. En algunas modalidades, el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína N-Ras. En algunas modalidades, la mutación de la proteína N Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en el mutante correspondiente de la proteína N-Ras. En algunas modalidades, el cáncer dependiente de una proteína farnesilada es melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal. En determinadas modalidades, el melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal, depende de una o más proteínas farnesiladas, tales como dependientes de una proteína N-Ras farnesilada. En determinadas modalidades, el melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal tiene una mutación de proteína N-Ras. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

En algunas modalidades, el método para tratar el cáncer depende de una proteína farnesilada, como se describe en la presente descripción, en donde el método comprende además determinar la presencia o ausencia de la mutación H-Ras. En algunas modalidades, el método para tratar el cáncer depende de una proteína farnesilada, como se describe en la presente descripción, en donde el método comprende además determinar la presencia o ausencia de la mutación H-Ras. En algunas modalidades, determinar la presencia o ausencia de la mutación H-Ras comprende analizar los ácidos nucleicos obtenidos de una muestra del sujeto. En algunas modalidades, determinar la presencia o ausencia de la mutación N-Ras

comprende analizar los ácidos nucleicos obtenidos de una muestra del sujeto. En algunas modalidades, dicha muestra es una biopsia de tejido. En algunas modalidades, dicha muestra es una biopsia de tumor. En algunas modalidades, la mutación H-Ras o la mutación N-Ras se determina mediante secuenciación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), micromatriz de ADN, espectrometría de masas (MS), ensayo de polimorfismo de nucleótido único (SNP), cromatografía de líquidos de alta presión desnaturalizante. (DHPLC) o ensayo de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP). En algunas modalidades, la mutación H-Ras se determina mediante PCR. En algunas modalidades, la mutación N-Ras se determina mediante PCR. En algunas modalidades, la mutación H-Ras se determina mediante secuenciación. En algunas modalidades, la mutación N-Ras se determina mediante secuenciación.

En determinadas modalidades, el compuesto como se describe en la presente descripción es una fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), o (IVb), por ejemplo, un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), tal como la fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2), o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (Va), (Vb), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa), (VIb), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y es metabólicamente estable, por ejemplo, metabólicamente estable con el metabolismo de hígado en un sujeto, tal como metabólicamente estable con el metabolismo de hígado en un humano.

5.3.2 DOSIS Y REGÍMENES

Un compuesto descrito en la presente descripción se puede administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), tal como un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V) o (VI), tal como un compuesto con la fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1),

(IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb -3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción están destinadas a ser administradas por una vía adecuada, que incluye pero no se limita a la vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. En algunas modalidades, un nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, la actividad del compuesto particular empleado, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros medicamentos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en la técnica médica

Una dosis diaria adecuada de un compuesto descrito en la presente descripción administrado a un sujeto será la cantidad del compuesto que, en algunas modalidades, puede ser la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con la fórmula (I), (II), (III) o (IV), tal como un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (V) o (VI), tal como un compuesto con la fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, como ingrediente activo, está en una cantidad de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 500 mg/kg diariamente, ya sea como dosis única o subdividida en más de una dosis, o más particularmente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 400 mg/kg diariamente, tal como en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg diariamente, o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente, como en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,025 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,05 mg/kg

diariamente, aproximadamente 0,075 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,1 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,25 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,75 mg/kg diariamente, aproximadamente 1 mg/kg diariamente, aproximadamente 2,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 5 mg/kg diariamente, aproximadamente 7,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 10 mg/kg diariamente, aproximadamente 15 mg/kg diariamente, aproximadamente 20 mg/kg diariamente, aproximadamente 25 mg/kg diariamente, aproximadamente 50 mg/kg diariamente, aproximadamente 75 mg/kg diariamente, aproximadamente 100 mg/kg diariamente, aproximadamente 100 mg/kg diariamente, aproximadamente 200 mg/kg diariamente, aproximadamente 300 mg/kg diariamente, aproximadamente 400 mg/kg diariamente, o aproximadamente 500 mg/kg diariamente. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosificación o la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, descrita en la presente descripción, está en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg diariamente, o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 mg/kg diariamente, como en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,025 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,05 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,075 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,1 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,25 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,75 mg/kg diariamente, aproximadamente 1 mg/kg diariamente, aproximadamente 2,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 5 mg/kg diariamente, aproximadamente 7,5 mg/kg diariamente, aproximadamente 10 mg/kg diariamente, aproximadamente 15 mg/kg diariamente, aproximadamente 20 mg/kg diariamente. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de

cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo, un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del mismo, o un compuesto con la fórmula (V) o (VI), tal como un compuesto con la fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, está contenido en una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con una cualquiera de la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb -3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa-1), o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, está contenido en una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un sujeto en particular, tal como un paciente humano, la composición y el modo. de administración, sin ser tóxico para el sujeto. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo dichas dosis mayores en varias dosis pequeñas para su administración durante todo el día. Las dosis pueden reflejar la cantidad de compuesto, o la cantidad de compuesto en una forma farmacéutica particular, o el equivalente de forma libre de la forma farmacéutica particular.

En algunas modalidades, el tratamiento con un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV), por ejemplo, un compuesto con la fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del mismo, o un compuesto con la fórmula (V) o (VI), tal como un compuesto con la fórmula (Va), (Vb), (VIa) o (VIb), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, está administrado en combinación con radioterapia o terapia de radiación. En algunas modalidades, el tratamiento es un compuesto con una cualquiera de la fórmula (II-1), (II-2), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), tal como fórmula (IIa-1), (IIb-1), (IIa-2), (IIb-2), (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIa-2), (IIIb-2), (IVa-1), (IVb-1), (IVa-2) o (IVb-2), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico

de este, o un compuesto con la fórmula (III-3), (IIIa-3), (IIIb-3), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VIa-1) o (VIb-1), o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, está administrada en combinación con radioterapia o terapia de radiación.

Se entiende que los subtítulos a lo largo de este documento no limitan el tema discutido solo a esas secciones, sino que se aplican, y se contempla que se apliquen, a cada modalidad descrita en la presente solicitud.

Se entiende que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diversas modalidades de esta invención también se proporcionan dentro de la definición de la invención proporcionada en la presente descripción. En consecuencia, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la presente invención. Los compuestos descritos en la presente descripción, incluidos los compuestos ejemplificados y los compuestos intermedios, se nombraron utilizando ChemDraw® versión 18.1,4,4 o posterior. Todas las referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante esta referencia en sus totalidades.

6. EJEMPLOS

Abreviaturas:

ACN: Acetonitrilo

AIBN: Azobisisobutironitrilo

BTEAC: Cloruro de benciltrietilamonio

$Cu(OAc)_2$: Acetato cúprico

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: Diclorometano

DEA: Dietilamina

DEAD: Azodicarboxilato de dietilo

DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo

DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina

DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina

DMA: Dimetilacetamida

DMF: Dimetilformamida

DMI: 1,3-dimetil-2-imidazolidinona

DMSO: Dimetilsulfóxido

DPPF: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

Et_3SiCl: Clorotrietilsilano

EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

MeOH: Metanol

NaOMe: Metóxido de sodio

NBS: N-bromosuccinimida

n-BuLi: n-butillitio

PCC: Clorocromato de piridinio

$Pd(Ph_3)_4$: Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

$Pd_2(dba)_3$: Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

PPh_3: Trifenilfosfina

SFC: Cromatografía en fluido supercrítico

T_3P: Anhídrido de ácido propanofosfónico

TBAF: Fluoruro de tetra-n-butilamonio

t-BuOK: Terc-butóxido de potasio

TEA: Trietilamina

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TIPSCl: Cloruro de triisopropilsililo

TMEDA: Tetrametiletilendiamina

Condiciones de LCMS:

Cada condición de LCMS se llevó a cabo en el instrumento SHIMADZU LC20-MS2020 (excepto donde se indique), a una temperatura de horno de 50 °C, con una ionización por espectrometría de masas ESI, monitoreada en longitudes de onda de 220 nm y 254 nm. Se entiende que la fórmula molecular enumerada con el ESI calculado es la fórmula molecular del ion detectado (por ejemplo, $[M+H]^+$). Por ejemplo, la fórmula molecular del compuesto 1A-1 es $C_{17}H_{12}BrNO$ (es decir, [M]), mientras que la fórmula molecular enumerada con el ESI calculado es la fórmula molecular del ion detectado, $C_{17}H_{13}BrNO$ (es decir, $[M+H]^+$).

Los métodos ácidos de LCMS se denominan con notación "AB". Cada uno de los métodos LCMS ácidos utilizó una columna Xtimate C18 de 2,1 x 30 mm (tamaño de partícula de 3 µm) (excepto donde se indique), fase móvil A (agua (4 l) y TFA (1,5 ml)) y fase móvil B (ACN (4 L) y TFA (0,75 ml)) (excepto donde se indique). Las

condiciones para cada uno de los métodos LCMS ácidos utilizados incluyen lo siguiente: (1) el método 5-95AB de 1,5 min se refiere al uso de una columna MERCK, RP-18e, de 25x2 mm, con un gradiente que comienza en 5 % B y finaliza en 95 % B, durante un tiempo total de 1,5 min. y a un caudal de 1,5 ml/min.; (2) el método 0-60AB de 4,0 min se realizó en el instrumento SHIMADZU LC20-MS2010 y se refiere al uso de un gradiente que comienza en 0 % B y finaliza en 60 % B, durante un tiempo total de 4 min. y a un caudal de 0,8 ml/min.; (3) el método 10-80AB de 2,0 min se refiere al uso de la fase móvil A (agua (4 l) y TFA (1,5 ml)) y B (ACN) y un gradiente que comienza en 10 % B y finaliza en 80 % B, durante un tiempo total de 2 min. y a un caudal de 1,2 ml/min.; (4) el método 10-80AB de 3,0 min se refiere al uso de la fase móvil A (agua (4 l) y TFA (1,5 ml)) y B (ACN) y un gradiente que comienza en 10 % B y finaliza en 80 % B, durante un tiempo total de 3 min. y a un caudal de 0,8 ml/min.; (5) dl método 10-80AB de 4,0 min se refiere al uso de la fase móvil A (agua (4 l) y TFA (1,5 ml)) y B (ACN) y un gradiente que comienza en 10 % B y finaliza en 80 % B, durante un tiempo total de 4 min. y a un caudal de 0,8 ml/min.; y (6) el método 10-80AB de 7,0 min se realizó en el instrumento SHIMADZU LC20-MS2010 y se refiere al uso de un gradiente que comienza en 10 % B y finaliza en 80 % B, durante un tiempo total de 7 min. y a un caudal de 0,8 ml/min.

Los métodos básicos de LCMS se denominan con notación "CD". Cada uno de los métodos básicos de LCMS utilizó una columna Titank C18 de 2,1 x 50 mm (tamaño de partícula de 5 µm), fase móvil A (agua (4 l) e hidróxido de amonio (0,8 ml)) y fase móvil B (ACN). Las condiciones para cada uno de los métodos básicos de LCMS utilizados incluyen lo siguiente: (1) el método 10-80CD de 3,0 min se refiere a un gradiente que comienza en 10 % B y finaliza en 80 % B, durante un tiempo total de 3 min. y a un caudal de 1,0 ml/min.; (2) el método 10-80CD de 7,0 min se refiere a un gradiente que comienza en 10 % B y finaliza en 80 % B, durante un tiempo total de 7 min. y a un caudal de 0,8 ml/min.; y (3) el método 30-90CD de 3,0 min se refiere a un gradiente que comienza en 30 % B y finaliza en 90 % B, durante un tiempo total de 3 min. y a un caudal de 1,0 ml/min.

Condiciones de HPLC quiral SFC:

Cada método de HPLC quiral SFC se llevó a cabo en (1) aguas UPCC con detector PDA y detector QDa o (2) Agilent 1260 con detector DAD.

“(SS)Whelk-O1_EtOH(DEA)_60” se refiere al uso de una columna quiral (SS)Whelk-O1 (longitud de columna de 10 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de

dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 60 % B durante un tiempo total de 6 min. a un caudal de 2,5 ml/min.

“OD_ETOH_DEA_40_2,8ML_10CM” se refiere al uso de una columna quiral Chiralcel OD-3 (longitud de columna de 10 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 10 min. a un caudal de 2,8 ml/min.

“(SS)Whelk-O1_MeOH(DEA)_40” se refiere al uso de una columna quiral (SS)Whelk-O1 (longitud de columna de 10 cm), con CO_2 (fase móvil A) y metanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 10 min. a un caudal de 2,5 ml/min.

“OD_3_EtOH_DEA_40_2,5ML” se refiere al uso de una columna quiral Chiralcel OD-3 (longitud de columna de 15 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 14 min. a un caudal de 2,5 ml/min.

“AD_IPA_DEA_40_4ML_5CM” se refiere al uso de una columna quiral Chiralpak AD-3 (longitud de columna de 5 cm), con CO_2 (fase móvil A) e isopropanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 2,5 min. a un caudal de 4 ml/min.

“AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM” se refiere al uso de una columna quiral Chiralpak AD-3 (longitud de columna de 5 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando de 5 % B a 40 % B durante un tiempo total de 4 min. a un caudal de 4 ml/min.

“AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM” se refiere al uso de una columna quiral Chiralpak AD-3 (longitud de columna de 5 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 2,5 min. a un caudal de 4 ml/min.

“IG_ETOH_DEA_40_4ML_5CM” se refiere al uso de una columna quiral Chiralpak IG-3 (longitud de columna de 5 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 2 min. a un caudal de 4 ml/min.

“OD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM” se refiere al uso de una columna quiral Chiralcel OD-3 (longitud de columna de 5 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 2 min. a un caudal de 4 ml/min.

"AD-3_EtOH(DEA)_5_40_2,5ML" se refiere al uso de una columna quiral Chiralpak AD-3 (longitud de columna de 15 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando de 5 % B a 40 % B durante un tiempo total de 10 min. a un caudal de 2,5 ml/min.

"AD_3_IPA_DEA_40_2,5ML" se refiere al uso de una columna quiral Chiralpak AD-3 (longitud de columna de 15 cm), con CO_2 (fase móvil A) e isopropanol con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), y usando 40 % B durante un tiempo total de 9 min. a un caudal de 2,5 ml/min.

"IG_3_EtOH_DEA_40_28ML" se refiere al uso de una columna quiral "Chiralpak IG-3" (longitud de columna de 10 cm), con CO_2 (fase móvil A) y etanol (con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), usando un 40 % B durante un tiempo total de 8 min, a un caudal de 2,8 ml/min.

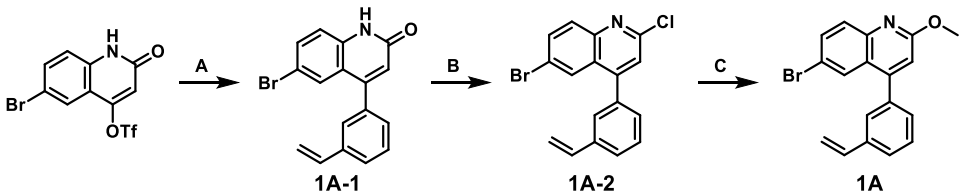
"OJ_MEOH_DEA_5_40_28ML_8MIN" usando una columna quiral "Chiralcel OJ-3" (longitud de columna de 10 cm), con CO_2 (fase móvil A) y metanol (con 0,05 % de dietilamina (v/v) (fase móvil B), usando de un 5 % a 40 % B de gradiente durante un tiempo total de 8 min, a un caudal de 2,8 ml/min.

6.1 EJEMPLOS SINTÉTICOS

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS INTERMEDIOS

EJEMPLO 1A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 1A

Esquema 1A - Síntesis del Intermedio **1A**



Paso A: Preparación de (**1A-1**)

A una solución de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo (10 g, 26,87 mmol) en dioxano (300 ml) se le agregó ácido (3-vinilfenil)borónico (3,98 g, 26,87 mmol) y TEA (8,16 g, 80,62 mmol, 11,22 ml). $Pd(PPh_3)_4$ (1,55 g, 1,34 mmol) se agregó a la mezcla en N_2. La reacción se agitó a 100 °C durante 8 h en N_2. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 10 g de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y MeOH/DCM = 1:10 (200 ml). La mezcla se extrajo con MeOH/DCM = 1:10 (200 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se trituró en EtOAc

(100 ml) a 25 ºC durante 30 min obteniéndose **1A-1** (17 g, 52,12 mmol, 97,01 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,04 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,96 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 0,86 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{17}H_{13}BrNO$ $[M+H]^+$ 326,0, hallado 325,9.

Paso B: Preparación de (**1A-2**)

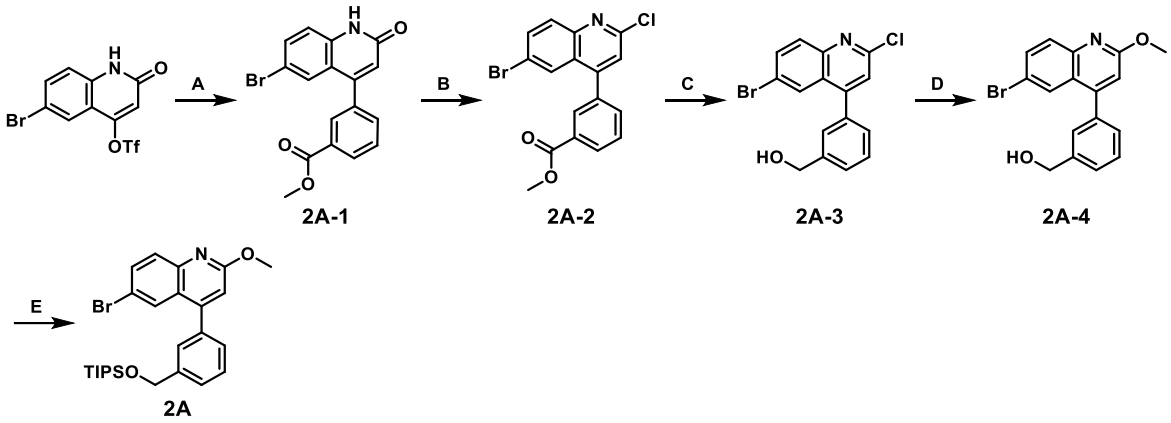
Una solución de **1A-1** (17 g, 52,12 mmol) en $POCl_3$ (226,14 g, 1,47 mol, 137,05 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. $POCl_3$ se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La capa orgánica se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **1A-2** (15 g, 43,52 mmol, 83,04 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,00-7,96 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,48-7,27 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* =10,8 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 1,05 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{17}H_{12}BrClN$ $[M+H]^+$ 344,0, hallado 343,7.

Paso C. Preparación de 6-bromo-2-metoxi-4-(3-vinilfenil)quinolina (**1A**)

A una solución de **1A-2** (15 g, 43,52 mmol) en MeOH (150 ml) y THF (150 ml) se le agregó NaOMe (11,76 g, 217,62 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en N_2. Los disolventes se eliminaron a presión reducida obteniéndose un crudo que se diluyó con agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **1A** (9 g, 26,45 mmol, 60,78 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,87-7,86 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,47-7,27 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 5,84 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* =11,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,08 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{18}H_{15}BrNO$ $[M+H]^+$ 340,0, hallado 339,9.

EJEMPLO 2A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 2A

Esquema 2A - Síntesis del Intermedio **2A**



Paso A: Preparación de (**2A-1**)

A una solución de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo (30 g, 80,62 mmol) y ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (14,51 g, 80,62 mmol) en dioxano (600 ml) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (4,66 g, 4,03 mmol) y TEA (24,47 g, 241,86 mmol, 33,66 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con EtOAc (100 ml) obteniéndose **2A-1** (27,4 g, 76,50 mmol, 94,89 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,08 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 3H), 6,54-6,50 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Paso B: Preparación de (**2A-2**)

Una mezcla de **2A-1** (75 g, 209,39 mmol) en$POCl_3$ (300 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1500 ml) y se ajustó el pH = 7~8 con la solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en DCM = 0 a 30 %) obteniéndose **2A-2** (70 g, 185,86 mmol, 88,76 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Paso C: Preparación de (**2A-3**)

A una mezcla de **2A-2** (24 g, 63,72 mmol) en THF (200 ml) se le agregó DIBAL-H (1 M en tolueno, 140,19 mmol, 140,19 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (200 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **2A-3** (22

g, 63,11 mmol, 99,04 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Paso D: Preparación de (**2A-4**)

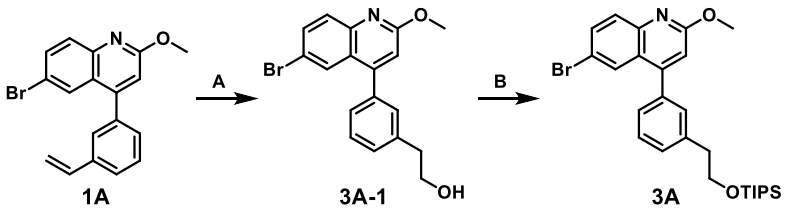
A una mezcla de **2A-3** (500 mg, 1,43 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se le agregó NaOMe (154,96 mg, 2,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a agua (20 ml) y se agregó HCl (5 M en H_2O) a la mezcla para ajustar el pH = 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **2A-4** (478 mg, 1,39 mmol, 97,20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,82 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).

Paso E: Preparación de 6-bromo-2-metoxi-4-(3-(((triisopropilsilil)oxi)metil) fenil)quinolina (**2A**)

Una solución de **2A-4** (12 g, 34,86 mmol), TIPSCl (6,05 g, 31,38 mmol, 6,71 ml) e imidazol (5,93 g, 87,16 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **2A** (13 g, 25,97 mmol, 74,50 % de rendimiento). **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,86 (D, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,23-1,13 (m, 3H), 1,11-1,07 (m, 18H).

EJEMPLO 3A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 3A

Esquema 3A - Síntesis del Intermedio **3A**



Paso A: Preparación de (**3A-1**)

A una solución de **1A** (5 g, 14,70 mmol) en THF (50 ml) se agregó 9,9'-dibora-9,9'-

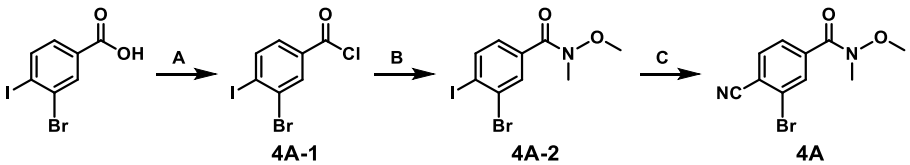
bi(biciclo[3.3.1]nonano) (5,34 g, 22,05 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Se agregó EtOH (5 ml) a la mezcla anterior. Se agregó H_2O_2 (16,66 g, 146,97 mmol, 14,12 ml, 30 % de pureza) a la mezcla anterior, seguido de NaOH (5 M en H_2O, 29,39 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, se agregó a la mezcla solución saturada de Na_2SO_3 (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **3A-1** (3,6 g, 10,05 mmol, 68,37 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 7,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

Paso B: Preparación de 6-bromo-2-metoxi-4-(3-(((triisopropilsilil)oxi)etil) fenil)quinolina (**3A**)

A una mezcla de **3A-1** (3,6 g, 10,05 mmol) e imidazol (1,37 g, 20,10 mmol) en DMF (40 ml) se le agregó TIPSCl (2,13 g, 11,05 mmol, 2,37 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **3A** (4,2 g, 8,16 mmol, 81,20 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,10-1,04 (m, 3H), 1,01-0,98 (m, 18H).

EJEMPLO 4A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 4A

Esquema 4A - Síntesis del Intermedio **4A**



Paso A: Preparación de (**4A-1**)

Una solución de ácido 3-bromo-4-yodobenzoico (50 g, 152,95 mmol) en $SOCl_2$ (200 ml) se calentó hasta 80 °C y se mantuvo en agitación durante 16 h. La mezcla de

reacción se combinó con otro lote preparado a partir de ácido 3-bromo-4-yodobenzoico (50 g, 152,95 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida obteniéndose **4A-1** (105 g, 304,03 mmol, 99,39 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

Paso B: Preparación de (**4A-2**)

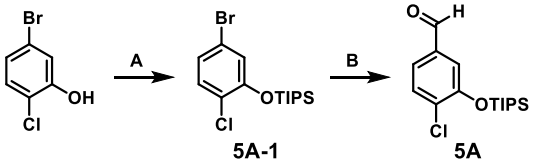
A una solución de cloruro de hidrógeno de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (38,55 g, 395,24 mmol) en DCM (300 ml) se agregó TEA (153,82 g, 1,52 mol, 211,59 ml). Se agregó lentamente a la mezcla anterior una mezcla de **4A-1** (105 g, 304,03 mmol) en DCM (300 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El residuo se vertió en H_2O (300 ml) y se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (400 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml x 2), se secó con Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose **4A-2** (110 g, 297,31 mmol, 97,79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El crudo usado directamente para el siguiente paso. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,85 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_9H_{10}BrINO_2$ $[M+H]^+$ 369,9, hallado 369,9.

Paso C: Preparación de 3-bromo-4-ciano-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (**4A**)

A una mezcla de **4A-2** (55 g, 148,66 mmol) en DMSO (125 ml) se le agregó CuCN (26,63 g, 297,31 mmol, 64,95 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3,5 h y luego se mantuvo a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió enH_2O(500 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron obteniéndose el producto crudo, que se trituró con éter de petróleo/EtOAc = 3:1 (100 ml) a 25 °C durante 30 min obteniéndose **4A** (28,2 g, 104,80 mmol, 70,50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **HPLC** R_t = 7,39 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 92,36 %.

EJEMPLO 5A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 5A

Esquema 5A - Síntesis del Intermedio **5A**



5A-1 **5A**

Paso A: Preparación de (**5A-1**)

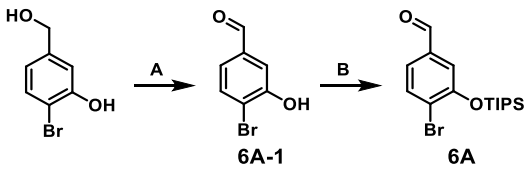
A una solución de 5-bromo-2-clorofenol (5 g, 24,10 mmol) en DMF (50 ml) se le agregó NaH (1,45 g, 36,15 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó a la mezcla TIPSCl (6,97 g, 36,15 mmol, 7,74 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3,5 h. La mezcla se vertió en agua (500 ml) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml x 2), salmuera (500 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 % a 1 %) obteniéndose **5A-1** (8,7 g, 23,91 mmol, 99,21 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 1,33-1,27 (m, 3H), 1,16-1,10 (m, 18H).

Paso B: Preparación de 4-cloro-3-((triisopropilsilil)oxi)benzaldehído (**5A**)

A una solución de **5A-1** (2 g, 5,50 mmol) y TMEDA (830,51 mg, 7,15 mmol, 1,08 ml) en THF redestilado (15 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 7,15 mmol, 2,86 ml). ml) a -70 °C. La mezcla se agitó de -70 °C a -20 °C durante 1 hora. Luego se agregó DMF (4,02 g, 54,98 mmol, 4,23 ml) a la mezcla a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h y a 15 °C durante 0,5 h. Se agregó solución saturada de NH_4Cl (100 ml) a la mezcla a 15 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml x 2), salmuera (150 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 1 %) obteniéndose **5A** (1 g, 3,20 mmol, 58,18 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,90 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,15-1,10 (m, 18H).

EJEMPLO 6A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 6A

Esquema 6A - Síntesis del Intermedio **6A**



6A-1 **6A**

Paso A: Preparación de (**6A-1**)

Una mezcla de 2-bromo-5-(hidroximetil)fenol (10 g, 49,25 mmol) y MnO_2 (42,82 g, 492,53 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a 40 °C durante 12 h. Después de enfriar a

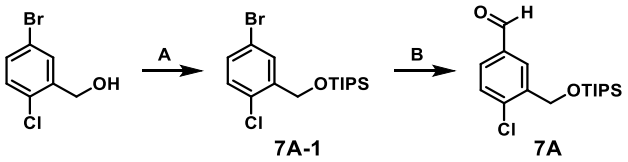
ta, la mezcla se filtró a través de Celite. La torta se lavó con MeOH (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se concentró obteniéndose **6A-1** (5 g, 24,87 mmol, 50,50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H).

Paso B: Preparación de 4-bromo-3-((triisopropilsilil)oxi)benzaldehído (**6A**)

A una mezcla de **6A-1** (5 g, 24,87 mmol) e imidazol (5,08 g, 74,62 mmol) en DCM (60 ml) se le agregó TIPSCl (4,80 g, 24,87 mmol, 5,32 ml) y la mezcla se agitó a 25° C durante 1 h. Se agregó agua (150 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (150 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **6A** (8,2 g, 22,95 mmol, 92,28 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,90 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 3H), 1,17-1,13 (m, 18H).

EJEMPLO 7A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 7A

Esquema 7A - Síntesis del Intermedio **7A**



Paso A: Preparación de (**7A-1**)

A una solución de (5-bromo-2-clorofenil)metanol (10 g, 45,15 mmol) en DCM (150 ml) se le agregó imidazol (7,68 g, 112,88 mmol) y TIPSCl (9,58 g, 49,67 mmol, 10,63 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 3 %) obteniéndose **7A-1** (17 g, 45,00 mmol, 99,58 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 1,55-1,16 (m, 3H), 1,10-1,08 (m, 18H).

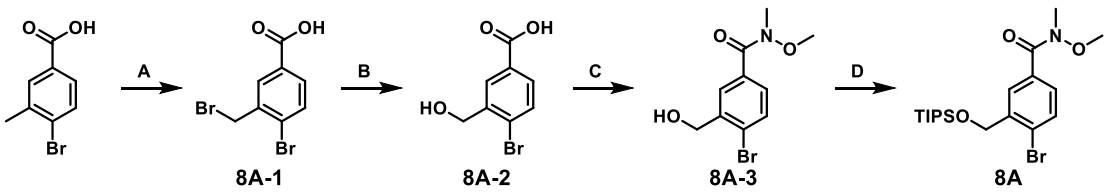
Paso B: Preparación de 4-cloro-3-((triisopropilsilil)oxi)metil)benzaldehído (**7A**)

A una solución de **7A-1** (15 g, 39,70 mmol) en THF (200 ml) se le agregó n-BuLi (2,5

M en n-hexano, 47,64 mmol, 19,06 ml) gota a gota con una jeringa a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min en N_2. Luego se agregó DMF (4,06 g, 55,58 mmol, 4,28 ml) a la mezcla anterior gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 3 %) obteniéndose **7A** (4,69 g, 14,35 mmol, 36,15 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,94 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,21-1,15 (m, 3H), 1,13-1,04 (m, 18H).

EJEMPLO 8A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 8A

Esquema 8A - Síntesis del Intermedio **8A**



Paso A: Preparación de (**8A-1**)

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (200 g, 930,04 mmol), NBS (248,29 g, 1,40 mol) y AIBN (30,54 g, 186,01 mmol) en CCl_4 (1600 ml) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se filtró. El producto bruto se trituró con CH_3CN (500 ml) obteniéndose una mezcla de **8A-1** y el compuesto de dibromometilo correspondiente (215 g, 731,44 mmol, 78,65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =13,36 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H) 7,78-7,82 (m, 2H), 4,82 (s, 2H).

Paso B: Preparación de (**8A-2**)

A una solución de la mezcla de **8A-1** y el compuesto de dibromometilo correspondiente (160 g, 544,33 mmol) en H_2O (1500 ml) se le agregó Na_2CO_3 (230,77 g, 2,18 mol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con HCl (4 M en H_2O) obteniéndose una torta blanca. El disolvente se eliminó de la torta blanca. Al producto anterior en MeOH (1000 ml) se le agregó $NaBH_4$ (24,00 g, 634,42 mmol) en N_2 y luego la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h en N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (400 ml) y se acidificó con HCl (1 M en H_2O) a pH = 2. La mezcla se colocó a presión reducida para eliminar el disolvente y luego se filtró. La torta blanca del filtrado se colocó a presión reducida para eliminar el exceso de disolvente

obteniéndose **8A-2** (120 g, 519,38 mmol, 95,42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,08-8,15 (m, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 4,53 (s, 2H).

Paso C: Preparación de (**8A-3**)

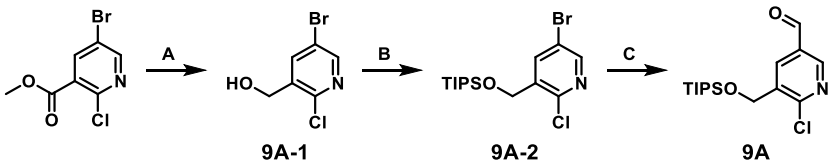
A una solución de **8A-2** (100 g, 432,90 mmol), *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (57,97 g, 594,31 mmol, HCl) y DIPEA (223,76 g, 1,73 mol, 301,56 ml) en DCM (1000 ml) se agregó T_3P (275,43 g, 865,64 mmol, 257,41 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 5 min. Se agregó agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con DCM (500 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 % a 35 %) obteniéndose **8A-3** (83 g, 302,80 mmol, 69,95 % rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,92 (s, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Paso D: Preparación de 4-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)benzamida (**8A**)

Una solución de **8A-3** (83 g, 302,80 mmol), TIPSCl (58,5 g, 303,42 mmol, 64,93 ml) e imidazol (51,54 g, 756,99 mmol) en DCM (800 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con DCM (600 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un residuo. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **8A** (104 g, 241,60 mmol, 79,79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 3H), 1,12-1,23 (m, 3H), 1,03-1,08 (m, 18H).

EJEMPLO 9A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 9A

Esquema 9A - Síntesis del Intermedio **9A**



Paso A: Preparación de (**9A-1**)

A una mezcla de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (20 g, 79,85 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C, se agregó lentamente DIBAL-H (1 M en tolueno, 175,66 mmol, 175,66 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 h. La solución saturada de tartrato de sodio y potasio (200 ml) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se combinó con otro lote preparado a partir de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (1 g, 3,99 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en DCM = 0 a 20 %) obteniéndose **9A-1** (16,5 g, 74,17 mmol, 88,47 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Paso B: Preparación de (**9A-2**)

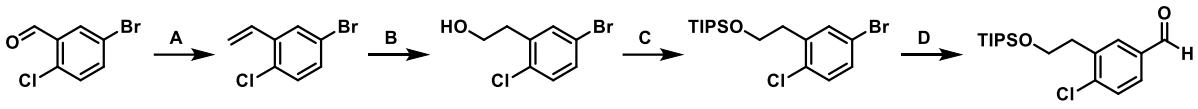
Una solución de **9A-1** (16,5 g, 74,17 mmol), TIPSCl (14,30 g, 74,17 mmol, 15,87 ml) e imidazol (12,62 g, 185,42 mmol) en DCM (200 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **9A-2** (19 g, 50,16 mmol, 67,63 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,24-1,16 (m, 3H), 1,10-1,06 (m, 18H).

Paso C: Preparación de 6-cloro-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)nicotinaldehído (**9A**)

A una solución de **9A-2** (18 g, 47,52 mmol) en THF (200 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 47,52 mmol, 19,01 ml) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min. Luego se agregó DMF (6,95 g, 95,04 mmol, 7,31 ml) a la mezcla anterior a -70 °C durante 30 min y la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **9A** (11,2 g, 34,15 mmol, 71,86 % de rendimiento) como un aceite marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,27-1,23 (m, 3H), 1,21-1,11 (m, 18H).

EJEMPLO 10A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 10A

Esquema 10A - Síntesis del Intermedio **10A**



10A-1 **10A-2** **10A-3** **10A**

Paso A: Preparación de (**10A-1**)

A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (42,32 g, 118,47 mmol) en THF (500 ml) se agregó t-BuOK (15,34 g, 136,70 mmol) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se agregó una solución de 5-bromo-2-cloro-benzaldehído (20 g, 91,13 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 2 %) obteniéndose **10A-1** (13,7 g, 62,99 mmol, 69,12 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,2, 17,6 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H).

Paso B: Preparación de (**10A-2**)

A una solución de **10A-1** (13,7 g, 62,99 mmol) en THF (280 ml) se agregó 9,9'-dibora-9,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonano) (15,24 g, 62,99 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se agregó EtOH (10 ml) a la mezcla anterior. Se agregó NaOH (5 M en H_2O, 629,91 mmol, 125,98 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y luego se agregó H_2O_2 (71,42 g, 629,91 mmol, 60,53 ml, 30 % de pureza) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agregó a una solución saturada de Na_2SO_3 (1000 ml) a 0 °C y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **10A-2** (13,45 g, 57,11 mmol, 90,67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Paso C: Preparación de (**10A-3**)

A una solución de **10A-2** (13,4 g, 56,90 mmol), imidazol (11,62 g, 170,70 mmol) en DMF (200 ml) se le agregó TIPSCl (16,46 g, 85,35 mmol, 18,26 ml) a 0 °C. La mezcla

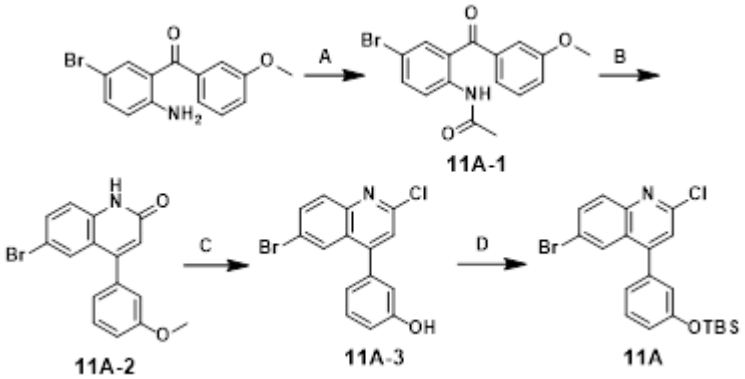
se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 1 %) obteniéndose **10A-3** (21 g, 53,59 mmol, 94,19 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,12-0,98 (m, 21H).

Paso D: Preparación de (5-bromo-2-clorofenetoxi)triisopropilsilano (**10A**)

A una solución de **10A-3** (5 g, 12,76 mmol) en THF (100 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 15,31 mmol, 6,12 ml) a -70 °C en N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h. Se agregó DMF (4,75 g, 64,98 mmol, 5 ml) a la mezcla de reacción a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl (500 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **10A** (1,72 g, 5,04 mmol, 39,50 % de rendimiento) como un aceite negro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,96 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,03-0,98 (m, 21H).

EJEMPLO 11A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 11A

Esquema 11A - Síntesis del Intermedio **11A**



Paso A: Preparación de **11A-1**

A una mezcla de (2-amino-5-bromofenil)(3-metoxifenil)metanona (500 g, 1,63 mol) en tolueno (3000 ml) se le agregó Ac2O (333,46 g, 3,27 mol, 305,93 ml) y la mezcla se

agitó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **11A-1** (528 g, 1,52 mol, 92,85 % de rendimiento) como un sólido marrón. **LC-MS:** Método: 5-95AB, R_t = 0,88 minutos, M/Z calculado para $C_{16}H_{15}BrNO_3$ $[M+H]^+$ 350,0, hallado 349,9.

Paso B: Preparación de **11A-2**

A una solución de **11A-1** (528 g, 1,52 mol) en DME (2000 ml) en agua con hielo se le agregó t-BuOK (340,31 g, 3,03 mol) en porciones, mientras se mantenía la temperatura a 20 °C en N_2. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h, después de lo cual la reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el DME. El residuo se trituró con agua (2000 ml, dos veces) y luego se agitó con EtOAc (1000 ml) a 25 °C durante 1 h obteniéndose **11A-2** (487 g, 1,47 mol, 97,27 % de rendimiento) como un sólido amarillo ^{1}**H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 7,73-7,64 (m, 1H), 7,50-7,34 (m, 3H), 7,15-6,93 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Paso C: Preparación de **11A-3**

A una solución de **11A-2** (50 g, 143,42 mmol) en DCM (500 ml) a -40 °C en N_2 se le agregó BBr_3 (53,90 g, 215,13 mmol, 20,73 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml). El pH se ajustó a 7 con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM (300 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (300 ml) a 25 °C durante 30 min y CH_3CN (200 ml) a 25 °C durante 30 min obteniéndose **11A-3** (42 g, 125,53 mmol, 87,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}**H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 9,92 (br s, 1H), 8,03-7,91 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 3H).

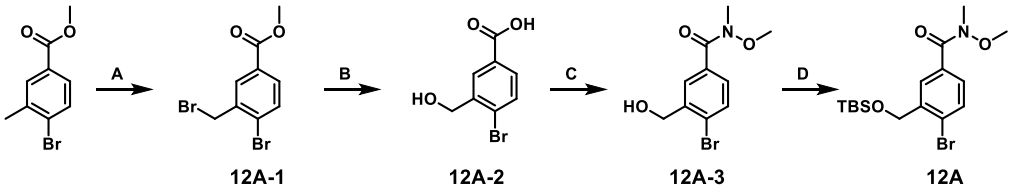
Paso D: Preparación de 6-bromo-4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-cloroquinolina (**11A**)

A una solución de **11A-3** (40 g, 119,55 mmol) en DCM (400 ml) se le agregó terc-butilclorodimetilsilano (18,02 g, 119,55 mmol, 14,65 ml) en N_2 a 0 °C, luego 1*H*-imidazol (17,91 ml) g, 263,00 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (400 ml) y luego se extrajo con DCM (400 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %, dos veces) obteniéndose **11A** (34 g, 75,75 mmol, 63,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 1H), 1,01-0,98 (m, 9H), 0,25-0,22 (m, 6H).

EJEMPLO 12A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 12A

Esquema 12A - Síntesis del Intermedio **12A**



Paso A: Preparación de (**12A-1**)

Una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (20 g, 87,31 mmol) y NBS (18,65 g, 104,77 mmol) en CH_3CN (400 ml) se hizo fluir en un rayo azul a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida obteniéndose **12A-1** (26 g, 84,42 mmol, 96,70 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Paso B: Preparación de (**12A-2**)

Paso B. A una solución de **12A-1** (50 g, 162,36 mmol) en H_2O (750 ml) se le agregó $LiOH.H_2O$ (20,44 g, 487,07 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó pH=3 con HCl (12 M) y luego se filtró obteniéndose **12A-2** (34 g, 147,16 mmol, 90,64 % de rendimiento) para obtener como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,21 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 6,23-5,13 (m, 1H), 4,53 (s, 2H).

Paso C: Preparación de (**12A-3**)

Una mezcla de **12A-2** (34 g, 147,16 mmol), *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (17,23 g, 176,59 mmol, HCl), DIEA (57,06 g, 441,48 mmol, 76,90 ml) y T_3P (70,23 g, 220,74 mmol), 65,64 ml) en DCM (350 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

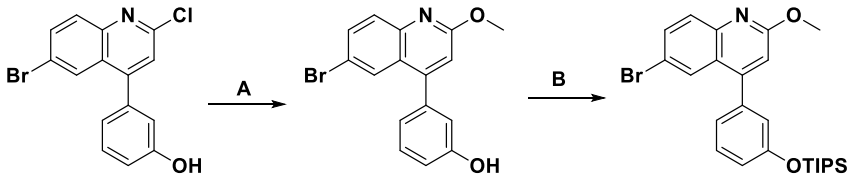
concentró obteniéndose **12A-3** (34 g, 124,04 mmol, 84,29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **LCMS** R_t = 1,97 min en cromatografía de 4,0 min, 0-60AB, ESI calcd. para $C_{10}H_{13}BrNO_3$ $[M+H]^+$ 274,0, hallado 273,6.

Paso D: Preparación de 4-bromo-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (**12A**)

Una mezcla de **12A-3** (34 g, 124,04 mmol), TBSCl (22,43 g, 148,84 mmol, 18,24 ml) e imidazol (16,89 g, 248,07 mmol) en DCM (350 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **12A** (35 g, 90,12 mmol, 72,66 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

EJEMPLO 13A: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 13A

Esquema 13A - Síntesis del Intermedio **13A**



11A-3 **13A-1** **13-A**

Paso A: Preparación de (**13A-1**)

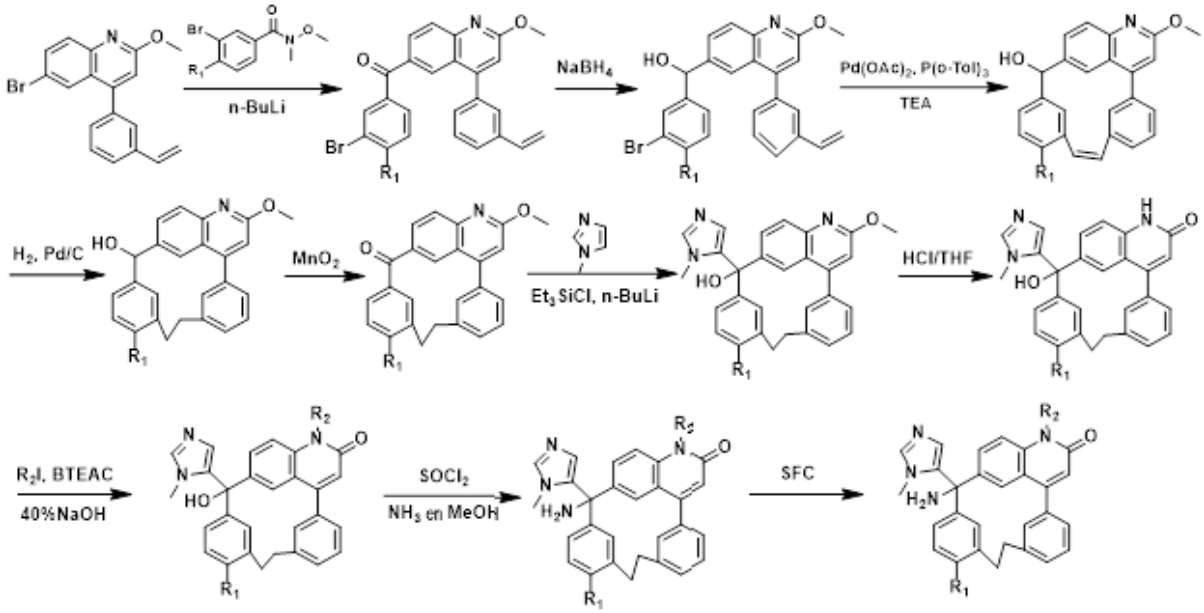
A una solución de **11A-3** (170 g, 508,08 mmol) en MeOH (800 ml) y THF (800 ml) a 25 °C se le agregó CH_3ONa (54,89 g, 1,02 mol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 12 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla se vertió en agua (1000 ml), se agitó durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con CH_3CN (500 ml) a 25 °C durante 30 min obteniéndose **13A-1** (130 g, 393,73 mmol, 67,98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (s, 3H), 7,43-7,29 (m, 1H), 6,99-6,84 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,64 (s, 1H).

Paso B: Preparación de 6-bromo-2-metoxi-4-(3-(((triisopropilsilil)oxi)fenil)-quinolina (**13A**)

Se agregó imidazol (58,97 g, 866,21 mmol) a una solución de **13A-1** (130 g, 393,73 mmol) en DCM (1500 ml) en N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó hasta que apareció una

solución transparente, se agregó gota a gota TIPSCl (75,91 g, 393,73 mmol, 84,25 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después de lo cual se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (1000 ml) y luego se extrajo con DCM (1000 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) y luego se trituró con MeOH (300 ml) a 25 °C durante 30 minutos obteniéndose **13A** (1,60 g, 328,87 mmol, 83,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}**H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,13-1,09 (m, 18H).

Esquema A - Método sintético general A



PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE EJEMPLO

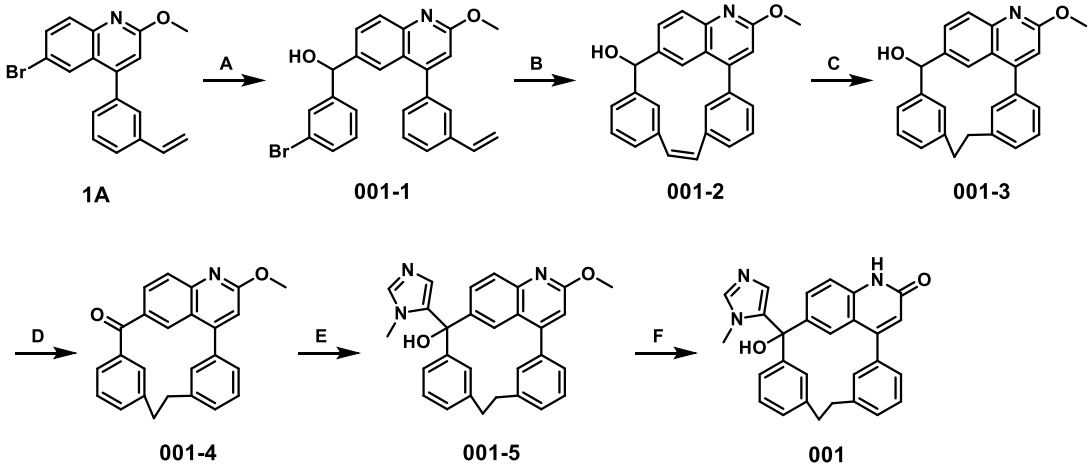
Se entiende que la referencia a un compuesto como se describe en la presente descripción mediante un número que incluye uno o dos "0" adicionales antes del número del compuesto o sin uno o dos "0" adicionales antes del número del compuesto se refieren al mismo compuesto. Por ejemplo, el compuesto final preparado en el Ejemplo 1: 3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^{2-}ona, a veces se denomina compuesto "001" a veces se denomina compuesto "1".

Se entiende además que la referencia a un compuesto como se describe en la

presente descripción que tiene uno o más estereocentros sin designar la quiralidad específica (por ejemplo, enantiómero R o S) se entenderá que se refiere al compuesto como una mezcla racémica (o una mezcla de diastereómeros), mientras que la inclusión de las designaciones R o S se entenderá que se refiere a una forma enantiomérica (o diastereómeros) del compuesto, tal como una forma enantioméricamente (o diastereoméricamente) enriquecida del compuesto, o un exceso enantiomérico de la forma enantiómera especificada del compuesto, de acuerdo con la discusión anterior con respecto al exceso enantiomérico y enantiomérico enriquecido. Se entiende que la notación de un compuesto con una designación R- o S- incluye un exceso enantiomérico o enantioméricamente enriquecido del enantiómero especificado del compuesto, y no se limita a solo el 100 % del enantiómero único especificado del compuesto. Por ejemplo, la referencia al compuesto 3 (o compuesto 003 o compuesto rac-003 o compuesto rac-3) se entenderá referida al compuesto preparado en el Ejemplo 3 y en su forma racémica: "4^4-cloro- 3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona". De manera similar, se entenderá que la referencia al compuesto (S)-3 (o compuesto (S)-003) se refiere al compuesto preparado en el Ejemplo 3 y en su forma de estereoisómero único (S): "(*S*)- 4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona".

EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 1

Esquema 1 - Síntesis del Compuesto **1**



Paso A: Preparación de (**001-1**)

A una solución de **1A** (2 g, 5,88 mmol) en THF (30 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 6,47 mmol, 2,59 ml) gota a gota con una jeringa a -78 °C en N_2. La mezcla

se agitó a -78 °C durante 5 min en N_2. Luego, se agregó gota a gota una solución de 3-bromobenzaldehído (1,14 g, 6,17 mmol) (*J. Chem. Sci*. **2015**, *175 (7)*, 1229-1234.) en THF (3 ml) a la mezcla anterior mediante jeringa y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 16 %) obteniéndose **001-1** (2,0 g, 4,48 mmol, 76,19 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,8, 17,6 Hz, 1H), 5,86-5,80 (m, 2H), 5,37-5,34 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,39 (s, 1H). **LCMS** R_t = 0,99 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{21}BrNO_2$ $[M+H]^+$ 446,1, hallado 445,9.

Paso B: Preparación de (**001-2**)

A una solución de **001-1** (2,0 g, 4,48 mmol) en CH_3CN (120 ml) se le agregó tri-*o*-tolilfosfano (272,77 mg, 896,19 µmol) y TEA (1,36 g, 13,44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (205,16 mg, 224,05 µmol) se agregó a la mezcla en N_2. La reacción se agitó a 85 °C durante 16 h en N_2. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 17 %) obteniéndose **001-2** (0,2 g, 547,31 µmol, 12,21 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,99 (abra, 1H), 7,90 (abra, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,09-7,08 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 0,90 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 366,1, hallado 366,0.

Paso C: Preparación de (**001-3**)

A una solución de **001-2** (0,2 g, 547,31 µmol) en EtOAc (30 ml) se agregó Pd/C (23,30 mg, 21,89 µmol, 10 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h en un globo de H_2 (15 psi). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose **001-3** (0,2 g, 544,31 µmol, 99,45 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,90 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB,

ESI calcd. para $C_{25}H_{22}NO_2$ $[M+H]^+$ 368,2, hallado 368,0.

Paso D: Preparación de (**001-4**)

A una solución de **001-3** (200 mg, 544,31 µmol) en DCM (40 ml) se le agregó MnO_2 (236,61 mg, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. El sólido se filtró. El filtrado se concentró obteniéndose **001-4** (198,9 mg, 544,30 µmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **^{1}H RMN** (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 8,33-8,30 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,66-7,47 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,37-3,25 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,00 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 366,1, hallado 366,0.

Paso E: Preparación de (**001-5**)

En flujo de N_2 seco, a una solución de 1-metil-1*H*-imidazol (86,28 mg, 1,05 mmol) en THF (2 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,05 mmol, 420,33 µl) gota a gota a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Et_3SiCl (158,38 mg, 1,05 mmol) en THF (1 ml) se agregó gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,05 mmol, 420,33 µl) gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó una solución de **001-4** (320 mg, 875,70 µmol) en THF (4 ml) gota a gota a la mezcla anterior a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose **001-5** (0,25 g, 558,63 µmol, 63,79 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,02-7,99 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89-6,87 (m, 3H), 6,60 -6,55 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,78 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 448,2, hallado 448,0.

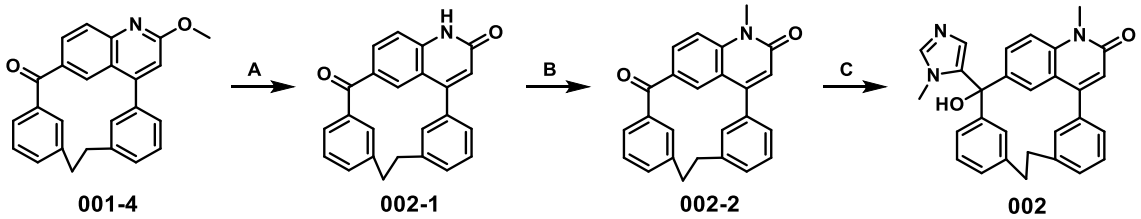
Paso F: Preparación de 3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**001**)

A una solución de **001-5** (0,25 g, 558,63 µmol) en THF (8 ml) se le agregó HCl (4 M enH_2O, 4,19 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con solución de NaOH (10 M enH_2O) y la mezcla se diluyó

con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) y purificó adicionalmente por Prep-HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm, agua (0,04 % NH_3-H_2O +10 mM NH_4HCO_3)-ACN como fase móvil, de 35-65 %, caudal (ml/min): 25) obteniéndose **001** (68,3 mg, 157,55 µmol, 28,20 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,49 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,04-2,86 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H). **LCMS** R_t = 3,23 min en cromatografía de 7 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 434,2, hallado 434,3. **HPLC** R_t = 2,84 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 2

Esquema 2 - Síntesis del Compuesto **2**



Paso A: Preparación de (**002-1**)

A una solución de **001-4** (198,9 mg, 544,30 µmol) en THF (8 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 4,08 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con solución de NaOH (10 M enH_2O) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida obteniéndose **002-1** (191,27 mg, 544,30 µmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,81 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$ 352,1, hallado 351,9.

Paso B: Preparación de (**002-2**)

A una solución de **002-1** (191,27 mg, 544,30 µmol) en THF (6 ml) se agregaron BTEAC (37,19 mg, 163,29 µmol) y NaOH (10 M en H_2O, 54,43 mmol, 5,44 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min. Luego se agregó yodometano (0,25 g, 1,76 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (5

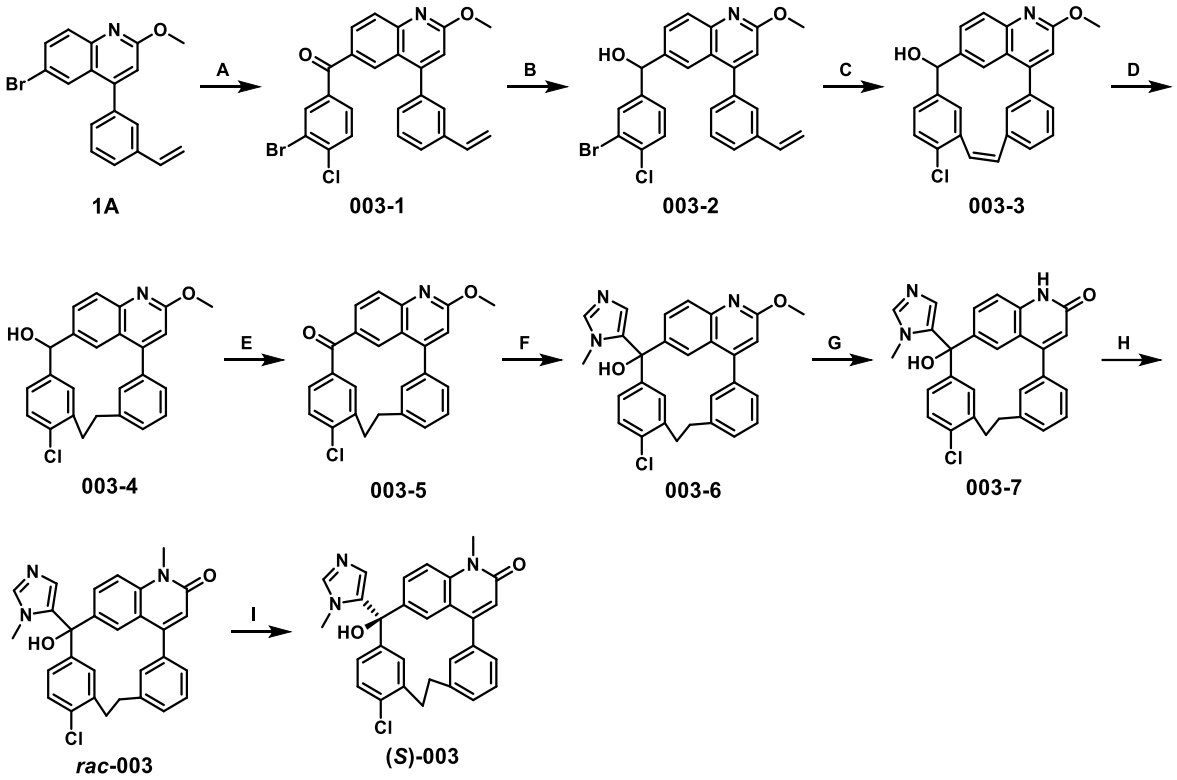
ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **002-2** (198,9 mg, 544,30 µmol, 100 % de rendimiento) como aceite amarillo. **LCMS** R_t = 0,85 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 366,1, hallado 366,0.

Paso C: Preparación de 3-hidroxi-2^{1}metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**002**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (53,63 mg, 653,16 µmol) en THF (1 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 653,16 µmol, 261,26 µl) gota a gota a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Et_3SiCl 98,45 mg, 653,16 µmol) en THF (0,5 ml) se agregó gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 653,16 µmol, 261,26 µl) gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó una solución de **002-2** (198,9 mg, 544,30 µmol) en THF (5 ml) gota a gota a la mezcla anterior a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (0,4 ml). Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por Prep-HPLC (Xtimate C18 100 x 30 mm x 3 µm, agua (10 mM NH_4HCO_3)-ACN como fase móvil, de 43-83 %, caudal (ml/min): 30) obteniéndose **002** (0,021 g, 47,15 µmol, 8,66 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02-8,00 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54-6,53 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,25- 3,18 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H). **LCMS** R_t = 1,68 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 448,2, hallado 448,3. **HPLC** R_t = 3,08 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 3: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 3

Esquema 3 - Síntesis del Compuesto **3**



Paso A: Preparación de (**003-1**)

A una solución de **1A** (2 g, 5,88 mmol) en THF (20 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 6,47 mmol, 2,59 ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min. Luego, una mezcla de 3-bromo-4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (1,64 g, 5,88 mmol) (WO2009/152082, 2009, A1) en THF (5 ml) se agregó gota a gota a la mezcla anterior mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 4 %) obteniéndose **003-1** (1,0 g, 2,09 mmol, 35,53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,63 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,73 (dd, *J* = 10,8, 17,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,21 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{18}BrClNO_2$ $[M+H]^+$ 478,0, hallado 478,1.

Paso B: Preparación de (**003-2**)

A una solución de **003-1** (0,9 g, 1,88 mmol) en THF (20 ml) se le agregó $NaBH_4$ (106,67 mg, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de

reacción se inactivó con agua (1,0 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 12 %) obteniéndose **003-2** (0,77 g, 1,60 mmol, 85,11 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (dd, *J* = 10,8, 17,2 Hz, 1H), 5,82-5,76 (m, 2H), 5,31 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 1,12 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{20}BrClNO_2$ $[M+H]^+$ 480,0, hallado 480,0.

Paso C: Preparación de (**003-3**)

A una solución de **003-2** (1,3 g, 2,70 mmol) en dioxano (250 ml) se agregó tri-*o*-tolilfosfano (164,60 mg, 540,79 µmol) y TEA (820,83 mg, 8,11 mmol, 1,13 ml). Se agregó $Pd(OAc)_2$ (60,71 mg, 270,39 µmol) a la mezcla en N_2. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1°: EtOAc en éter de petróleo = 0 a 12 %; 2°: EtOAc en éter de petróleo = 0 a 14 %) obteniéndose **003-3** (0,24 g, 600,20 µmol, 22,20 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,90 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,94 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 1,05 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{19}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 400,1, hallado 400,0.

Paso D: Preparación de (**003-4**)

A una solución de **003-3** (0,33 g, 825,27 µmol) en EtOAc (30 ml) se agregó Pd/C (17,57 mg, 16,51 µmol, 10 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h en un globo de H_2 (15 psi). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose **003-4** (0,35 g, 825,27 µmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 1,04 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{21}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 402,1, hallado 402,1.

Paso E: Preparación de (**003-5**)

A una solución de **003-4** (0,35 g, 825,27 µmol) en DCM (40 ml) se le agregó MnO_2 (378,58 mg, 4,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a

10 %) obteniéndose **003-5** (0,33 g, 825,27 µmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,44-8,24 (m, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-6,89 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,15 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{19}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 400,1, hallado 400,1.

Paso F: Preparación de (**003-6**)

En flujo de N_2 seco, a una solución de 1-metil-1*H*-imidazol (81,31 mg, 990,33 µmol, 78,94 µl) en THF (10 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 990,33 µmol, 396,13 µl) gota a gota a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Et_3SiCl (149,26 mg, 990,33 µmol) en THF (1,0 ml) se agregó gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 990,33 µmol, 396,13 µl) gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó una solución de **003-5** (0,33 g, 825,27 µmol) en THF (10 ml) gota a gota a la mezcla anterior a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 3 %) obteniéndose **003-6** (0,22 g, 456,46 µmol, 55,31 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,01-7,97 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,49-7,25 (m, 6H), 7,16-6,99 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H). **LCMS** R_t = 0,90 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 482,2, hallado 482,2.

Paso G: Preparación de (**003-7**)

A una solución de **003-6** (0,18 g, 373,47 µmol) en THF (8 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 16,06 mmol, 4,01 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con solución de NaOH (10 M enH_2O) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose **003-7** (0,17 g, 363,29 µmol, 97,27 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,80 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para

$C_{28}H_{23}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468,1, hallado 468,1.

Paso H: Preparación de (*rac*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (***rac*-003**)

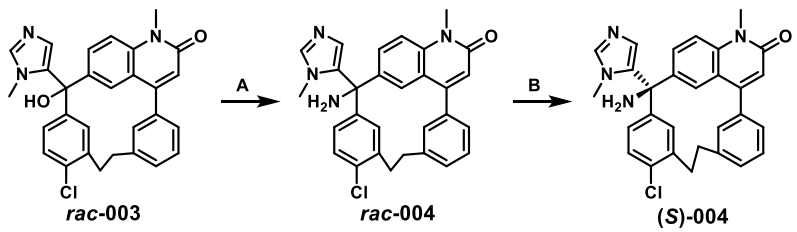
A una solución de **003-7** (0,17 g, 363,29 µmol) en THF (10 ml) se agregaron BTEAC (41,37 mg, 181,65 µmol) y NaOH (10 M en H_2O, 36,33 mmol, 3,63 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min. Luego se agregó yodometano (0,44 g, 3,10 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose ***rac*-003** (0,12 g, 248,98 µmol, 68,53 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,81 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 482,2, hallado 482,2.

Paso I: Preparación de (*S*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-003**)

rac*-003** (0,1 g, 207,48 µmol) se separó mediante SFC (columna: (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 % NH_{3H2O}_EtOH]; B %: 35 %-65 %, min) obteniéndose (S*)-003** (0,0354 g, 73,45 µmol, 35,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 7,95-7,92 (m, 1H), 7,48-7,31 (m, 8H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,40-6,24 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,93 (br s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,16-3,11 (m, 1H) 2,91-2,71 (m, 1H), 2,66-2,45 (m, 1H). **LCMS** R_t = 1,85 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 482,2, hallado 482,1. **HPLC** R_t = 3,54 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-003**: R_t = 3,55 min en 6 min (ee 100 %) ((SS)Whelk-O1_EtOH(DEA)_60), ((***R*)-003**:$_{Rt}$ = 2,23 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 4: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 4

Esquema 4 - Síntesis del Compuesto **4**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (***rac*-004**)

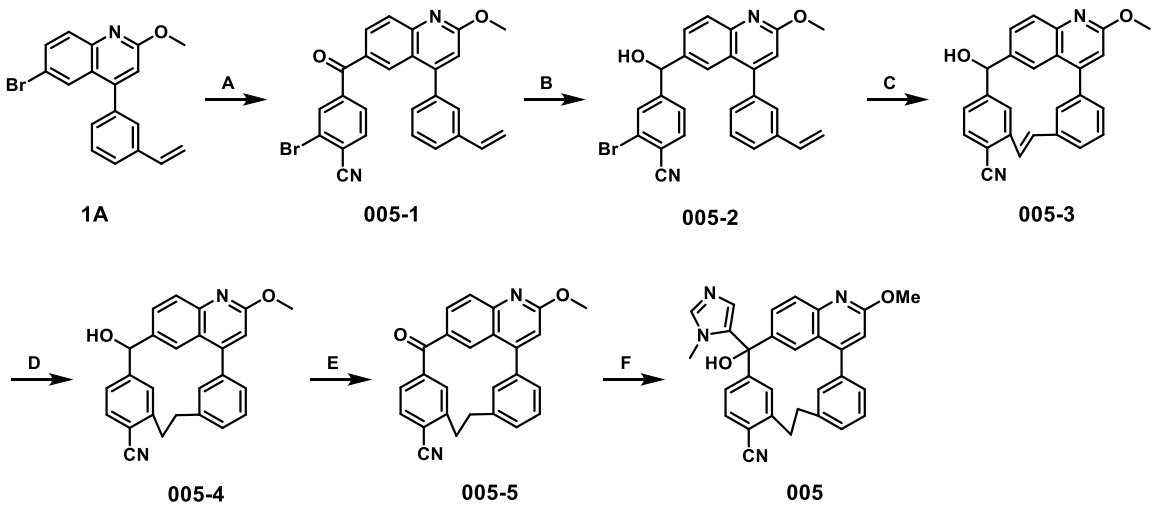
A una solución de ***rac*-003** (0,1 g, 207,48 µmol) en DMI (3 ml) se le agregó $SOCl_2$ (197,47 mg, 1,66 mmol, 120,41 µl) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 35 °C durante 1,5 h. La mezcla anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 14,27 ml) gota a gota mediante jeringa a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. MeOH se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose ***rac*-004** (0,07 g, 145,53 µmol, 70,14 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,78 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}ClN_4O$ $[M+H]^+$ 481,2, hallado 481,1. **HPLC** R_t = 6,59 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 93,82 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-004**)

rac*-004** (0,07 g, 145,53 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 %NH_{3H2O}_EtOH]; B %: 55 %-55 %, min) obteniéndose (S*)-004** (33,0 mg, 68,61 µmol, 47,14 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 7,99-7,97 (m, 1H), 7,51-7,29 (m, 8H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,13-5,86 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,96-2,76 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H). **LCMS** R_t = 1,79 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}ClN_4O$ $[M+H]^+$ 481,2, hallado 481,1. **HPLC** R_t = 3,33 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-004**: R_t = 5,68 min en 10 min (ee 100 %) (OD_ETOH_DEA_40_2,8ML_10CM), ((***R*)-004**:$_{Rt}$ = 2,94 min (ee 97,70 %)).

EJEMPLO 5: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 5

Esquema 5 - Síntesis del Compuesto **5**



Paso A: Preparación de (**005-1**)

A una solución de **1A** (13 g, 38,21 mmol) en THF (170 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 16,81 ml, 49,67 mmol) gota a gota a -78 ºC en N_2. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 20 min. Luego se agregó una solución de **4A** (13,37 g, 49,67 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla anterior en N_2. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **005-1** (6,5 g, 13,85 mmol, 36,24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,14-8,13 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,73-7,72 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 10,8 Hz, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,08 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{26}H_{18}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$ 469,1, hallado 468,8.

Paso B: Preparación de (**005-2**)

A una solución de **005-1** (6,5 g, 13,85 mmol) en THF (120 ml) se le agregó $NaBH_4$ (681,11 mg, 18,00 mmol l) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0,5 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **005-2** (4,46 g, 9,46 mmol, 68,30 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 6H), 7,51-7,31 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,33 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 1,01 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{26}H_{20}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$ 471,1, hallado 471,0.

Paso C: Preparación de (**005-3**)

A una solución de **005-2** (4 g, 8,49 mmol) en dioxano (400 ml) se le agregó tri-*o*-tolilfosfano (516,59 mg, 1,70 mmol) y TEA (2,58 g, 25,46 mmol, 3,54 ml). Se agregó $Pd(OAc)_2$ (190,53 mg, 848,64 µmol) a la mezcla en N_2. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($^{1.°}$. : EtOAc en éter de petróleo = 0 a 40 %;$^{2.°}$: EtOAc en éter de petróleo = 0 a 32 %) obteniéndose **005-3** (1,1 g, 2,82 mmol, 33,23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,99 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,43-7,39

(m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H). **LCMS** R_t = 0,91 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{26}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 391,1, hallado 391,0. **HPLC** R_t = 10,21 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 94,27 %.

Paso D: Preparación de (**005-4**)

A una mezcla de **005-3** (1 g, 2,56 mmol) en THF (40 ml) y MeOH (20 ml) se le agregó Pd/C (1,38 g, 1,28 mmol, 10 % de pureza) a 25 °C en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con H_2. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y el líquido del filtro se concentró a presión reducida obteniéndose **005-4** (0,9 g, 2,29 mmol, 89,45 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que no se purificó y se usó directamente en el siguiente paso. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,96-6,83 (m, 2H), 6,51 (*s*, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,24-3,05 (m, 4H).

Paso E: Preparación de (**005-5**)

A una mezcla de **005-4** (0,9 g, 2,29 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó MnO_2 (3,99 g, 45,87 mmol) a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 40 °C durante 10 h. La mezcla se filtró. El líquido de filtro se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **005-5** (0,6 g, 1,54 mmol, 67,25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,28-8,18 (m, 2H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,29 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 4,16-4,01 (m, 3H), 3,60-3,38 (m, 4H).

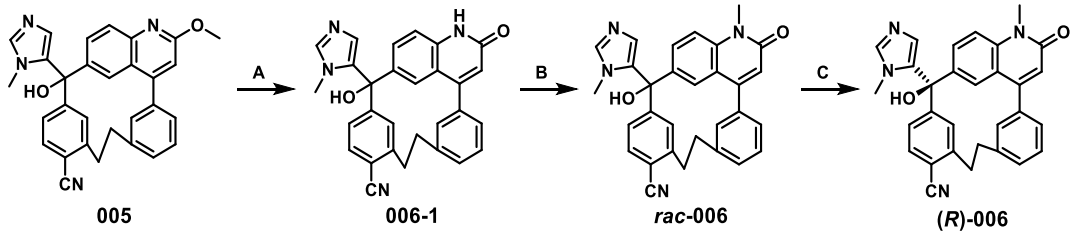
Paso F: Preparación de 3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**005**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (94,63 mg, 1,15 mmol, 91,87 µl) en THF (5 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,15 mmol, 461,03 µl) a -75ºC. °C en N_2. La mezcla se agitó a -75 °C durante 30 min, luego se agregó Et_3SiCl (173,72 mg, 1,15 mmol, 196,07 µl) gota a gota a -75 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 30 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,15 mmol, 461,03 µl) gota a gota a -75 °C y se agitó a -75 °C durante 1 h. Se agregó una solución de **005-5** (300 mg, 768,38 µmol) en THF (5 ml) antes de la reacción a -75 °C, y esta mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 3 %) y Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 65 %-95 %, 7,8 min) obteniéndose **005** (114,6 mg, 242,52 µmol, 31,56 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8,11-8,04 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,94 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{25}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 473,2, hallado 473,2. **HPLC** R_t = 3,77 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,68 %.

EJEMPLO 6: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 6

Esquema 6 - Síntesis del Compuesto **6**



Paso A: Preparación de (**006-1**)

A una solución de **005** (0,6 g, 1,27 mmol) en THF (20 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 40,01 mmol, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. **006-1** (0,58 g, 1,26 mmol, 99,21 % de rendimiento) se obtuvo como un líquido amarillo en THF, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 459,2, hallado 459,0.

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (***rac*-006**)

A una solución de **006-1** (0,58 g, 1,26 mmol) en THF (20 ml) se agregaron BTEAC (143,50 mg, 630,00 µmol) y NaOH (10 M en H_2O, 12,60 mmol, 1,26 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Luego se agregó yodometano (232,50 mg, 1,64 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a 25 °C durante 15,5 h. La reacción se

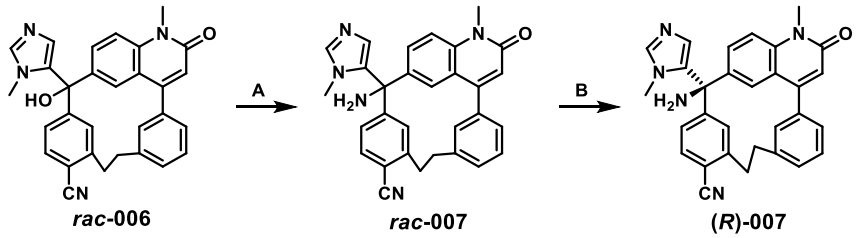
diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose ***rac*-006** (0,59 g, 1,25 mmol, 99,21 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,02-7,97 (m, 1H), 7,77-7,62 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,89- 2,63 (metro, 2H). **LCMS** R_t = 1,56 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{30}H_{25}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 473,2, hallado 473,1. **HPLC** R_t = 6,73 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 98,12 %.

Paso C: Preparación de (*R*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-006**)

El ***rac*-006** (90 mg, 190,46 µmol) se purificó por SFC (columna: (s, s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 %NH_{3H2O}_MeOH]; B %: 55 %-55 %, min) obteniéndose (***R***)-**006** (12,5 mg, 26,45 µmol, 13,89 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,52-7,30 (m, 6H), 6,85-6,65 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36-6,20 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 4H), 2,90-2,65 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,56 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{25}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 473,2, hallado 473,1. **HPLC** R_t = 2,77 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***R***)**-006**: R_t = 7,55 min en 10 min (ee 99,67 %) ((SS)Whelk-O1_MeOH(DEA)_40), ((***S***)**-006**:R_t = 4,94 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 7: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 7

Esquema 7 - Síntesis del Compuesto **7**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (***rac*-007**)

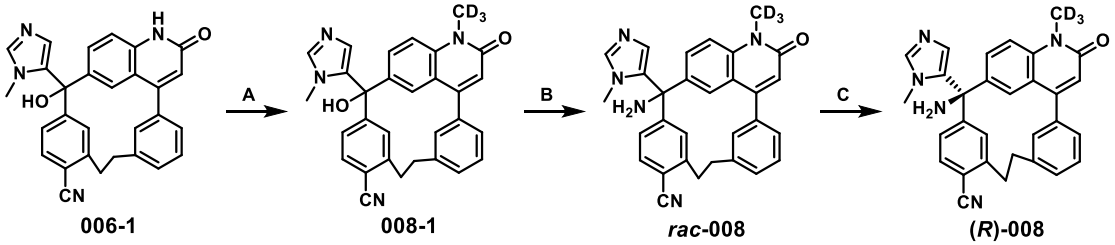
A una solución de ***rac*-006** (0,25 g, 529,06 µmol) en DMI (3 ml) se le agregó $SOCl_2$ (629,42 mg, 5,29 mmol l) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla resultante se agregó gota a gota a NH_3 en MeOH (7 M, 10,91 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose ***rac*-007** (160 mg, 339,30 µmol, 66,13 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{30}H_{26}N_5O$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t = 5,99 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 96,89 %.

Paso B: Preparación de (*R*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-007**)

rac*-007** (160 mg, 339,31 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 % NH_{3H2O}_EtOH]; B %: 50 %-50 %, min) obteniéndose (R***)-**007** (37,9 mg, 80,37 µmol, 23,69 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,08-8,06 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 4H). **LCMS** R_t = 0,73 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{30}H_{26}N_5O$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,2. **HPLC** R_t = 5,99 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***R***)**-007**: R_t = 7,85 min en 14 min (ee 99,56 %) (OD_3_EtOH_DEA_40_2,5ML), ((***S***)**-007**: R_t = 4,85 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 8: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 8

Esquema 8 - Síntesis del Compuesto **8**



Paso A: Preparación de (**008-1**)

A una mezcla de **006-1** (0,2 g, 436,20 µmol) en DMF (2 ml) se le agregó yodometano-d_3 (123,83 mg, 872,39 µmol, 53,14 µl) y K_2CO_3 (180,86 mg, 1,31 mmol) a 25ºC °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se agregó a agua (30 ml). La

mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 0,2 g de **006-1**. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose **008-1** (300 mg, 630,84 µmol, 72,31 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05-7,94 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,53 (m, 3H), 7,52-7,24 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93-6,67 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,45-6,00 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32-3,19 (m, 4H).

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*rac*)-008**)

A una solución de **008-1** (250 mg, 525,70 µmol) en DMI (3 ml) se le agregó $SOCl_2$ (625,43 mg, 5,26 mmol, 381,36 µl) a 25 °C en N_2. Luego la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 30 ml) se agregó la mezcla anterior a -10 °C en N_2. La mezcla se agitó a -10 °C durante 0,5 h. La mezcla se agregó a agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (130 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose ***rac*-008** (120 mg, 252,86 µmol, 48,10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,16-7,91 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,22 (m, 7H), 7,11 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,11-2,78 (m, 2H).

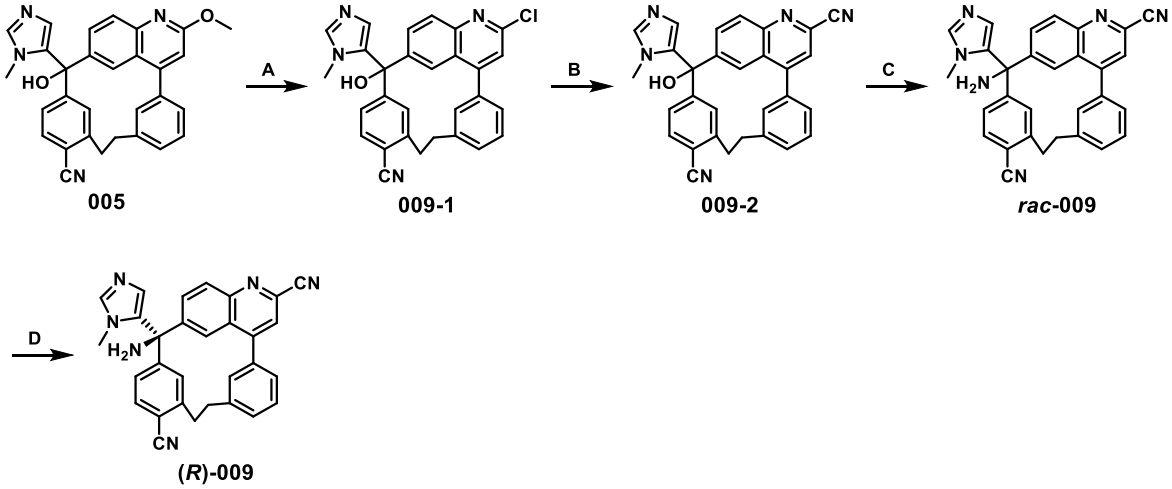
Paso C: Preparación de (*R*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*R*)-008**)

rac*-008** (100 mg, 210,72 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3-H_2O IPA]; B %: 50 %-50 %, min) para producir (R***)-**008** (31,9 mg, 67,22 µmol, 31,90 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,07 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,50 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para

$C_{30}H_{23}D_3N_5O$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,2. **HPLC** R_t = 2,57 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***R***)**-008**: R_t = 1,43 min en 2,5 min (ee 100 %) (AD_IPA_DEA_40_4ML_5CM), ((***S***)**-008**: R_t = 0,62 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 9: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 9

Esquema 9 - Síntesis del Compuesto **9**



Paso A: Preparación de (**009-1**)

A una mezcla de **005** (0,25 g, 529,06 µmol) se le agregó $POCl_3$ (811,21 mg, 5,29 mmol, 491,64 µl) a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se agregó solución de NaOH (0,5 M en H_2O) para ajustar el pH = 8. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **009**-**1** (0,15 g, 314,49 µmol, 59,44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,87-7,71 (m, 3H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,56-7,39 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,13 -6,94 (m, 1H), 6,76-6,49 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,07-2,83 (m, 4H).

Paso B: Preparación de (**009-2**)

A una mezcla de **009**-**1** (0,15 g, 314,49 µmol) en DMF (2 ml) se le agregaron $Zn(CN)_2$ (0,74 g, 6,30 mmol, 400,00 µl) y $Pd(PPh_3)_4$ (72,68 mg, 62,90 µmol) en un matraz de fondo de tres bocas de 100 ml a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se agregó a agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose **009-2** (120 mg, 256,67 µmol, 81,61 % de rendimiento) como un sólido rosa. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,38-8,19 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,61-7,43 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 7,21-6,96 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H).

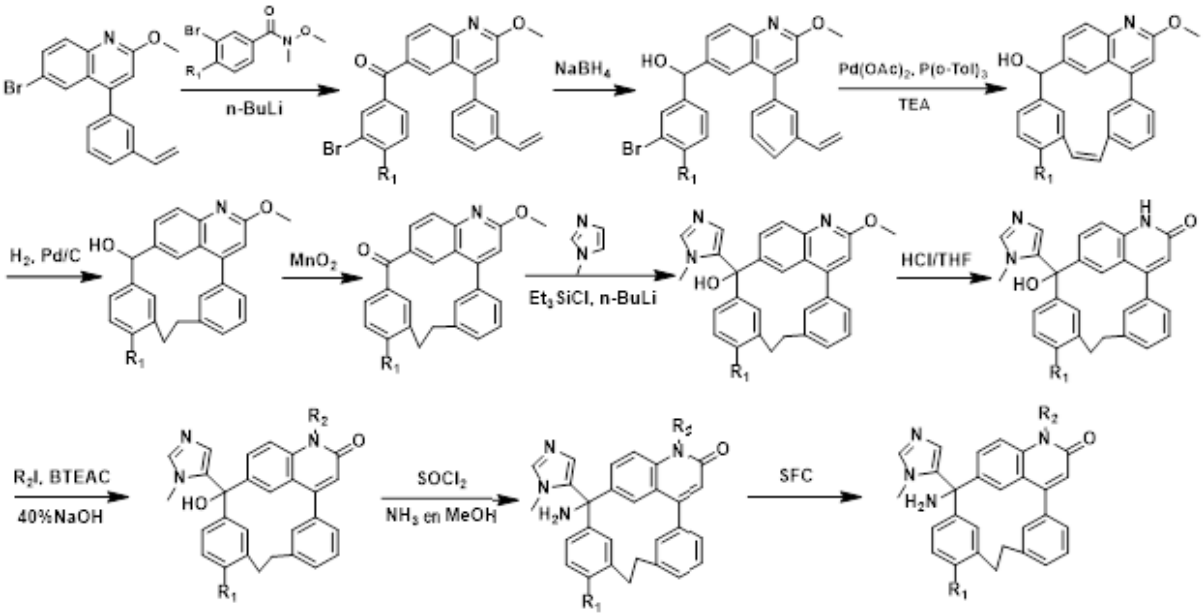
Paso C: Preparación de (*rac*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*rac*)-009**)

A una solución de **009-2** (100 mg, 213,89 µmol) en DMI (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (254,47 mg, 2,14 mmol, 155,16 µl) a 25 ºC en N_2. Luego la mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 1 h. A una mezcla de NH_3 en MeOH (7 M, 30 ml) se agregó la mezcla anterior a -10 °C en N_2. La mezcla se agitó a -10 °C durante 0,5 h. La mezcla se agregó a agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (130 ml), se secó en Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose ***rac*-009** (70 mg, 150,04 µmol, 70,15 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 0,79 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{23}N_6$ $[M+H]^+$ 467,2, hallado 467,3.

Paso D: Preparación de (*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*R*)-009**)

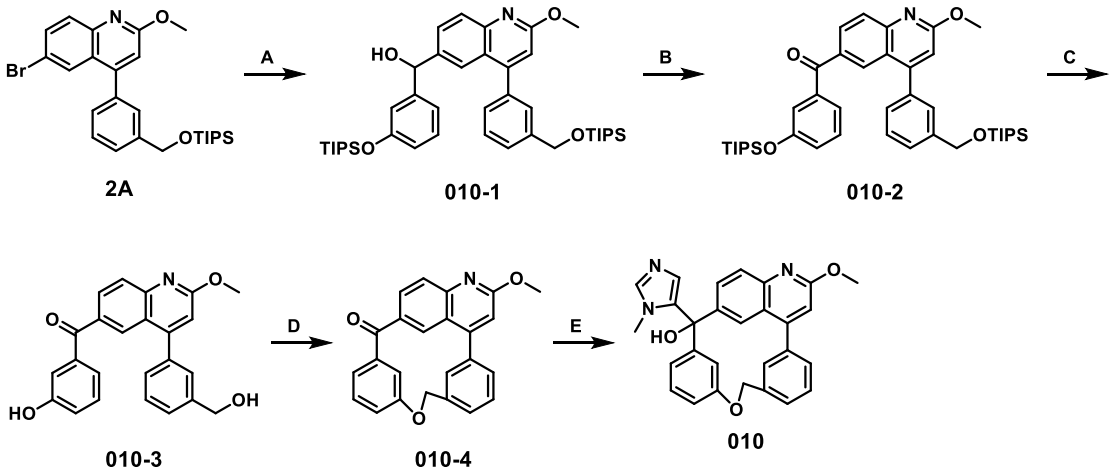
rac*-009** (70 mg, 150,04 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 %NH_{3H2O}_EtOH]; B %: 40 %-40 %) para producir (R*)-009** (20,1 mg, 43,08 µmol, 28,71 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,38 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,26 (m, 6H), 6,97 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,76 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{23}N_6$ $[M+H]^+$ 467,2, hallado 467,1. **HPLC** R_t = 3,29 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 95,46 %. **HPLC quiral** (***R*)-009**: R_t = 2,15 min en 4 min (ee 99,34 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***S*)-009**: R_t = 1,81 min (ee 99,70 %)).

Esquema B - Método sintético general B



EJEMPLO 10: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 10

Esquema 10 - Síntesis del Compuesto **10**



Paso A: Preparación de (**010-1**)

A una mezcla de **2A** (3,19 g, 6,37 mmol) en THF (30 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 7,65 mmol, 3,06 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 5 min, una solución de 3-((triisopropilsilil)oxi)benzaldehído (2,13 g, 7,65 mmol) (*J. Med. Chem*. **2017**, *60* (11), 4636-4656.) en THF (10 ml) y se agitó a -78 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl (60 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con otro lote preparado a partir de 3 g de **2A** para la purificación. El producto bruto combinado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM en éter de petróleo = 0 a 80 %) obteniéndose **010-1** (3,4 g, 4,86 mmol, 39,28 % de rendimiento) como un

aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,59 (m, 5H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H), 5,77 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,86 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,22-1,14 (m, 6H), 1,11-1,09 (m, 18H), 0,99-0,95 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**010-2**)

Una mezcla de **010-1** (3,4 g, 4,86 mmol) y MnO_2 (8,44 g, 97,13 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 35 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con DCM (200 ml x 2). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 1 %) obteniéndose **010-2** (2,5 g, 3,58 mmol, 73,66 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,30-1,16 (m, 6H), 1,06-1,02 (m, 36H).

Paso C: Preparación de (**010-3**)

A una solución de **010-2** (2,5 g, 3,58 mmol) en THF (20 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 17,91 mmol, 17,91 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **010-3** (1,3 g, 3,37 mmol, 94,13 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 8,16-8,08 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H).

Paso D: Preparación de (**010-4**)

Una solución de DIAD (1,57 g, 7,78 mmol, 1,51 ml) y PPh_3 (2,04 g, 7,78 mmol) en THF (12 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se agregó a la mezcla una solución de **010-3** (500 mg, 1,30 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2), salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **010-4** (0,14 g, 381,06 µmol, 29,31 % de rendimiento) como

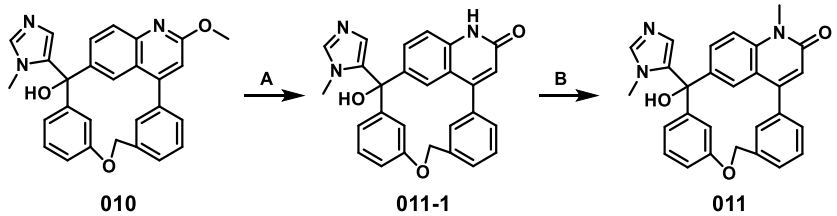
un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,26 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 5,52-5,38 (m, 2H), 4,09 (s, 3H).

Paso E: Preparación de 2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**010**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (37,54 mg, 457,27 µmol, 36,45 µl) en THF (10 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 457,27 µmol, 182,91 µl) gota a gota a -78 °C en N_2 y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó Et_3SiCl (68,92 mg, 457,27 µmol, 77,79 µl) a la mezcla y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 457,27 µmol, 182,91 µl) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó una solución de **010-4** (0,14 g, 381,06 µmol) en THF (3 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. El residuo se vertió en agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **010** (135,1 mg, 300,56 µmol, 78,87 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,10-8,00 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,43 (m, 4H), 6,72-7,33 (m, 8H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,43-5,24 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,48 min en cromatografía de 3,0 min, 30-90CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 450,0, hallado 450,1. **HPLC** R_t = 3,60 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,51 %.

EJEMPLO 11: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 11

Esquema 11 - Síntesis del Compuesto **11**



Paso A: Preparación de (**011-1**)

A una solución de **010** (270 mg, 600,67 µmol) en THF (5 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 15,02 mmol, 3,75 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla para ajustar el pH = 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

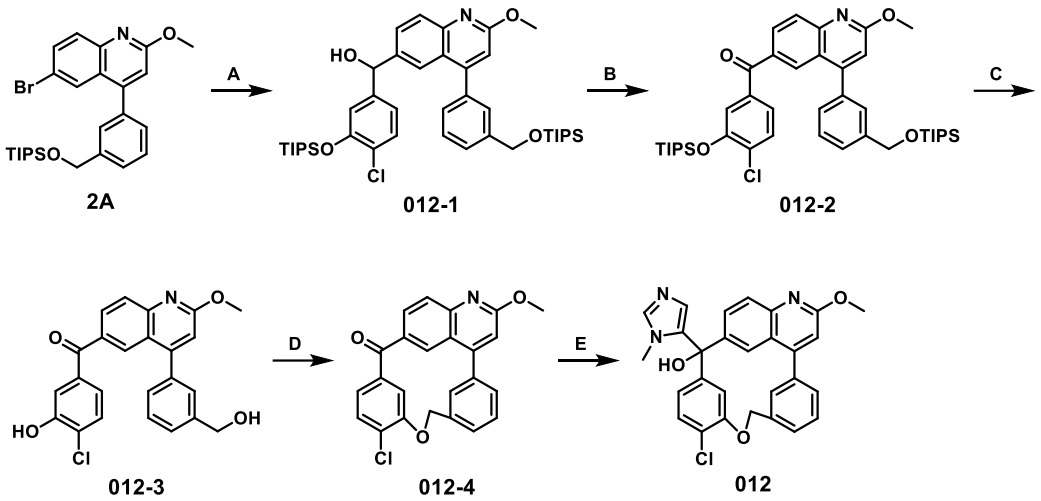
con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. **011-1** (260 mg, 597,05 µmol, 99,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,73 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 436,2, hallado 436,1.

Paso B: Preparación de 3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**011**)

A una solución de **011-1** (180 mg, 413,34 µmol) en THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se le agregaron BTEAC (47,07 mg, 206,67 µmol) y NaOH (165,34 mg, 4,13 mmol) a 25° C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Luego se agregó yodometano-d_3 (58,67 mg, 413,34 µmol, 25,73 µl) en THF (0,3 ml) a la mezcla anterior a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con otro lote preparado a partir de 50 mg de **011-1** para una purificación adicional. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 3 %) y se trituró con CH_3CN (30 ml) y MeOH (10 ml), luego se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 19 %-49 %, 7,8 min) obteniéndose **011** (25,3 mg, 56,28 µmol, 10,66 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,01 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,35-5,21 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,49 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 450,2, hallado 450,1. **HPLC** R_t = 2,53 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 12: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 12

Esquema 12 - Síntesis del Compuesto **12**



Paso A: Preparación de (**012-1**)

A una solución de **2A** (6 g, 11,99 mmol) en THF redestilado (60 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 14,38 mmol, 5,75 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Luego se agregó una solución de **5A** (4,50 g, 14,38 mmol) en THF redestilado (30 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h 50 min. Se agregó agua (60 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **012-1** (2,7 g, 3,68 mmol, 30,69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 5,77 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 6H), 1,09-1,07 (m, 18H), 1,02-0,95 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**012-2**)

Una mezcla de **012-1** (2,4 g, 3,27 mmol) y MnO_2 (2,84 g, 32,67 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con DCM (30 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con otro lote preparado a partir de 0,3 g de **012-1**. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo =0 a 10 %) obteniéndose **012-2** (2,2 g, 3,00 mmol, 81,71 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,26 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 6H), 1,08-1,03 (m, 36H).

Paso C: Preparación de (**012-3**)

A una mezcla de **012-2** (2,2 g, 3,00 mmol) en THF (20 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 15,02 mmol, 15,02 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (40 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (60 ml x 3), salmuera (60 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 70 %) obteniéndose **012-3** (1,2 g, 2,86 mmol, 95,33 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 10,68 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (D, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,08 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{19}ClNO_4$ $[M+H]^+$ 420,1, hallado 420,1.

Paso D: Preparación de (**012-4**)

Una solución de DIAD (192,64 mg, 952,71 µmol, 185,24 µl) y PPh_3 (249,89 mg, 952,71 µmol) en THF (4 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se agregó **012-3** (200 mg, 476,35 µmol) en THF (20 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **012-4** (100 mg, 248,85 µmol, 52,24 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,09 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,07 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{17}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 402,1, hallado 402,0.

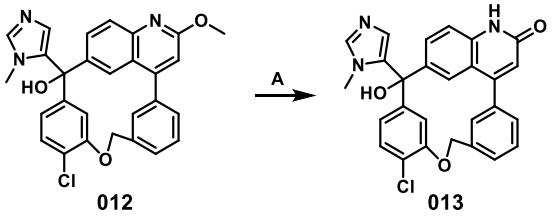
Paso E: Preparación de 4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**012**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (98,07 mg, 1,19 mmol, 95,22 µl) en THF redestilado (5 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,19 mmol, 477,80 µl) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó Et_3SiCl (180,04 mg, 1,19 mmol, 203,20 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,19 mmol, 477,80 µl) a la mezcla

a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. A continuación, se agregó una solución de **012-4** (400 mg, 995,42 µmol) en THF redestilado (5 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH en DCM= 0 a 2 %) para producir **012** (330 mg, 681,90 µmol, 68,50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se purificaron 30 mg (61,99 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 70 % - 100 %, 7,8 min) obteniéndose **012** (12,4 mg, 25,62 µmol, 41,33 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,33-7,22 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,0, 23,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,02 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 4,06 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,53 %.

EJEMPLO 13: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 13

Esquema 13 - Síntesis del Compuesto **13**



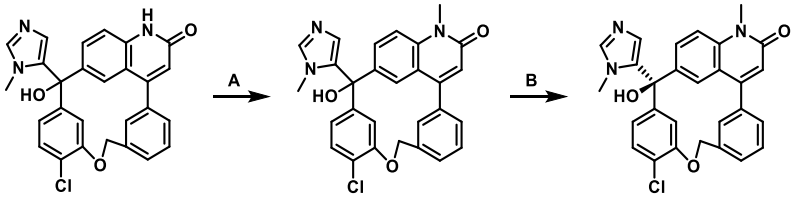
Paso A: Preparación de 4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**013)**

A una solución de **012** (30 mg, 61,99 µmol) en THF (1 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 1,55 mmol, 387,44 µl) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla para ajustar el pH = 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 60 %-90 %, 7,8 min) obteniéndose **013** (9,8 mg, 20,85 µmol, 33,64 % de rendimiento) como un

sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,62 (br s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09-6,89 (m, 3H), 6,59-6,46 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,39-5,23 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,59 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{21}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 470,1, hallado 470,1. **HPLC** R_t = 3,31 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,93 %.

EJEMPLO 14: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 14

Esquema 14 - Síntesis del Compuesto **14**



013 *rac*-**014** (*S*)-**014**

Paso A: Preparación de (*rac*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*rac*)-014)**

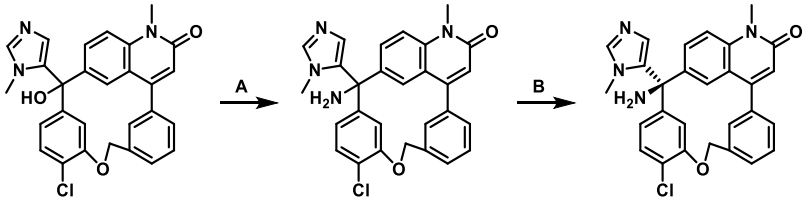
A una solución de **013** (30 mg, 63,84 µmol) en THF (1 ml) y H_2O (1 ml) se le agregaron BTEAC (7,27 mg, 31,92 µmol) y NaOH (25,54 mg, 638,41 µmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Luego se agregó yodometano-d_3 (13,59 mg, 95,76 µmol, 5,96 µl) en THF (0,5 ml) a la mezcla anterior a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 65 %-95 %, 7,8 min) obteniéndose ***rac*-014** (5,2 mg, 10,75 µmol, 16,84 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19-6,95 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,38-5,19 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 3,55 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,72 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-014**)

rac*-014** (50 mg, 103,32 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B %: 55 %-55 %) para producir (S***)-**014** (13,8 mg, 28,52 µmol, 27,60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23-6,95 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,41-5,16 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 3,56 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,36 %. **HPLC quiral** (***S***)**-014**: R_t = 2,48 min en 4 min (ee 100 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R***)**-014**: R_t = 1,98 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 15: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 15

Esquema 15 - Síntesis del Compuesto **15**



rac*-014** ***rac*-015** (S***)-015

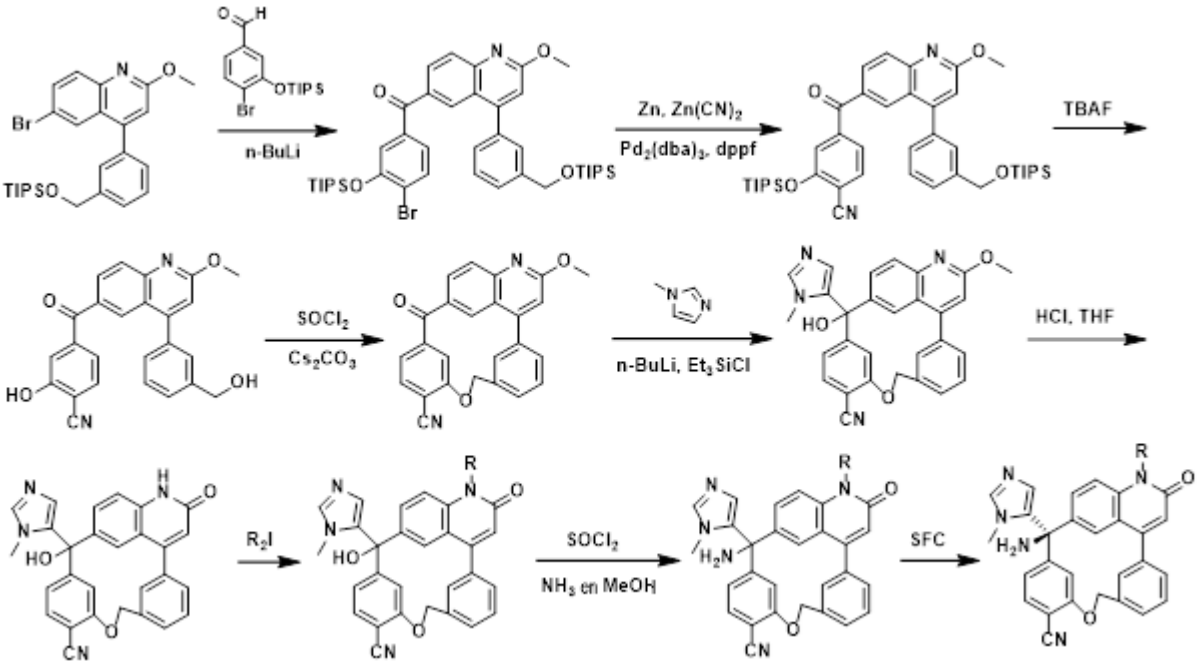
Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*rac*)-015)**

A una solución de ***rac*-014** (30 mg, 61,99 µmol) en DMI (1 ml) se le agregó $SOCl_2$ (59,00 mg, 495,92 µmol, 35,98 µl) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a 35 °C durante 0,5 h. A una solución de NH_3 en MeOH (7 M, 3 ml) se le agregó la mezcla anterior a -10 °C. La mezcla se agitó de -10 °C a 20 °C durante 12 hora. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 55 %-85 %, 7,8 min) obteniéndose ***rac*-015** (4,6 mg, 9,52 µmol, 15,35 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,37-6,97 (m, 4H), 6,93-6,54 (m, 2H), 6,37-6,25 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,64 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para

$C_{28}H_{24}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 483,2, hallado 483,0. **HPLC** R_t = 2,97 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,48 %.

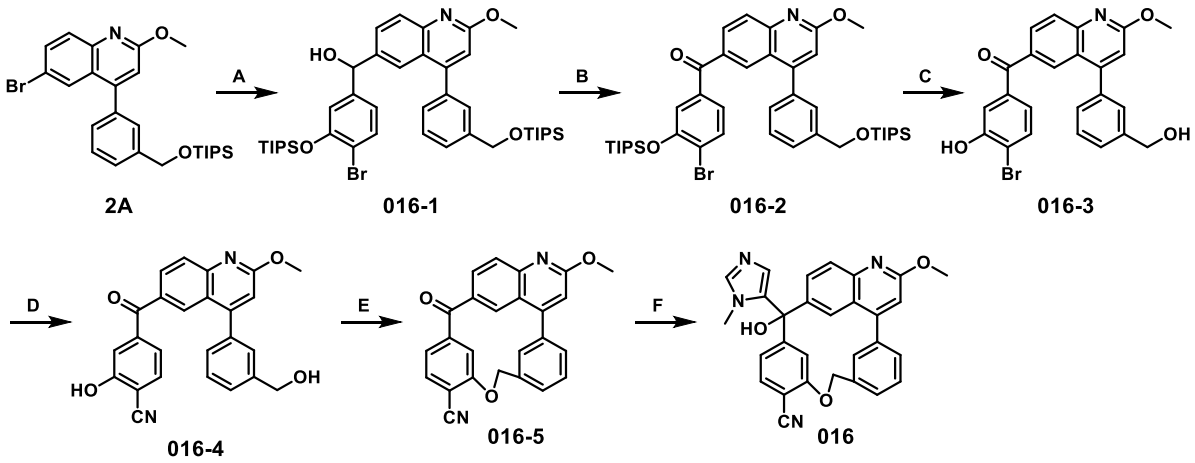
Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-015)** ***rac*-015** (70 mg, 144,94 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 %NH_3H_2O IPA]; B %: 50 %-50 %) para producir (***S***)-**015** (23,5 mg, 48,66 µmol, 33,57 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,35-6,97 (m, 4H), 6,95-6,50 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,94 (s, 2H).**LCMS** R_t = 1,62 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 483,2, hallado 483,1. **HPLC** R_t = 2,89 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,38 %. **HPLC quiral** (***S***)**-015**: R_t = 1,65 min en 3 min (ee 100 %) (AD_IPA_DEA_40_4ML_5CM), ((***R***)**-015**: R_t = 1,02 min (ee 100 %)).

Esquema C - Método sintético general C



EJEMPLO1 6: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 16

Esquema 16 - Síntesis del Compuesto **16**



Paso A: Preparación de (**016-1)**

A una solución de **2A** (4,4 g, 8,79 mmol) en THF (80 ml) se le agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 8,79 mmol, 3,52 ml) a -78 ºC en N_2. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 15 min y luego se agregó una solución de **6A** (3,14 g, 8,79 mmol) en THF (8 ml) gota a gota a la mezcla y la reacción se agitó a -78 ° C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml). El disolvente se eliminó por concentración. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 12 %) obteniéndose **016-1** (4,4 g, 5,65 mmol, 64,28 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 2H), 5,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,20-1,11 (m, 6H), 1,08-1,07 (m, 18H), 0,99-0,98 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**016-2**)

A una solución de **016-1** (4,4 g, 5,65 mmol) en THF (60 ml) se le agregó MnO_2 (4,91 g, 56,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 8 %) obteniéndose **016-2** (3,6 g, 4,63 mmol, 81,95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,92 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,29-1,11 (m, 6H), 1,08-1,04 (m, 36H).

Paso C: Preparación de (**016-3**)

A una solución de **016-2** (3,6 g, 4,63 mmol) en THF (60 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 13,90 ml, 13,90 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se

secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 45 %) obteniéndose **016-3** (1,5 g, 3,23 mmol, 69,76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{19}BrNO_4$ $[M+H]^+$ 464,0, hallado 463,9.

Paso D: Preparación de (**016-4**)

A una mezcla de **016-3** (1,1 g, 2,37 mmol) y $Zn(CN)_2$ (2,72 g, 23,16 mmol) en DMA (20 ml) se le agregó $Pd_2(dba)_3$ (216,94 mg, 236,91 µmol) y DPPF (262,68 mg, 473,82 µmol) y Zn (92,95 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 40 %) obteniéndose **016-4** (0,46 g, 1,12 mmol, 47,26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,28-8,20 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,62-7,25 (m, 8H), 6,88-6,87 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,84 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{19}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 411,1, hallado 411,1.

Paso E: Preparación de (**016-5**)

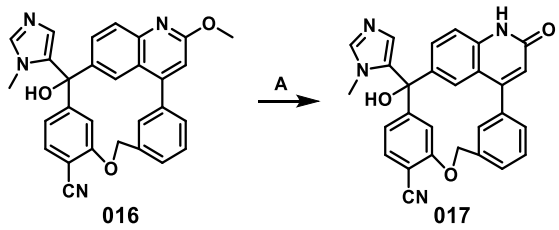
Una solución de PPh_3 (63,91 mg, 243,65 µmol) y DIAD (49,27 mg, 243,65 µmol, 47,37 µl) en THF (1,5 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h en N_2. Luego se agregó una solución de **016-4** (0,05 g, 121,83 µmol) en THF (10 ml) gota a gota a la mezcla anterior y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se inactivó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **016-5** (0,005 g, 12,74 µmol, 10,46 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,34-8,31 (m, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,65-7,50 (m, 5H), 6,39-6,37 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,63-5,31 (m, 2H), 4,16 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,21 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{25}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 393,1, hallado 393,0.

Paso F: Preparación de 3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**016**)

En flujo de N_2 seco, a una solución de 1-metil-1*H*-imidazol (301,29 mg, 3,67 mmol, 292,52 µl) en THF (15 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 3,67 mmol, 1,47 µl) gota a gota a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Et_3SiCl (553,09 mg, 3,67 mmol) se agregó a la mezcla gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 3,67 mmol, 1,47 µl) gota a gota a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se agregó una solución de **016-5** (1,2 g, 3,06 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. La reacción se inactivó con agua (0,5 ml). Los disolventes se concentraron a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose **016** (1,1 g, 2,32 mmol, 75,82 % de rendimiento) como un sólido marrón. Se purificaron 50 mg (105,37 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 66 %-96 %, 7,8 min) obteniéndose **016** (10,5 mg, 22,13 µmol, 21,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,26-7,09 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,52-5,42 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,79 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,2. **HPLC** R_t = 3,36 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 17: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 17

Esquema 17 - Síntesis del Compuesto **17**



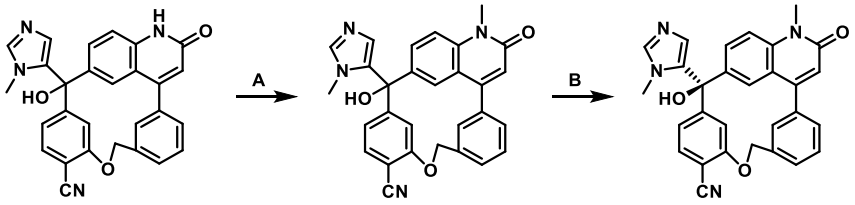
Paso A: 3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**017)**

A una solución de **016** (5,8 g, 12,22 mmol) en THF (200 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 76,39 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se ajustó a pH = 7 con solución saturada de NaOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc

(50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose **017** (5,6 g, 12,16 mmol, 99,49 % de rendimiento) como un sólido blanco, **017** (60 mg, 130,30 µmol) se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B %: 48 %-78 %, 7,8 min) obteniéndose **017** (13,3 mg, 28,88 µmol, 22,17 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. El producto se liofilizó para eliminar el disolvente y dar **017** (10,0 mg, 21,72 µmol, 75,19 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,46-5,37 (m, 2H), 3,40 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,38 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 461,2, hallado 461,2. **HPLC** R_t = 2,25 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 18: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 18

Esquema 18 - Síntesis del Compuesto **18**



017 ***rac*-018** **(*S*)-018**

Paso A: Preparación de (*rac*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*rac*)-018)**

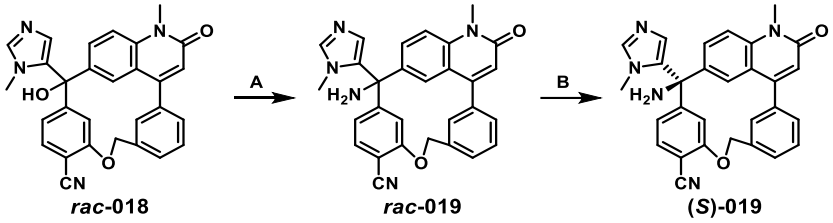
A una solución de **017** (0,115 g, 249,74 µmol) en THF (10 ml) se agregó NaOH (10 M en H_2O, 499,48 µl) y BTEAC (28,44 mg, 124,87 µmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó yodometano (38,99 mg, 274,71 µmol, 17,10 µl) a la mezcla y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose ***rac*-018** (0,115 g, 242,36 µmol, 97,04 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 2,90 min en cromatografía de 7 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,1. **HPLC** R_t = 6,18 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 90,98 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-018)**

rac*-018** (0,1 g, 210,74 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B %: 50 %-50 %, min) obteniéndose (S*)-018** (22,8 mg, 48,05 µmol, 22,80 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02-7,99 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 6H), 7,32-7,08 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,49-5,38 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,45 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,1. **HPLC** R_t = 6,03 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 98,86 %. **HPLC quiral** (***S*)-018**: R_t = 2,39 min en 4 min (ee 99,72 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R*)-018**:R_t = 1,80 min (ee 99,40 %)).

EJEMPLO 19: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 19

Esquema 19 - Síntesis del Compuesto **19**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*rac*)-018)**

A una solución de ***rac*-018** (0,11 g, 231,82 µmol) en DMI (3 ml) se le agregó $SOCl_2$ (220,64 mg, 1,85 mmol, 134,53 µl) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó a 40 ºC durante 1 h. La mezcla anterior se agregó gota a gota a NH_3 en MeOH (7 M, 6,38 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose ***rac*-019** (0,1 g, 211,18 µmol, 91,10 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 474,2, hallado 474,2.

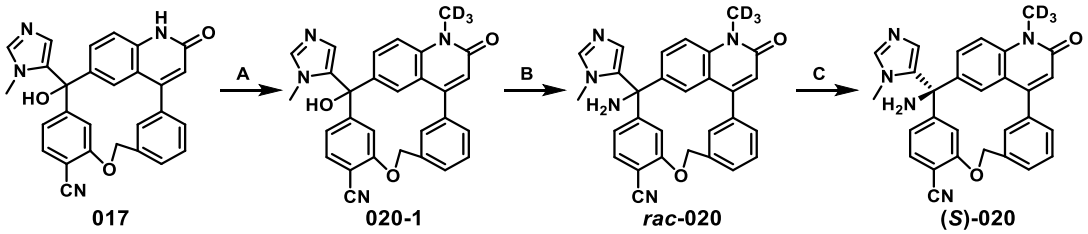
Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-

2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilO (**(*S*)-019)**

rac*-019** (100 mg, 211,18 µmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose (S*)-019** (22,0 mg, 46,46 µmol, 22,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,93 (s, 1H), 7,73-7,33 (m, 9H), 6,90 (s, 1H), 6,69-6,20 (m, 2H), 5,48-5,38 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,22 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,42 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 474,2, hallado 474,1. **HPLC** R_t = 2,36 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-019**: R_t = 4,47 min en 6 min (ee 94,28 %) (OD_ETOH_DEA_40_2,8ML_10CM), ((***S*)-013**: R_t = 3,26 min (ee 99,02 %)).

EJEMPLO 20: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 20

Esquema 20 - Síntesis del Compuesto **20**



Paso A: Preparación de (**020-1**)

A una solución de **017** (0,15 g, 325,75 µmol) en THF (15 ml) se le agregó BTEAC (37,10 mg, 162,87 µmol) y NaOH (10 M en H_2O, 3,26 ml) y se agitó a 25 ºC durante 30 min para formar una solución clara. Luego se agregó yodometano-d_3 (50,86 mg, 358,32 µmol, 21,83 µl) a la mezcla anterior gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 8 h. La mezcla se ajustó a pH = 7 con HCl (1 M en H_2O). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **020-1** (0,13 g, 272,24 µmol, 83,57 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02-8,00 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 8H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,17-6,07 (m, 1H), 5,50-5,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,73 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}D_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ 478,2, hallado 478,4.

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-

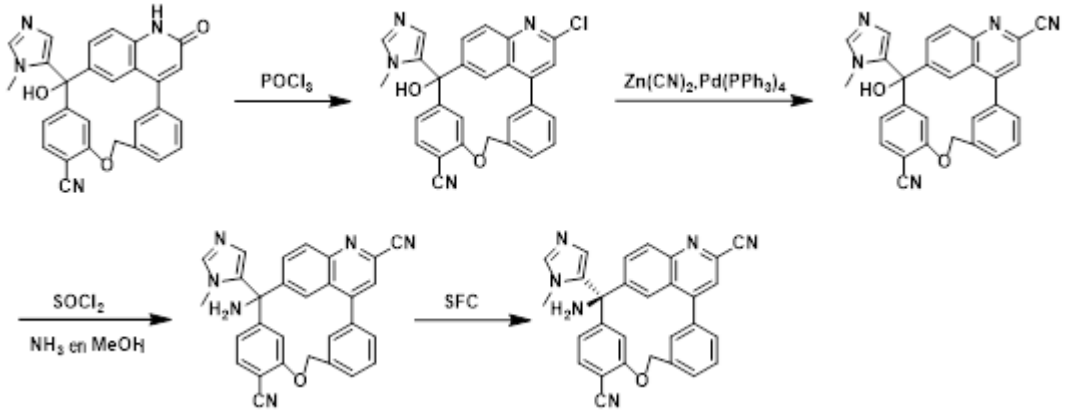
carbonitrilo (**(*rac*)-020**)

A una solución de **020-1** (0,13 g, 272,24 µmol) en DMI (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (259,10 mg, 2,18 mmol, 157,99 µl) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó a 40 ºC durante 1 h. Luego la mezcla anterior se agregó gota a gota a NH_3 en MeOH (7 M, 19,45 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose ***rac*-020** (0,1 g, 209,84 µmol, 77,08 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}D_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 477,2, hallado 477,3. **HPLC** R_t = 2,35 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

Paso C: Preparación de (*S*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafane-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-020**)

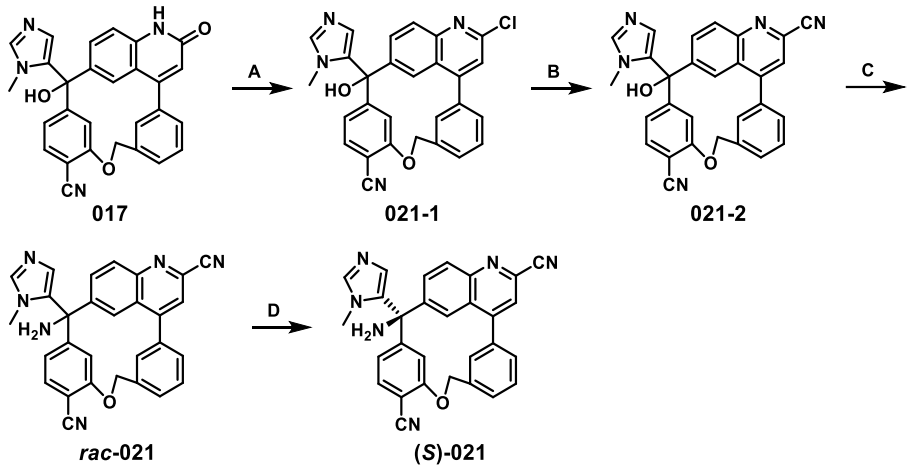
rac*-020** (0,1 g, 209,84 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm x 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %, min) obteniéndose (S*)-020** (34,7 mg, 72,82 µmol, 34,70 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02-7,96 (m, 2H), 7,64-7,45 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,41-6,32 (m, 1H), 5,51-5,44 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (br s, 2H). **LCMS** R_t = 1,42 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}D_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 477,2, hallado 477,2, $C_{25}H_{15}D_3N_3O_2[M-C_4H_5N_2]^+$ 395,2, hallado 395,1. **HPLC** R_t = 2,01 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,03 %. **HPLC quiral** (***S*)-020**: R_t = 1,39 min en 2,5 min (ee 99,14 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-020**: R_t = 0,70 min (ee 100 %)).

Esquema D - Método sintético general D



EJEMPLO 21: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 21

Esquema 21 - Síntesis del Compuesto **21**



Paso A: Preparación de (**021-1**)

Una mezcla de **017** (5,2 g, 11,29 mmol) en $POCl_3$ (173,15 g, 1,13 mol, 104,94 ml) se calentó a 100 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el $POCl_3$. El residuo se inactivó agregando gota a gota una solución saturada de NaOH a pH = 7. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH = 10:1 (50 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **021-1** (3,3 g, 6,89 mmol, 61,02 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,18-8,16 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 3,83-3,82 (m, 1H), 3,39 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,79 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{20}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 479,1, hallado 479,1.

Paso B: Preparación de (**021-2**)

A una solución de **021-1** (1,3 g, 2,71 mmol) y $Zn(CN)_2$ (4,78 g, 40,72 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (940,99 mg, 814,32 µmol) en un matraz de fondo de tres bocas a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se agregó a agua (70 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se combinó con otro lote de 1,3 g de **021-1**, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose **021-2** (1,1 g, 2,34 mmol, 43,13 % rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,70 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 470,2, hallado 470,2.

Paso C: Preparación de (*rac*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-

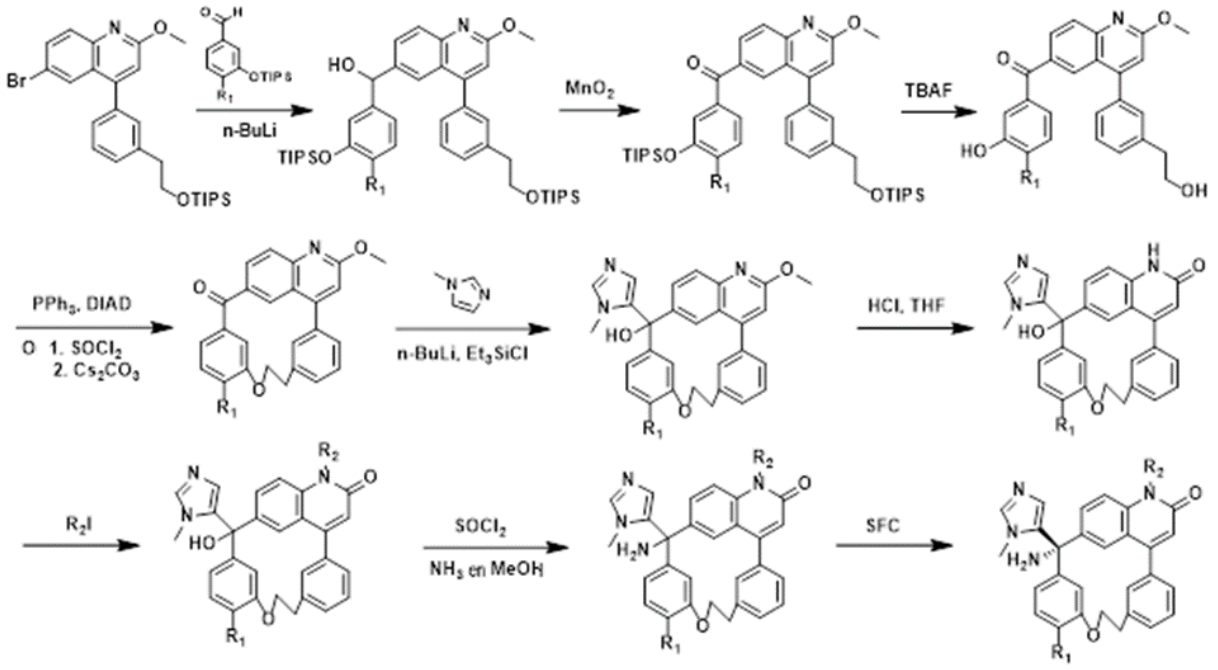
quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*rac*)-021**)

A una solución de **021-2** (1 g, 2,13 mmol) en DMI (5 ml) se le agregó gota a gota $SOCl_2$ (1,77 g, 14,91 mmol, 1,08 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 1 h. Luego la mezcla anterior se agregó gota a gota a NH_3 en MeOH (7 M, 30,45 ml, 213,14 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El sólido se filtró y se concentró a presión. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose ***rac*-021** (0,55 g, 1,17 mmol, 54,93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,69 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}N_6O$ $[M+H]^+$ 469,2, hallado 469,2. **HPLC** R_t = 6,77 min en cromatografía de 15 min, 215 nm, pureza 93,86 %.

Paso D: Preparación de (*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-021**)

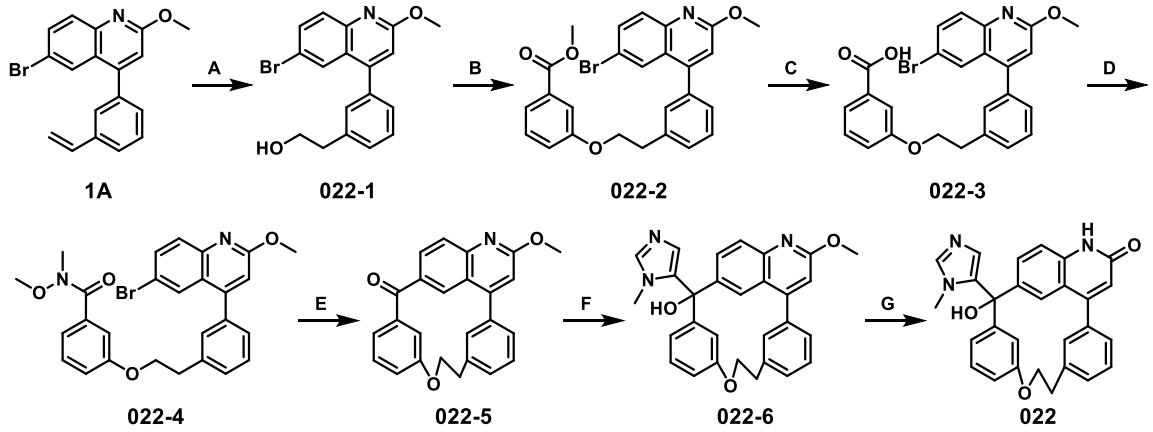
rac*-021** (0,55 g, 1,17 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose (S*)-021** (213,5 mg, 455,70 µmol, 38,94 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,25-8,15 (m, 3H), 7,71-7,55 (m, 7H), 7,19 (s, 1H), 6,78-6,44 (m, 2H), 5,57-5,49 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 5H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}N_6O$ $[M+H]^+$ 469,2, hallado 469,2. **HPLC** R_t = 3,02 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,72 %. **HPLC quiral** (***S*)-021**: R_t = 1,08 min en 2 min (ee 99,74 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-021**: R_t = 0,46 min (ee 99,74 %)).

Esquema E - Método sintético general E



EJEMPLO 22: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 22

Esquema 22 - Síntesis del Compuesto **22**



Paso A: Preparación de (**022-1**)

A una solución de **1A** (6 g, 17,64 mmol) en THF (60 ml) se agregó BH_3 (1 M en THF, 176,36 ml, 176,36 mmol) a 15 °C durante 2 h. Se agregó H_2O(12,00 g, 665,95 mmol, 12,00 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 0,5 h. Se agregó NaOH (7,05 g, 176,36 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 0,5 h. Se agregó H_2O_2 (199,93 g, 1,76 mol, 169,44 ml, 30 % de pureza) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 15 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de Na_2SO_3 (1 L) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 50 %) obteniéndose **022-1** (2,76 g, 7,70 mmol, 43,69 % de rendimiento) como una goma incolora. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (s, 3H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,69 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Paso B: Preparación de (**022-2**)

A una solución de **022-1** (2 g, 5,58 mmol) en THF (20 ml) se agregaron 3-hidroxibenzoato de metilo (1,70 g, 11,17 mmol) y PPh_3 (2,93 g, 11,17 mmol) a 15 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. Luego se agregó DEAD (1,94 g, 11,17 mmol, 2,03 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **022-2** (2,3 g, 4,67 mmol, 83,69 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 1,18 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{26}H_{23}BrNO_4$ $[M+H]^+$ 492,1, hallado 491,9.

Paso C: Preparación de (**022-3**)

A una solución de **022-2** (2,6 g, 5,28 mmol) en THF (25 ml) se le agregó una solución de NaOH (1,06 g, 26,40 mmol) en H_2O(20 ml) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h y a 70 °C durante 8 h. Se agregó HCl (1 M en H_2O) a la mezcla para ajustar el pH = 3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para producir **022-3** (2,5 g, 5,23 mmol, 99,05 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 1,09 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{21}BrNO_4$ $[M+H]^+$ 478,1, hallado 478,0.

Paso D: Preparación de (**022-4**)

A una solución de **022-3** (2,5 g, 5,23 mmol) en DCM (30 ml) se le agregaron HATU (2,38 g, 6,27 mmol), DIPEA (3,38 g, 26,13 mmol, 4,55 ml) y cloruro de hidrógeno de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (764,71 mg, 7,84 mmol) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C

durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (90 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **022-4** (2,7 g, 5,18 mmol, 99,04 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,01-6,99 (m 1H), 6,86 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 1,10 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{26}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$ 521,1, hallado 521,1.

Paso E: Preparación de (**022-5**)

A una solución de **022-4** (1,8 g, 3,45 mmol) en THF redestilado (90 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 4,14 mmol, 1,66 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **022-5** (260 mg, 681,66 µmol, 19,75 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,38 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 1,05 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$ 382,1, hallado 382,1.

Paso F: Preparación de (**022-6**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (67,16 mg, 817,99 µmol, 65,20 µl) en THF redestilado (5 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 817,99 µmol, 327,20 µl) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó Et_3SiCl (123,29 mg, 817,99 µmol, 139,15 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 817,99 µmol, 327,20 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó **022-5** (260 mg, 681,66 µmol) en THF redestilado (3 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

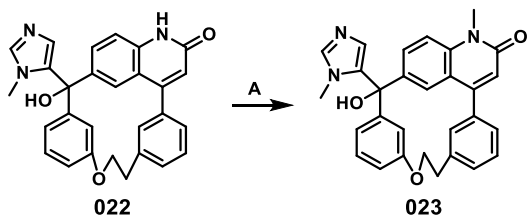
salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **022-6** (150 mg, 323,61 µmol, 47,47 % de rendimiento) como un sólido rosa. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,27-16 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,76-4,48 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H). **LCMS** R_t = 0,84 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 464,2, hallado 464,1.

Paso G: Preparación de 3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**022**)

Una mezcla de **022-6** (140 mg, 302,03 µmol) en THF (5 ml) y HCl (4 M en$_{H2O}$, 7,55 mmol, 1,89 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se ajustó a pH = 7 con NaOH (5 M en H_2O). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla se concentró a presión reducida obteniéndose **022** (130 mg, 289,21 µmol, 95,76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se purificaron 30 mg del producto por Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 x µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 36 %-66 %, 7,8 min) obteniéndose **022** (6,8 mg, 15,13 µmol, 22,67 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,59 (br s, 1H), 8,02-7,65 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,02-6,78 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,55-6,42 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,79-4,45 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,50 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 450,2, hallado 450,3. **HPLC** R_t = 3,01 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 96,42 %.

EJEMPLO 23: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 23

Esquema 23 - Síntesis del Compuesto **23**



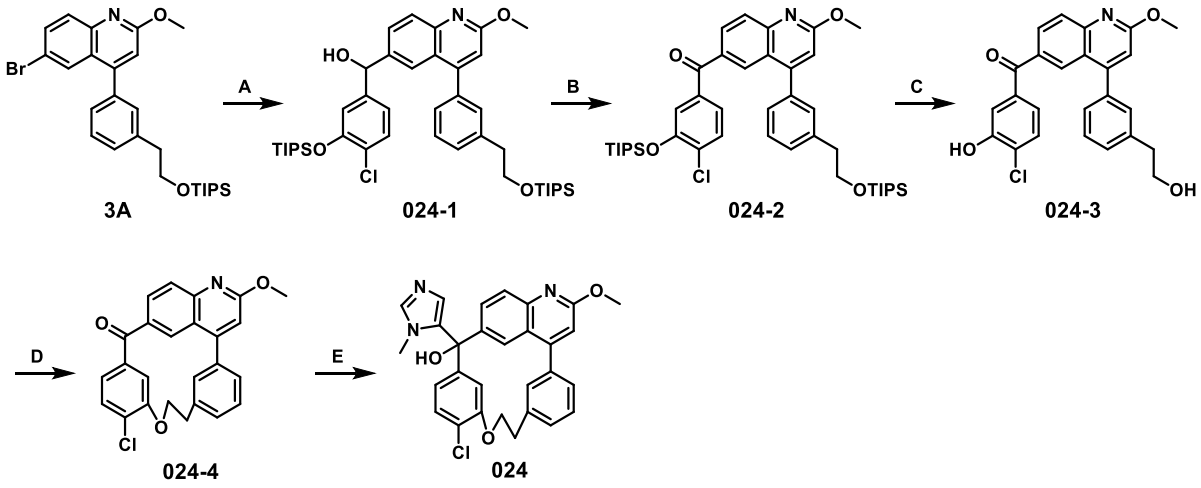
Paso A: Preparación de (**023**)

A una solución de **022** (100 mg, 222,47 µmol) en THF (2 ml) y H_2O (1 ml) se agregaron

BTEAC (25,34 mg, 111,23 µmol), NaOH (88,98 mg, 2,22 mmol) y yodometano (47,37 mg, 333,70 µmol, 20,77 µl) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. Se agregó agua (15 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O)-ACN]; B%: 29 %-59 %, 7,8 min) obteniéndose **023** (8,8 mg, 18,98 µmol, 8,53 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,48-6,43 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H). **LCMS** R_t = 1,57 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 464,2, hallado 464,2. **HPLC** R_t = 3,15 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,95 %.

EJEMPLO 24: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 24

Esquema 24 - Síntesis del Compuesto **24**



Paso A: Preparación de (**024-1**)

A una solución de **3A** (3 g, 5,83 mmol) en THF redestilado (30 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 7,00 mmol, 2,80 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Luego se agregó una solución de **5A** (2,01 g, 6,41 mmol) en THF redestilado (3 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y 15 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron

en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **024-1** (2,8 g, 3,74 mmol, 64,16 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 6,85-6,78 (m, 3H), 5,78 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,19-1,02 (m, 6H), 1,02-0,96 (m, 36H).

Paso B: Preparación de (**024-2**)

Una mezcla de **024-1** (2,8 g, 3,74 mmol) y MnO_2 (13,01 g, 149,62 mmol) en DCM (60 ml) se agitó a 35 °C durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con DCM (15 ml x 2). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 1 %) obteniéndose **024-2** (2,3 g, 3,08 mmol, 82,36 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,26 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,10-1,05 (m, 18H), 1,03-0,99 (m, 3H), 0,98-0,95 (m, 18H).

Paso C: Preparación de (**024-3**)

A una solución de **024-2** (2,3 g, 3,08 mmol) en THF (20 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 30,81 mmol, 30,81 ml) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) obteniéndose **024-3** (1 g, 2,30 mmol, 74,81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,34-7,27 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,38 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,91 (t, *j* = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{21}ClNO_4$ $[M+H]^+$ 434,1, hallado 434,0.

Paso D: Preparación de (**024-4**)

Una solución de DEAD (802,77 mg, 4,61 mmol, 837,97 µl) y PPh_3 (1,21 g, 4,61 mmol) en THF (12 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se agregó **024-3** (1 g, 2,30 mmol)

en THF (100 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo= 0 a 20 %) obteniéndose **024-4** (700 mg, 1,68 mmol, 73,03 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,34 (d, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,70-4,68 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 1,10 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{19}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 416,1, hallado 416,1.

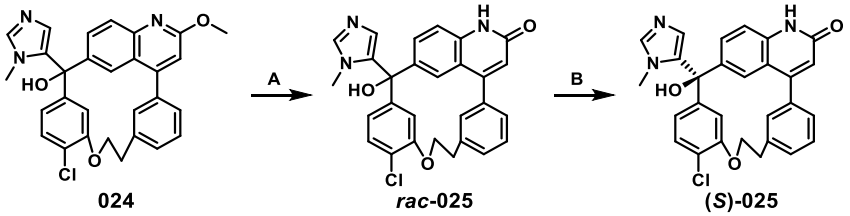
Paso E: Preparación de 4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-3-ol (**024**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (153,99 mg, 1,88 mmol, 149,51 µl) en THF redestilado (5 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,88 mmol, 750,24 µl) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó Et_3SiCl (282,69 mg, 1,88 mmol, 319,06 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,88 mmol, 750,24 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó **024-4** (650 mg, 1,56 mmol) en THF redestilado (5 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH en DCM= 0 a 2 %) obteniéndose **024** (650 mg, 1,31 mmol, 83,51 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se purificaron 30 mg (60,24 µmol) de producto mediante Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 53 %-83 %, 7,8 min) obteniéndose **024** (5,1 mg, 10,24 µmol, 17,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,81-4,63 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 2,05 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 498,2, hallado 498,2. **HPLC** R_t = 4,15 min en cromatografía de

8 min, 220 nm, pureza 98,85 %.

EJEMPLO 25: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 25

Esquema 25 - Síntesis del Compuesto **25**



Paso A: Preparación de (*rac*)-4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (***rac*-025**)

A una solución de **024** (570 mg, 1,14 mmol) en THF (8 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 7,15 ml) a 15 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla para ajustar el pH=8. La capa acuosa se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml). Las capas orgánicas anteriores y la torta de filtrado disueltas en DCM/MeOH = 10/1 (30 ml) se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron obteniéndose ***rac*-025** (550 mg, 1,14 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 1,668 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,1.

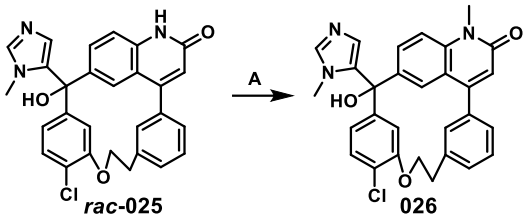
Paso B: Preparación de (*S*)-4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**(*S*)-025**)

rac*-025** (100 mg, 206,64 µmol) se separó aún más por SFC (1˚: columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 45 %-45 %; 2º: columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %) obteniéndose (S*)-025** (29,2 mg, 60,34 µmol, 29,20 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,61 (br s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,91-6,70 (m, 2H), 6,60-6,30 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,78-4,58 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,6 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,0. **HPLC** R_t = 3,52 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,00 %. **HPLC quiral** (***S*)-025**: R_t = 2,12 min en 8 min (ee 100 %) (OD_ETOH_DEA_40_2,8ML_10CM), ((***R*)-025**: R_t = 1,48

min (ee 97,94 %)).

EJEMPLO 26: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 26

Esquema 26 - Síntesis del Compuesto **26**

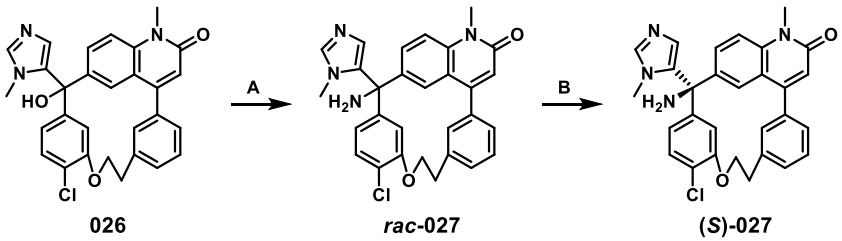


Paso A: Preparación de 4[4]-cloro-3-hidroxi-2[1]-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2[1],2[2]-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2[2]-ona (**026**)

A una solución de ***rac*-025** (50 mg, 103,32 µmol) en THF (1 ml) y H_2O (1 ml) se le agregaron BTEAC (11,77 mg, 51,66 µmol) y NaOH (41,32 mg, 1,03 mmol) a 15° C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 min. Luego se agregó yodometano (22,00 mg, 154,98 µmol, 9,65 µl) a la mezcla anterior a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose **026** (30 mg, 60,24 µmol, 58,31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se trituraron 80 mg (160,65 µmol) del producto con CH_3CN (3 ml) a 20 ºC durante 30 min y se purificó por Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 37 %-67 %, 7,8 min) obteniéndose **026** (32,5 mg, 65,26 µmol, 40,62 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,92-6,70 (m, 2H), 6,53 -6,44 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,78-4,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,04-2,99 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,70 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 498,2, hallado 498,1. **HPLC** R_t = 3,54 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,13 %.

EJEMPLO 27: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 27

Esquema 27 - Síntesis del Compuesto **27**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (***rac*-027**)

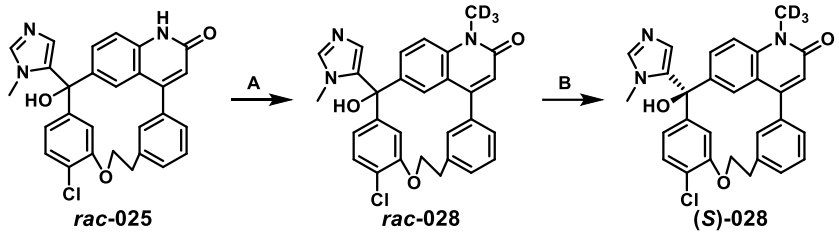
A una solución de **026** (30 mg, 60,24 µmol) en DMI (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (57,34 mg, 481,96 µmol, 34,96 µl) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a 35 °C durante 0,5 h. A una solución de NH_3 en MeOH (7 M, 7,00 mmol, 1 ml) se le agregó la mezcla anterior a -10 °C. La mezcla resultante se agitó de -10 °C a 20 °C durante 12 hora. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) obteniéndose ***rac*-027** (5 mg, 10,06 µmol, 16,70 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,04 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,05-6,93 (m, 1H), 6,65-6,55 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,82-4,59 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,04-2,99 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,69 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 497,2, hallado 497,1. **HPLC** R_t = 3,04 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,40 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**(*S*)-027**)

rac*-027** (100 mg, 201,21 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %) para producir (S*)-027** (33,4 mg, 67,21 µmol, 33,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,85-4,59 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 497,2, hallado 497,1. **HPLC** R_t = 2,97 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,67 %. **HPLC quiral** (***S*)-027**: R_t = 2,81 min en 4 min (ee 99,72 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R*)-027**: R_t = 2,35 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 28: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 28

Esquema 28 - Síntesis del Compuesto **28**



Paso A: Preparación de (*rac*)-4[4]-cloro-3-hidroxi-2[1]-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2[1],2[2]-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2[2]-ona (***rac*-028**)

A una mezcla de ***rac*-025** (70 mg, 144,64 µmol) y BTEAC (16,47 mg, 72,32 µmol) en NaOH (5 M en H_2O, 2 ml) y THF (4 ml) se le agregó yodometano-d_3 (16,42 mg, 115,72 µmol, 7,05 µl) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose ***rac*-028** (11,9 mg, 23,75 µmol, 16,42 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,90-6,71 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,77-4,61 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,72 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{22}D_3ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 501,2, hallado 501,1. **HPLC** R_t = 3,17 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100,00 %.

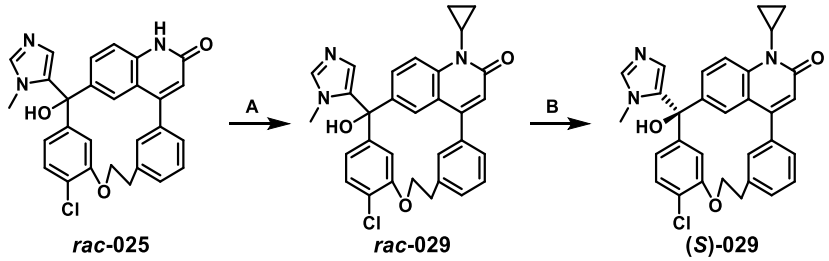
Paso B: Preparación de (*S*)-4[4]-cloro-3-hidroxi-2[1]-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2[1],2[2]-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2[2]-ona (**(*S*)-028**)

rac*-028** (100 mg, 199,60 µmol) se separó adicionalmente mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %) obteniéndose (S*)-028** (37,8 mg, 75,45 µmol, 37,80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,98-6,67 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,78-4,59 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,70 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{22}D_3ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 501,2, hallado 501,1. **HPLC** R_t = 3,48 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza

98,16 %. **HPLC quiral** (***S***)**-028**: R_t = 1,15 min en 2 min (ee 99,46 %) (IG_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R***)**-028**: R_t = 0,66 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 29: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 29

Esquema 29 - Síntesis del Compuesto **29**



Paso A: Preparación de (*rac*)-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (***rac*-029**)

Una mezcla de ***rac*-025** (450 mg, 929,86 µmol), ácido ciclopropilborónico (159,74 mg, 1,86 mmol), bipiridina (159,75 mg, 1,02 mmol), $Cu(OAc)_2$ (185,78 mg, 1,02 mmol) y Na_2CO_3 (246,39 mg, 2,32 mmol) en DCE (10 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h en O_2 (15 psi). Después de enfriar a ta, se agregó a la mezcla solución saturada de NH_4Cl (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) obteniéndose ***rac*-029** (270 mg, 515,26 µmol, 55,41 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,33-6,97 (m, 6H), 6,73 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,32-6,12 (m, 2H), 4,83-4,41 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,05-2,92 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 2H), 0,88-0,73 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,74 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{27}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 524,2, hallado 524,1.

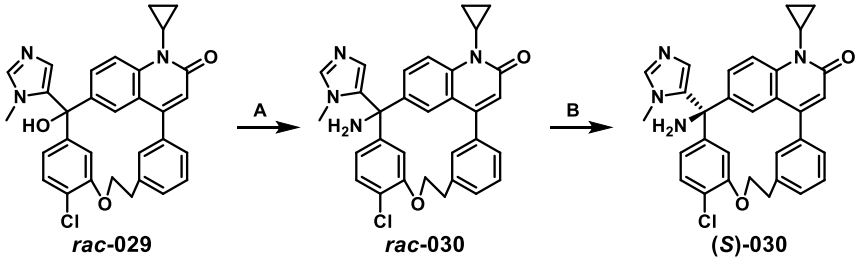
Paso B: Preparación de (*S*)-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**(*S*)-029**)

rac*-029** (100 mg, 190,84 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose (S*)-029** (18,6 mg, 35,50 µmol, 18,60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,04-7,93 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,00 (m, 5H), 6,92-6,64 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,77-4,59 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,02-2,98 (m, 3H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,88-0,82

(m, 2H). **LCMS** R_t = 1,73 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{27}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 524,2, hallado 524,1. **HPLC** R_t = 3,26 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-029**: R_t = 1,22 min en 2 min (ee 98,94 %) (OD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-029**: R_t = 0,72 min (ee 98,84 %)).

EJEMPLO 30: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 30

Esquema 30 - Síntesis del Compuesto **30**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (***rac*-030**)

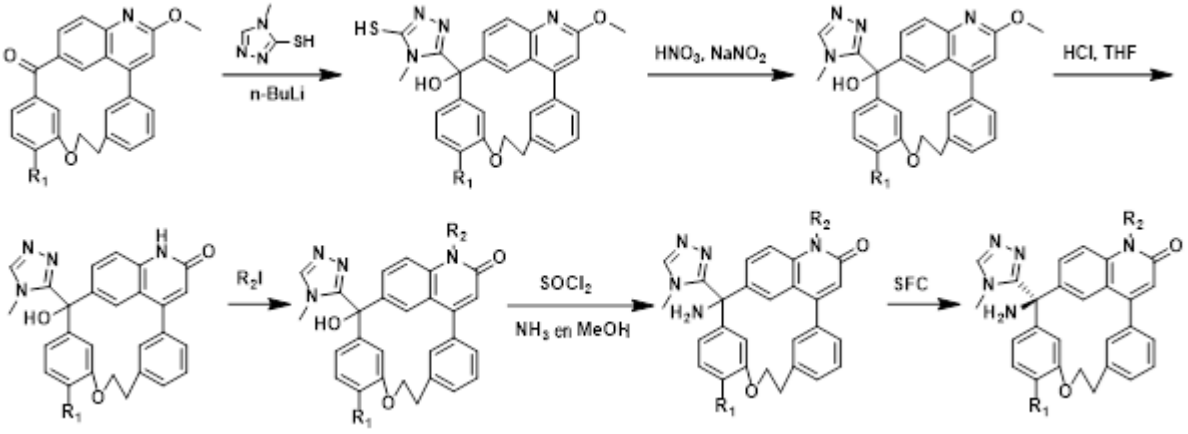
A una solución de ***rac*-029** (140 mg, 267,17 µmol) en DMI (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (254,28 mg, 2,14 mmol, 155,05 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 326,63 mmol, 46,66 ml) se agregó la mezcla anterior a -10 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Se agregó agua (40 ml) a la mezcla. Luego la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) obteniéndose ***rac*-030** (100 mg, 191,20 µmol, 71,56 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,24-7,86 (m, 2H), 7,79-6,93 (m, 6H), 6,68-5,93 (m, 3H), 5,05-4,02 (m, 2H), 3,06-2,89 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,90-0,69 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,75 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{31}H_{28}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 523,2, hallado 523,2.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**(*S*)-030**)

rac*-030** (100 mg, 191,20 µmol) se separó adicionalmente mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %) obteniéndose (S*)-030** (33,1 mg, 63,29 µmol, 33,10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 1H),

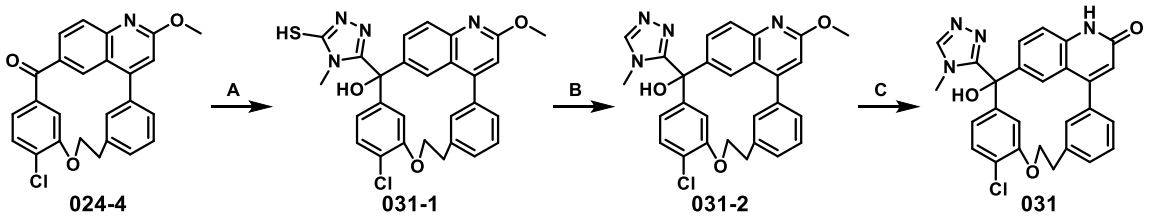
7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,32-6,25 (m, 2H), 4,86-4,56 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,90 (br s, 2H), 1,38-1,31 (m, 2H), 0,93-0,77 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,70 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{28}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 523,2, hallado 523,1. **HPLC** R_t = 3,75 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,35 %. **HPLC quiral** (***S***)**-030** R_t = 1,73 min en 4 min (ee 100 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R***)**-030**: R_t = 1,25 min (ee 100 %)).

Esquema F - Método sintético general F



EJEMPLO 31: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 31

Esquema 31 - Síntesis del Compuesto **31**



Paso A: Preparación de (**031-1**)

A una solución de 4-metil-*4H*-1,2,4-triazol-3-tiol (1,66 g, 14,43 mmol) en THF redestilado (30 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 21,64 mmol, 8,66 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. A continuación, la mezcla anterior se agregó a una solución de **024-4** (1 g, 2,40 mmol) en THF redestilado (30 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó agua (9 ml) a la mezcla a -78 °C y salmuera (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 15 %) obteniéndose **031-1** (1,2 g, 2,26 mmol, 93,98 % de rendimiento) como un sólido

blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,77 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,24 (m, 5H), 7,20-7,09 (m, 1H), 7,01-6,80 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,94-4,55 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,07-2,94 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 531,0, hallado 531,0.

Paso B: Preparación de (**031-2**)

A una solución de **031-1** (1,2 g, 2,26 mmol) en THF (16 ml) y H_2O (4 ml) se le agregaron $NaNO_2$ (935,49 mg, 13,56 mmol) y HNO_3 (854,37 mg, 13,56 mmol, 610,27 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. Se agregó NaOH (0,5 M en H_2O) para ajustar pH=8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) para producir **031-2** (850 mg, 1,70 mmol, 75,39 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,03-6,80 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,87-4,57 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,91 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 499,2, hallado 499,1. $C_{28}H_{22}ClN_4O_2$ $[M-OH]^+$ 481,1, hallado 481,1.

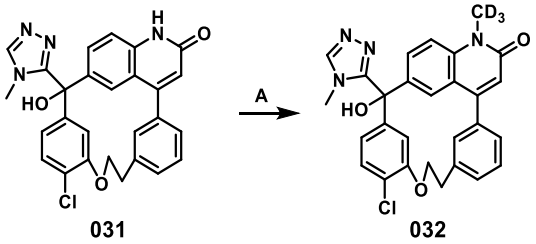
Paso C: Preparación de 4^4-cloro-3-hidroxi-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**031**)

A una solución de **031-2** (1 g, 2,00 mmol) en THF (25 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 50,10 mmol, 12,53 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla para ajustar el pH = 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **031** (680 mg, 1,40 mmol, 69,97 % de rendimiento) como un sólido blanquecino,0 **31** (30 mg, 61,86 µmol) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **031** (14,9 mg, 30,73 µmol, 49,67 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,62 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,95-6,67 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,78-4,62 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,05-3,02 (m,

2H). **LCMS** R_t = 1,55 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 485,1, hallado 485,1. $C_{27}H_{20}ClN_4O_2$ $[M-OH]^+$ 467,1, hallado 467,0. **HPLC** R_t = 3,54 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,95 %.

EJEMPLO 32: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 32

Esquema 32 - Síntesis del Compuesto **32**

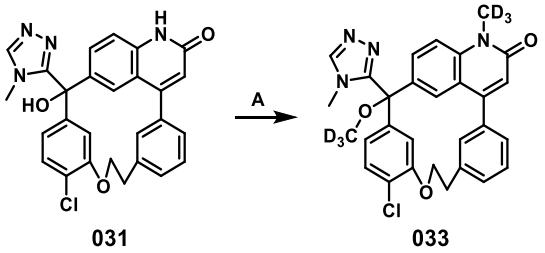


Paso A: Preparación de 4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**032**)

A una solución de **031** (280 mg, 577,40 µmol) en THF (3 ml) y H_2O (2 ml) se le agregaron BTEAC (65,76 mg, 288,70 µmol) y NaOH (230,96 mg, 5,77 mmol) a 25 °C. Luego se agregó yodometano-d_3 (100,44 mg, 692,88 µmol, 43,11 µl) a la mezcla anterior a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose **032** (250 mg, 498,03 µmol, 86,25 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se purificaron 50 mg (99,61 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 60 %-90 %, 7,8 min) obteniéndose **032** (14,0 mg, 27,89 µmol, 28,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,01-6,58 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,75-4,62 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,60 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}D_3ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 502,2, hallado 502,1. $C_{28}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M-OH]^+$ 484,2, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 4,04 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,89 %.

EJEMPLO 33: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 33

Esquema 33 - Síntesis del Compuesto **33**



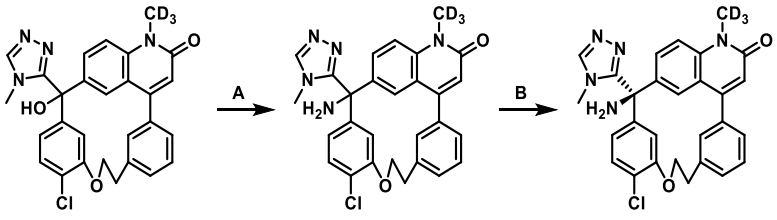
031 033

Paso A: Preparación de 4[4]-cloro-3-(metoxi-d_3)-21-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-21,22-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2[2]-ona (**033**)

A una solución de **031** (280 mg, 577,40 µmol) en THF (3 ml) y H_2O (2 ml) se le agregaron BTEAC (65,76 mg, 288,70 µmol) y NaOH (230,96 mg, 5,77 mmol) a 25 °C. Luego se agregó yodometano-d_3 (100,44 mg, 692,88 µmol, 43,11 µl) a la mezcla anterior a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose **032** (250 mg, 498,03 µmol, 86,25 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se purificaron 50 mg (99,61 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 60 %-90 %, 7,8 min) obteniéndose **032** (14,0 mg, 27,89 µmol, 28,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,01-6,58 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,75-4,62 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,60 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}D_3ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 502,2, hallado 502,1. $C_{28}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M-OH]^+$ 484,2, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 4,04 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,89 %.

EJEMPLO 34: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 34

Esquema 34 - Síntesis del Compuesto **34**



032 *rac*-034 (*S*)-034

Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (***rac*-034**)

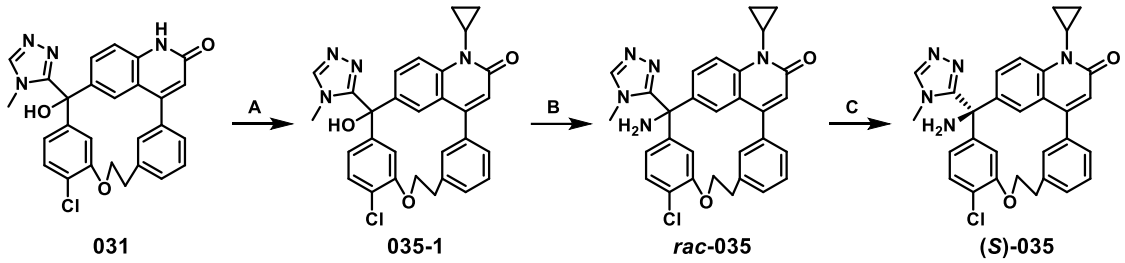
A una solución de **032** (50 mg, 99,61 µmol) en DMI (1 ml) se le agregó $SOCl_2$ (94,80 mg, 796,85 µmol, 57,81 µl) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a 40 °C durante 0,5 h. A una solución de NH_3 en MeOH (7 M, 35,00 mmol, 5 ml) se le agregó la mezcla anterior a -10 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 6 %) para producir ***rac*-034** (14,3 mg, 28,54 µmol, 28,66 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17-6,94 (m, 3H), 6,62-6,37 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,91-4,58 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,58 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{22}D_3ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 501,2, hallado 501,1. $C_{28}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M-NH_2]^+$ 484,2, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 3,47 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 96,18 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (**(*S*)-034**)

rac*-034** (100 mg, 199,60 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O MeOH]; B%: 45 %-45 %) obteniéndose (S*)-034** (31,8 mg, 63,47 µmol, 31,80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18-6,87 (m, 3H), 6,62-6,32 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,94-4,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,55 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{22}D_3ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 501,2, hallado 501,1. $C_{28}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M-NH_2]^+$ 484,2, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 3,63 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,42 %. **HPLC quiral** (***S*)-034**: R_t = 1,49 min en 3 min (ee 100 %) (OD_MEOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-034**: R_t = 2,07 min (ee 95,52 %)).

EJEMPLO 35: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 35

Esquema 35 - Síntesis del Compuesto **35**



Paso A: Preparación de (**035-1**)

Una mezcla de **031** (350 mg, 721,75 µmol), ácido ciclopropilborónico (123,99 mg, 1,44 mmol), bipiridina (124,00 mg, 793,92 µmol), $Cu(OAc)_2$ (144,20 mg, 793,92 µmol) y Na_2CO_3 (191,25 mg, 1,80 mmol) en DCE (10 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h en O_2 (15 psi). Después de enfriar a ta, se agregó a la mezcla solución saturada de NH_4Cl (40 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH = 10:1 (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) obteniéndose **035-1** (340 mg, 647,62 µmol, 89,73 % de rendimiento) como un sólido azul. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,51 (s, 1H), 8,03-7,83 (m, 2H), 7,43-6,99 (m, 7H), 6,61-6,08 (m, 2H), 4,79-4,25 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,11-2,96 (m, 3H), 1,40-1,28 (m, 2H), 0,88-0,72 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,81 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{30}H_{26}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 525,2, hallado 525,1.

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafan-2^2-ona (***rac*-035**)

A una solución de **035-1** (300 mg, 571,43 µmol) en DMI (3 ml) se le agregó $SOCl_2$ (1,02 g, 8,57 mmol, 621,80 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 349,98 mmol, 50 ml) se le agregó la mezcla anterior a -10 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 3 %) obteniéndose ***rac*-035** (201 mg, 383,58 µmol, 67,13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ***rac*-035** (100 mg, 190,84 µmol) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 2 %) para producir ***rac*-035** (50,0 mg, 95,42 µmol, 50,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,36 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,36-6,93 (m, 6H),

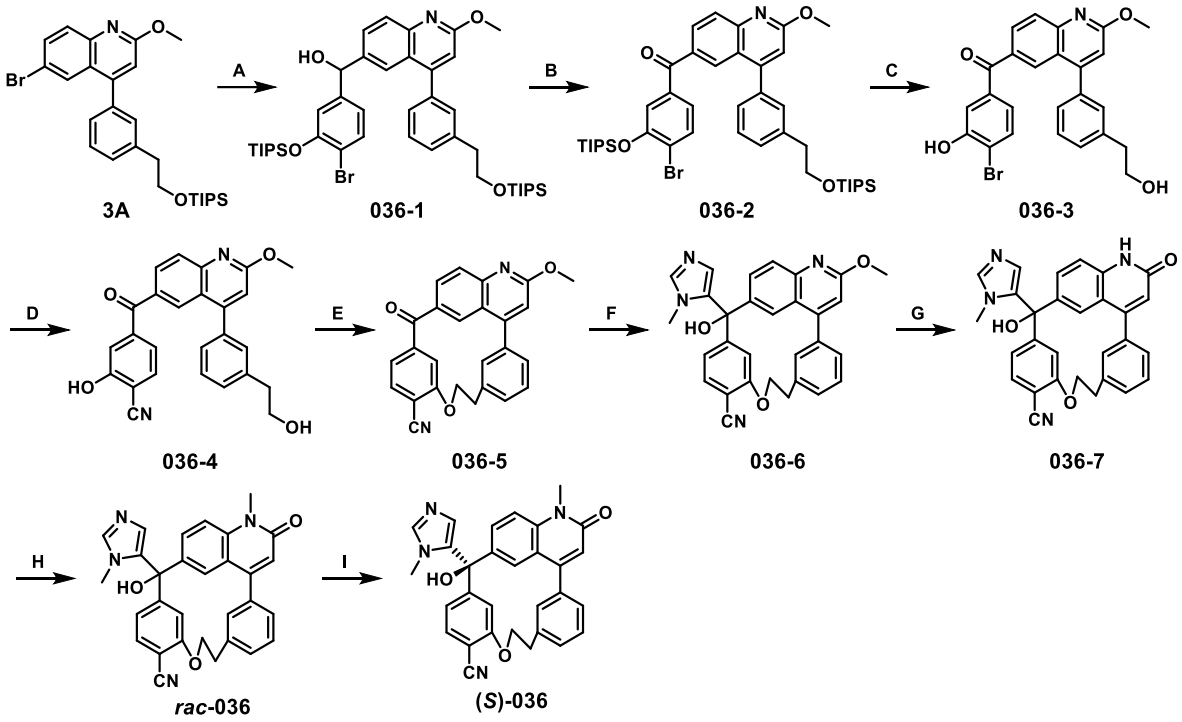
6,61-6,28 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,95-4,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,05-2,98 (m, 3H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,90-0,76 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,10 min en cromatografía de 3,0 min, 30-90CD, ESI calcd. para$C_{30}H_{27}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 524,2, hallado 524,1. $C_{30}H_{24}ClN_4O_2$ $[M-NH_2]^+$ 507,2, hallado 507,1. **HPLC** R_t = 2,86 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,93 %.

Paso C: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**(*S*)-035**)

rac*-035** (100 mg, 190,84 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %) para producir (S*)-035** (34,4 mg, 65,65 µmol, 34,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,36 (s, 1H), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,35-6,97 (m, 6H), 6,72-6,32 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,96-4,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 3H), 1,38-1,31 (m, 2H), 0,92-0,76 (m, 2H).**LCMS** R_t = 1,63 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{27}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 524,2, hallado 524,1. $C_{30}H_{24}ClN_4O_2$ $[M-NH_2]^+$ 507,2, hallado 507,1. **HPLC** R_t = 3,98 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,60 %. **HPLC quiral** (***S*)-035**: R_t = 1,06 min en 3 min (ee 100 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-035**: R_t = 1,30 min (ee 99,56 %)).

EJEMPLO 36: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 36

Esquema 36 - Síntesis del Compuesto **36**



Paso A: Preparación de (**036-1**)

A una solución de **3A** (7 g, 13,60 mmol) en THF (50 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 14,96 mmol, 5,99 ml) y la mezcla se agitó a -70 °C en N_2 durante 10 min. Luego se agregó una solución de **6A** (5,60 g, 15,67 mmol) en THF (10 ml) a la solución anterior y la mezcla se agitó a -70 °C en N_2 durante 20 min. Se agregó agua (300 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **036-1** (7 g, 8,83 mmol, 64,89 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,23-1,09 (m, 6H), 1,05-1,00 (m, 36H).

Paso B: Preparación de (**036-2**)

Una mezcla de **036-1** (7 g, 8,83 mmol) y MnO_2 (7,67 g, 88,27 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a 40 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró obteniéndose **036-2** (6,9 g, 8,72 mmol, 98,82 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,30 (s, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 8,0

Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,34-1,15 (m, 6H), 1,13-1,08 (m, 18H), 1,02-0,97 (m, 18H).

Paso C: Preparación de (**036-3**)

Una mezcla de **036-2** (6,8 g, 8,60 mmol) y TBAF (1 M en THF, 17,19 mmol, 17,19 ml) en THF (50 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min. La solución se concentró obteniéndose un residuo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (100 ml). La capas orgánica se lavó con agua (100 ml x 5), salmuera (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 50 %) obteniéndose **036-3** (4 g, 8,36 mmol, 97,28 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,25 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{21}BrNO_4$ $[M+H]^+$ 478,1, hallado 477,9.

Paso D: Preparación de (**036-4**)

Una mezcla de **036-3** (4 g, 8,36 mmol), $Zn(CN)_2$ (9,82 g, 83,62 mmol, 5,31 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (966,32 mg, 836,24 µmol) en DMF (50 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, se agregó EtOAc (100 ml) a la mezcla y la mezcla se filtró a través de Celite. La torta se lavó con EtOAc (50 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con agua (300 ml x 3), salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 50 %) obteniéndose **036-4** (2,6 g, 6,13 mmol, 73,25 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,15 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,86 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{26}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 425,1, hallado 425,0.

Paso E: Preparación de (**036-5**)

Una mezcla de DEAD (2,13 g, 12,25 mmol, 2,23 ml) y PPh_3 (3,21 g, 12,25 mmol) en THF (400 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se agregó una solución de **036-4** (2,6 g, 6,13 mmol) en THF (100 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en solución saturada de NH_4Cl (500 ml) y la mezcla

se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en DCM = 0 a 30 %) obteniéndose **036-5** (1,8 g, 4,43 mmol, 72,30 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 1,01 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{26}H_{19}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 407,1, hallado 407,0.

Paso F: Preparación de (**036-6**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (121,21 mg, 1,48 mmol, 117,68 µl) en THF (5 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,48 mmol, 590,50 µl) a -70ºC. °C en N_2 y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. Luego se agregó Et_3SiCl (222,51 mg, 1,48 mmol, 251,13 µl) en THF (1 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,48 mmol, 590,50 µl) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. Luego se agregó **036-5** (500 mg, 1,23 mmol) en THF (15 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 5 min. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **036-6** (500 mg, 1,02 mmol, 83,19 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,13-7,99 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,02-6,87 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,96-4,51 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,75 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{30}H_{25}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 489,2, hallado 489,1.

Paso G: Preparación de (**036-7**)

Una mezcla de **036-6** (700 mg, 1,43 mmol) en THF (20 ml) y HCl (4 M, 10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) a pH = 8 y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **036-7** (650 mg, 1,37 mmol, 95,60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,1.

Paso H: Preparación de (*rac*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa -2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenocicloheptafano-4^4-carbonitrilo

(***rac*-036**)

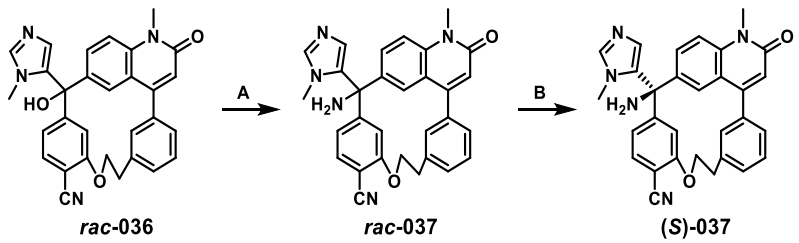
Se preparó una mezcla de **036-7** (550 mg, 1,16 mmol), yodometano (164,52 mg, 1,16 mmol, 72,16 µl), BTEAC (132,01 mg, 579,55 µmol) en THF (10 ml) y NaOH (5 M, 5,50 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de papel de filtro y la torta de filtrado se lavó con agua (30 ml) y CH_3CN (30 ml) obteniéndose ***rac*-036** (500 mg, 1,02 mmol, 88,30 % de rendimiento) como un blanquecino sólido. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,16-6,78 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,25-6,23 (m, 2H), 4,88-4,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,50 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{25}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 489,2, hallado 489,1. **HPLC** R_t = 2,57 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,20 %.

Paso I: Preparación de (*S*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-036**)

rac*-036** (100 mg, 204,69 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O ETOH]; B%: 45 %-45 %) obteniéndose (S*)-036** (35,1 mg, 71,85 µmol, 35,10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14-6,82 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 6,25-6,23 (m, 2H), 4,88-4,63 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,06-3,03 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,51 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{25}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 489,2, hallado 489,1. **HPLC** R_t = 2,57 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-036**: R_t = 0,42 min en 1 min (ee 99,20 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-036**: R_t = 0,30 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 37: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 37

Esquema 37 - Síntesis del Compuesto **37**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-

2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (***rac*-037**)

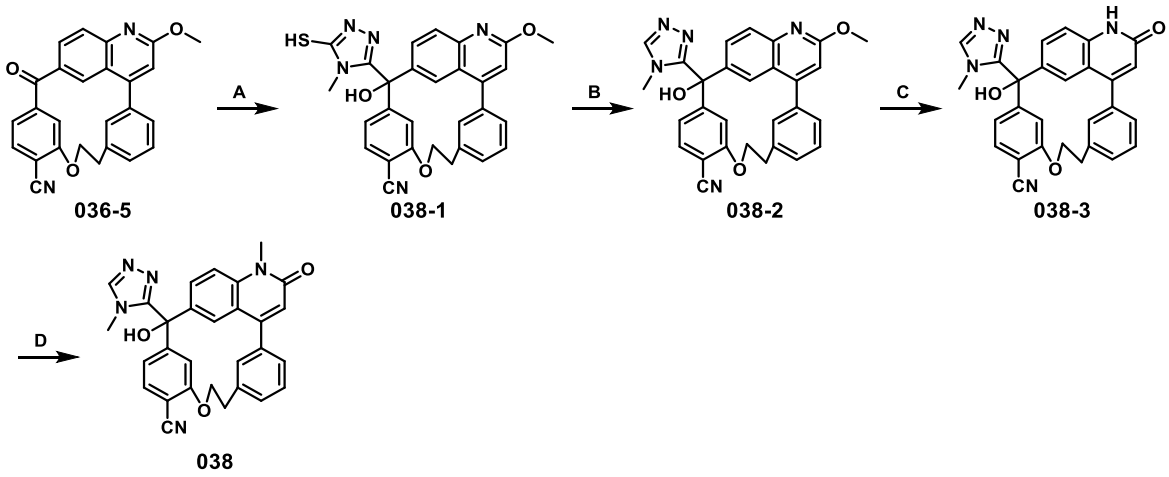
Una mezcla de ***rac*-036** (180 mg, 368,45 µmol) y $SOCl_2$ (350,67 mg, 2,95 mmol, 213,83 µl) en DMI (8 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h, la mezcla anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 30 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se concentró y se volvió a disolver en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose ***rac*-037** (19,2 mg, 39,38 µmol, 10,69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,87-4,68 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,06-3,04 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,45 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 488,2, hallado 488,2. **HPLC** R_t = 2,46 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,74 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-037**)

El ***rac*-037** (100 mg, 205,11 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 45 %-45 %) obteniéndose (***S*)-037** (34,7 mg, 71,17 µmol, 34,70 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 4H), 7,15-6,95 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,88-4,67 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,06-3,03 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,46 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{30}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 488,2, hallado 488,2. **HPLC** R_t = 2,46 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-037**: R_t = 2,49 min en 4 min (ee 99,94 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R*)-037**: R_t = 2,06 min (ee 99,64 %)).

EJEMPLO 38: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 38

Esquema 38 - Síntesis del Compuesto **38**



Paso A: Preparación de (**038-1**)

A una solución de 4-metil-*4H*-1,2,4-triazol-3-tiol (637,51 mg, 5,54 mmol) en THF (10 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 8,30 mmol, 3,32 ml) gota a gota a -70 °C en N_2 durante 0,5 h y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. La suspensión anterior se agregó a una solución de **036-5** (750 mg, 1,85 mmol) en THF (10 ml) a -70 °C y la mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 20 min. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **038-1** (900 mg, 1,73 mmol, 93,51 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 0,85 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{24}N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 522,2, hallado 522,0.

Paso B: Preparación de (**038-2**)

A una solución de **038-1** (850 mg, 1,63 mmol) en THF (12 ml) y H_2O (3 ml) se le agregó $NaNO_2$ (1,12 g, 16,30 mmol) y HNO_3 (1,03 g, 16,30 mmol, 733,49 µl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **038-2** (630 mg, 1,29 mmol, 78,97 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,29 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,42-7,17 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95-6,70 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,70-4,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,15-2,94 (m, 2H). **LCMS** R_t = 0,78 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{24}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 490,2, hallado 490,1.

Paso C: Preparación de (**038-3**)

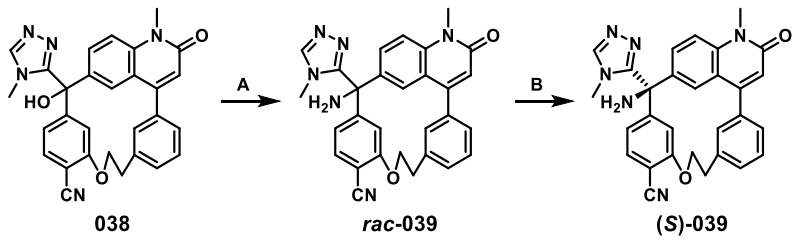
Una mezcla de **038-2** (600 mg, 1,23 mmol) y HCl (4 M en H_2O, 5 ml) en THF (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. Se agregó solución saturada de NaOH (50 ml) a la mezcla para ajustar el pH = 9 y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **038-3** (550 mg, 1,16 mmol, 94,37 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{22}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 476,2, hallado 476,0.

Paso D: Preparación de 3-hidroxi-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**038**)

Una mezcla de **038-3** (250 mg, 525,77 µmol), yodometano (74,63 mg, 525,77 µmol, 32,73 µl) y K_2CO_3 (217,99 mg, 1,58 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas Se agregó agua (50 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) y se secó en estufa obteniéndose **038** (20,8 mg, 42,49 µmol, 8,08 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,40 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,15-6,80 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,86-4,62 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,06-3,04 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,40 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{24}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 490,2, hallado 490,2; $C_{29}H_{22}N_5O_2$ $[M-OH]^+$ 472,2, hallado 472,2. **HPLC** R_t = 2,31 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 39: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 39

Esquema 39 - Síntesis del Compuesto **39**



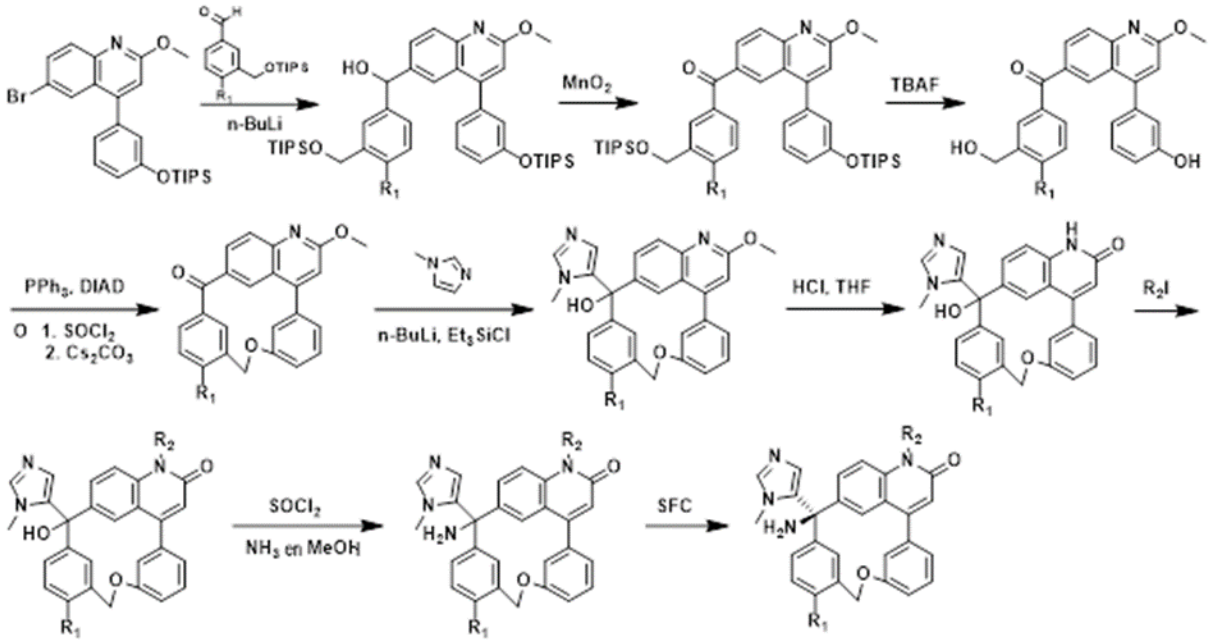
Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-21-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (***rac*-039**)

Una mezcla de **038** (100 mg, 204,28 µmol) y $SOCl_2$ (194,43 mg, 1,63 mmol, 118,55 µl) en DMI (5 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h. La solución anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 10,00 ml) y la mezcla se agitó a -10 °C durante 10 min. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 50 mg de **038**. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose ***rac*-039** (100 mg, 204,69 µmol, 66,80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{29}H_{22}N_5O_2$ $[M-NH_2]^+$ 472,2, hallado 472,0. $C_{26}H_{20}N_3O_2[M-C_3H_4N_3]^+$ 406,2, hallado 406,0.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-21-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-039**)

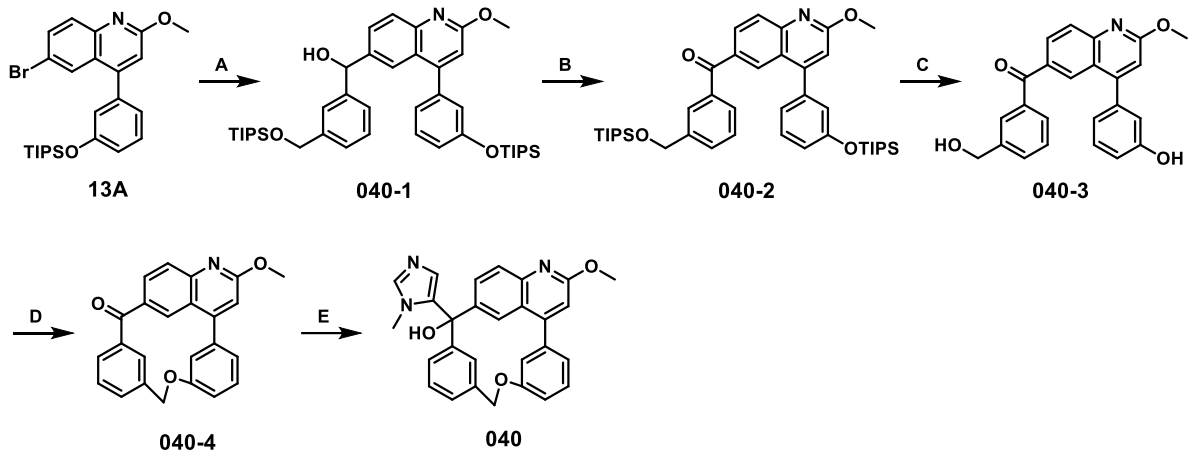
rac*-039** (100 mg, 204,69 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %) obteniéndose (S*)-039** (20,1 mg, 41,14 µmol, 20,10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69-7,03 (m, 8H), 6,49 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,00-4,65 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,37 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 489,2, hallado 489,2; $C_{29}H_{22}N_5O_2$ $[M-NH_2]^+$ 472,2, hallado 472,1. $C_{26}H_{20}N_3O_2[M-C_3H_4N_3]^+$ 406,2, hallado 406,1. **HPLC** R_t = 2,22 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,80 %. **HPLC quiral** (***S*)-039**: R_t = 3,44 min en 8 min (ee 100 %) (OD_ETOH_DEA_40_2,8ML_10CM), ((***R*)-039**: R_t = 5,70 min (ee 99,58 %)).

Esquema G - Método sintético general G



EJEMPLO 40: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 40

Esquema 40 - Síntesis del Compuesto **40**



13A **040-1** **040-2** **040-3** **040-4** **040**

Paso A: Preparación de (**040-1**)

A una mezcla de **13A** (5 g, 10,28 mmol) en THF (20 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 12,33 mmol, 4,93 ml) a -75 °C en N_2, la mezcla se agitó a -75 °C durante 5 min. Luego se agregó 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)benzaldehído (3,61 g, 12,33 mmol) (*J. Med. Chem*. **2000**, *43* (22), 4084-4097) a -75 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 55 min. La mezcla se agregó a agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **040-1** (5,5 g, 7,86 mmol, 76,44 % de rendimiento) como un aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,80-7,74 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 2,0, 8,8

Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17-7,01 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 3H), 1,20-1,14 (m, 3H), 1,08-1,05 (m, 18H), 1,03-0,97 (m, 3H), 0,94 -0,90 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**040-2**)

A una mezcla de **040-1** (5,5 g, 7,86 mmol) en DCM (200 ml) se le agregó MnO_2 (27,32 g, 314,24 mmol) a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 35 ºC durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose **040-2** (5 g, 7,16 mmol, 91,17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,08 (s, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,20-1,09 (m, 6H), 1,00-0,95 (m, 36H).

Paso C: Preparación de (**040-3**)

A una mezcla de **040-2** (5 g, 7,16 mmol) en THF (50 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 71,62 mmol, 71,62 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h. La mezcla se agregó a agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **040-3** (2 g, 5,19 mmol, 72,45 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,01 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,55- 7,48 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04-6,82 (m, 4H), 5,41-5,29 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H).

Paso D: Preparación de (**040-4**)

A una mezcla de PPh_3 (2,04 g, 7,78 mmol) en THF (10 ml) se le agregó DEAD (1,36 g, 7,78 mmol, 1,42 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Luego se agregó **040-3** (1,2 g, 3,11 mmol) en THF (200 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 200 mg y 600 mg de **040-3**. La mezcla se agregó a agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **040-4** (900 mg, 2,45 mmol, 47,11 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,61-7,54

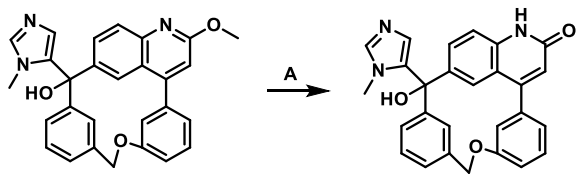
(m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,11 (s, 3H).

Paso E: Preparación de 2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**040**)

A una mezcla de 1-metil-*1H*-imidazol (196,66 mg, 2,40 mmol, 190,93 µl) en THF (10 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,40 mmol, 958,09 µl) a -75 °C en N_2. La mezcla se agitó a -75 °C durante 30 min. Luego se agregó Et_3SiCl (361,01 mg, 2,40 mmol, 407,46 µl) gota a gota a -75 °C y se agitó a -75 °C durante 30 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 2,40 mmol, 958,09 µl) gota a gota a -75 °C y se agitó durante 1 h. Se agregó una solución de **040-4** (800 mg, 2,18 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a -75 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 h. La mezcla se agregó a agua (30 ml). La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 100 mg de **040-4**. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (130 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 20 %) obteniéndose **040** (900 mg, 2,00 mmol, 81,73 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se purificaron 50 mg (111,23 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 44 %-74 %, 7,8 min) obteniéndose **040** (19,0 mg, 42,27 µmol, 38,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,00-7,80 (m, 2H), 7,46-7,16 (m, 6H), 7,05-6,87 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,45-6,25 (m, 1H), 5,42-5,25 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,59 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,870 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 450,2, hallado 450,2. **HPLC** R_t = 3,57 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 41: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 41

Esquema 41 - Síntesis del Compuesto **41**



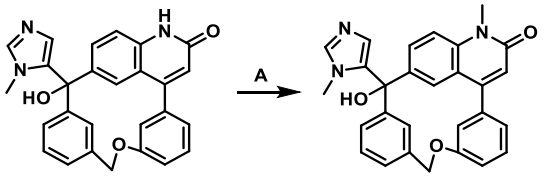
040 **041**

Paso A: Preparación de 3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**041**)

A una mezcla de **040** (250 mg, 556,17 µmol) en THF (5 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 13,90 mmol, 3,48 ml) a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se agregó a agua (20 ml). Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ para ajustar el pH = 8. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 30 %) obteniéndose **041** (200 mg, 459,27 µmol, 82,58 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se purificaron 50 mg (114,82 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 23 %-53 %, 9,5 min) obteniéndose **041** (4,1 mg, 9,42 µmol, 8,20 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,94 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,70-7,55 (m, 1H), 7,45-7,23 (m, 5H), 7,05-6,89 (m, 3H), 6,86-6,60 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,32-6,15 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,54 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,46 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 436,2, hallado 436,1. **HPLC** R_t = 2,48 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,84 %.

EJEMPLO 42: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 42

Esquema 42 - Síntesis del Compuesto **42**



041 **042**

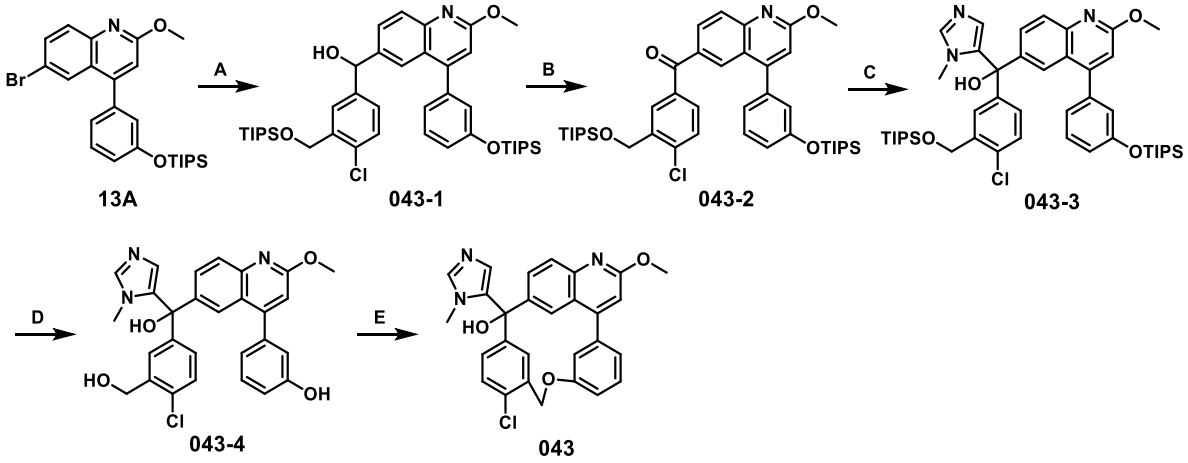
Paso A: Preparación de 3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**042**)

A una mezcla de **041** (100 mg, 229,64 µmol) en THF (2 ml) y H_2O (1 ml) se le agregó BTEAC (26,15 mg, 114,82 µmol) y NaOH (91,85 mg, 2,30 mmol) a 20 °C en N_2. Luego se agregó lentamente yodometano (65,19 mg, 459,27 µmol, 28,59 µl) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 50 mg de **041**. La mezcla se agregó a agua (20 ml) lentamente. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25

mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 29 %-59 %, 7,8 min) obteniéndose **042** (39,9 mg, 88,77 µmol, 25,77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,04 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,31 (dd, *J* = 12,8, 21,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,52 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 450,2, hallado 450,2. **HPLC** R_t = 2,65 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100,00 %.

EJEMPLO 43: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 43

Esquema 43 - Síntesis del Compuesto **43**



Paso A: Preparación de (**043-1**)

A una solución de **13A** (9,7 g, 19,94 mmol) en THF (100 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 21,93 mmol, 8,77 ml) a -70 °C durante 30 min. Luego se agregó una solución de **7A** (6,52 g, 19,94 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a la mezcla anterior a -70 °C durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se combinó con otro lote preparado a partir de 9,7 g de 6-bromo-2-metoxi-4-(3-((triisopropilsilil)oxi)fenil)quinolina. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 10 % a 15 %) obteniéndose **043-1** (24,9 g, 33,90 mmol, 85,07 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,81-7,75 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,76-5,75 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H),

1,25-1,15 (m, 3H), 1,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 18H), 0,98-0,92 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**043-2**)

A una mezcla de **043-1** (24,9 g, 33,90 mmol) en DCM (300 ml) se le agregó MnO_2 (58,94 g, 677,96 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió y se filtró. La torta de filtrado se lavó con DCM (100 ml x 2). El filtrado se concentró obteniéndose **043-2** (23,6 g, 32,22 mmol, 95,04 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,06 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,21-1,11 (m, 3H), 1,09-1,03 (m, 3H), 0,97 - 0,95 (m, 18H), 0,92-0,90 (m, 18H).

Paso C: Preparación de (**043-3**)

A una mezcla de 1-metil-*1H*-imidazol (1,36 g, 16,52 mmol, 1,32 ml) en THF (55 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 16,52 mmol, 6,61 ml) a -75ºC. °C en N_2. La mezcla se agitó a -75 °C durante 30 min, luego se agregó Et_3SiCl (2,49 g, 16,52 mmol, 2,81 ml) en THF (25 ml) gota a gota a -75 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 30 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 16,52 mmol, 6,61 ml) gota a gota a -75 ºC y se agitó a 75 ° C durante 1 h. Se agregó una solución de **043-2** (11 g, 15,02 mmol) en THF (110 ml) gota a gota a -75 ºC, y esta mezcla se agitó a -75 ºC durante 1 h. El residuo se combinó con otro lote preparado a partir de 2 g, 10 g de **043-2**. La mezcla se agregó a agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (800 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose **043-3** (20 g, 24,55 mmol, 78,23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,73-4,64 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 3H), 1,05-0,95 (m, 18H), 0,92-0,87 (m, 3H), 0,84-0,78 (m, 18H).

Paso D: Preparación de (**043-4**)

A una mezcla de **043-3** (2 g, 2,46 mmol) en THF (20 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 3,68 mmol, 3,68 ml) a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se agregó a agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x

2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con EtOAc : éter de petróleo = 1:5 a 25 ºC durante 20 min obteniéndose **043-4** (1 g, 1,99 mmol, 81,15 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se purificaron 50 mg (99,61 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 62 %-92 %, 9,5 min) obteniéndose **043-4** (10,2 mg, 20,32 µmol, 20,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 9,39 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,74 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{25}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$ 502,2, hallado 502,2. **HPLC** R_t = 3,04 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

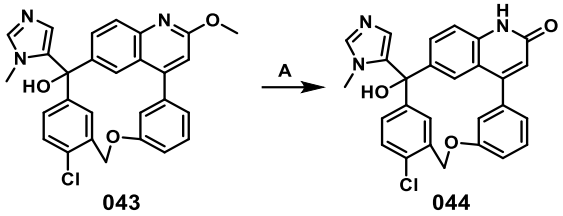
Paso E: Preparación de 4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**043**)

A una mezcla de **043-4** (4 g, 7,97 mmol) en THF (32 ml) y DMF (8 ml) se le agregó $SOCl_2$ (2,84 g, 23,91 mmol, 1,73 ml) a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la mezcla anterior (4,15 g, 7,97 mmol) en DMF (200 ml) y THF (600 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (51,97 g, 159,49 mmol) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 105 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió con EtOAc (300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (300 ml), salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con éter de petróleo : EtOAc = 1:1 (100 ml) a 25 ºC durante 20 min para producir **043** (3,5 g, 7,23 mmol, 90,69 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose **043** (3,2 g, 6,61 mmol, 91,43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 40 mg (82,65 µmol) del producto se purificaron adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 42 %-72 %, 7,8 min) obteniéndose **043** (15,7 mg, 32,44 µmol, 39,25 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,06-8,03 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,48-5,39 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,89 min en cromatografía de 3,0 min, 10-

80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 3,87 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 44: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 44

Esquema 44 - Síntesis del Compuesto **44**

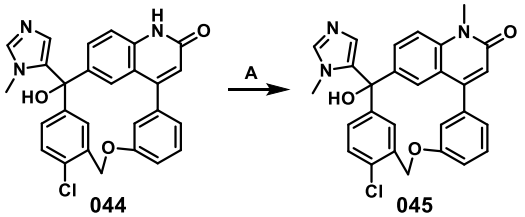


Paso A: Preparación de 4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**044**)

A una solución de **043** (150 mg, 309,95 µmol) en THF (6 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 11,78 mmol, 2,94 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH=7 con solución saturada de NaOH. El disolvente se eliminó por concentración. El crudo se liofilizó obteniéndose **044** (140 mg, 297,92 µmol, 96,12 % de rendimiento) como un sólido blanco. 40 mg (85,12 µmol) de **044** se purificaron adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 60 %-90 %, 7,8 min) obteniéndose **044** (12,4 mg, 26,39 µmol, 31,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,66 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,47-5,37 (m, 2H), 3,47 (s, 3H).**LCMS** R_t = 1,59 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{21}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 470,1, hallado 470,0. **HPLC** R_t = 2,81 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,49 %.

EJEMPLO 45: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 45

Esquema 45 - Síntesis del Compuesto **45**



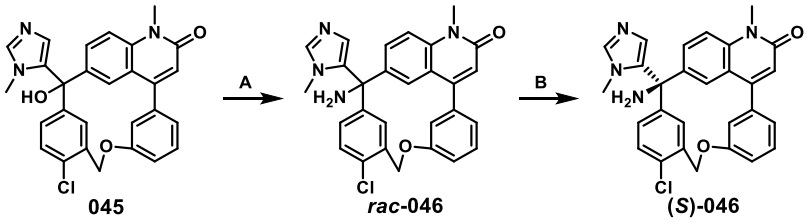
Paso A: Preparación de 4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**045**)

Una mezcla de **044** (350 mg, 744,81 µmol), yodometano (105,72 mg, 744,81 µmol,

46,37 µl) y BTEAC (84,82 mg, 372,41 µmol) en NaOH (5 M en H_2O, 10 ml, 50,0 mmol) y THF (20 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM : MeOH = 10: 1 (50 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose **045** (180 mg, 371,94 µmol, 49,94 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,01 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,58-7,48 (s, 2H), 7,44-7,22 (m, 3H), 7,14-6,98 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,51-5,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (s, 3H). **LCMS**R $_t$ = 1,66 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,0. **HPLC** R_t = 2,94 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 46: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 46

Esquema 46 - Síntesis del Compuesto **46**

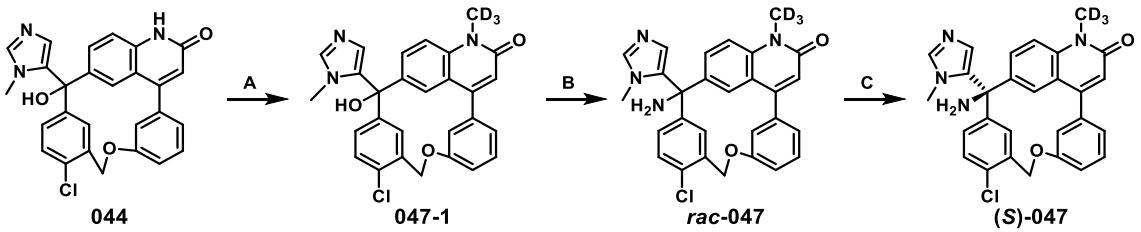


Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (***rac*-046**)
A una mezcla de **045** (155,8 mg, 321,94 µmol) en DMI (5 ml) se le agregó $SOCl_2$ (306,41 mg, 2,58 mmol, 186,83 µl) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La solución anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 50 ml) a -10 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua fría y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose ***rac*-046** (60 mg, 124,23 µmol, 38,59 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,15-6,93 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,43-5,33 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). **LCMS** R $_t$ = 1,62 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 483,2, hallado 483,0. **HPLC** R_t = 2,86 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-046**) ***rac*-046** (50 mg, 103,53 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm);fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O ETOH]; B%: 55 %-55 %) obteniéndose (***S*)-046** (12,9 mg, 26,71 µmol, 25,80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,21-6,93 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,48-5,37 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,61 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. Para $C_{28}H_{24}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 483,2, hallado 483,1. **HPLC** R_t = 2,87 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-046**: R_t = 1,50 min en 2,5 min (ee 99,22 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-046**: R_t = 0,93 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 47: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 47

Esquema 47 - Síntesis del Compuesto **47**



Paso A: Preparación de (**047-1**)

A una mezcla de **044** (1 g, 2,13 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (2,08 g, 6,38 mmol), yodometano-d_3 (604,11 mg, 4,26 mmol, 259,27 µl) a 25 °C en N_2. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 0,5 g, 1 g de **044**. La mezcla se agregó a agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (500 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (800 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con CH_3CN (100 ml) a 25 °C durante 20 min obteniéndose **047-1** (2,2 g, 4,52 mmol, 84,92 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,10-7,87 (m, 1H), 7,84-7,54 (m, 3H), 7,47-7,27 (m, 2H), 7,23-6,94 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,71-6,59 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,50-5,31 (m, 2H), 3,51 (s, 3H).

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (***rac*-047**)

A una solución de **047-1** (2 g, 4,11 mmol) en DMI (10 ml) se le agregó $SOCl_2$ (4,89 g,

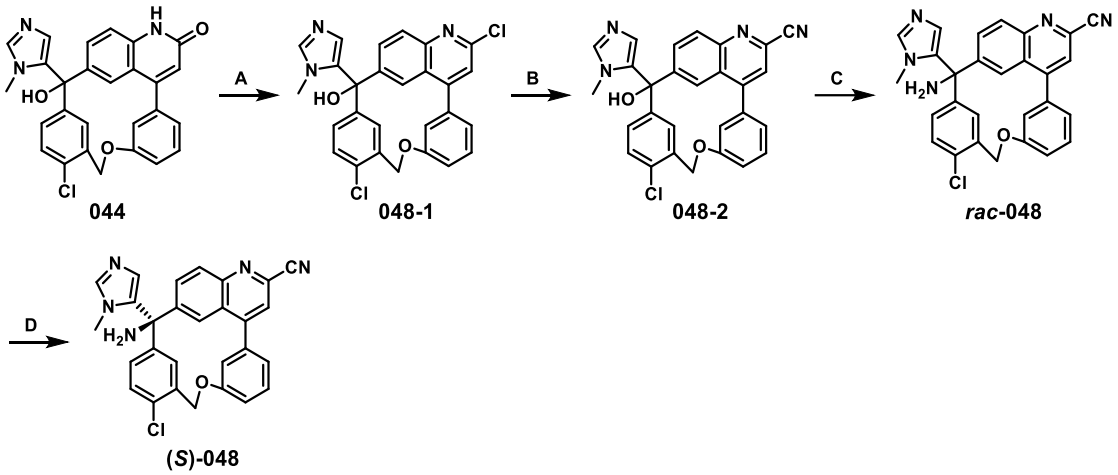
41,07 mmol, 2,98 ml) a 25 °C en N_2. Luego la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La solución anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 50 ml) a -10 °C en N_2. Luego la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 830,3 mg de **047-1**. La mezcla se agregó a agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 20 %) obteniéndose ***rac*-047** (1,15 g, 2,37 mmol, 41,07 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Se purificaron 100 mg (205,77 µmol) de ***rac*-047** mediante Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge BEH C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 58 %-88 %, 7,8 min) obteniéndose ***rac*-047** (5,4 mg, 11,11 µmol, 5,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,01 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,58 (m, 3H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,49-5,36 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,61 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para: $C_{28}H_{21}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 486,2, hallado 486,2. **HPLC** R_t = 2,89 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 96,59 %.

Paso C: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-047**)

rac*-047** (1 g, 2,06 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: [IPA-ACN]; B%: 55 %-55 %) para producir (S*)-047** (332,2 mg, 683,57 µmol, 33,22 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,21-6,96 (m, 5H), 6,69-6,58 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,52-5,34 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,61 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 486,2, hallado 486,2. **HPLC** R_t = 2,86 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,35 %. **HPLC quiral** (***S*)-047**: R_t = 1,32 min en 2,5 min (ee 97,10 %) (AD_IPA_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-047**: R_t = 0,81 min (ee 99,64 %)).

EJEMPLO 48: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 48

Esquema 48 - Síntesis del Compuesto **48**



Paso A: Preparación de (**048-1**)

044 (140 mg, 297,92 µmol) se disolvió en $POCl_3$ (4,62 g, 30,13 mmol, 2,80 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) lentamente y se agitó durante la noche. Se agregó una solución de NaOH (1 M) a la mezcla para ajustar el pH = 7 y la fase acuosa se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con otro lote preparado a partir de 350 mg de **044** y se trituró con DCM (10 ml) para producir **048-1** (357 mg, 731,01 µmol, 70,11 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,19 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,30-7,16 (m, 3H), 7,07 (td, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H).

Paso B: Preparación de (**048-2**)

A una solución de **048-1** (126 mg, 258,00 µmol) en DMF (1,5 ml) se le agregó $Zn(CN)_2$ (240 mg, 2,04 mmol) en N_2. Luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (59,63 mg, 51,60 µmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (15 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se mezcló con otro lote preparado a partir de 357 mg de **048-1** y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose **048-2** (310 mg, 647,28 µmol, 65,45 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,33-8,18 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,29-7,19 (m,

3H), 7,12- 7,05 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H).

Paso C: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4 (1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-carbonitrilo (***rac*-048**)

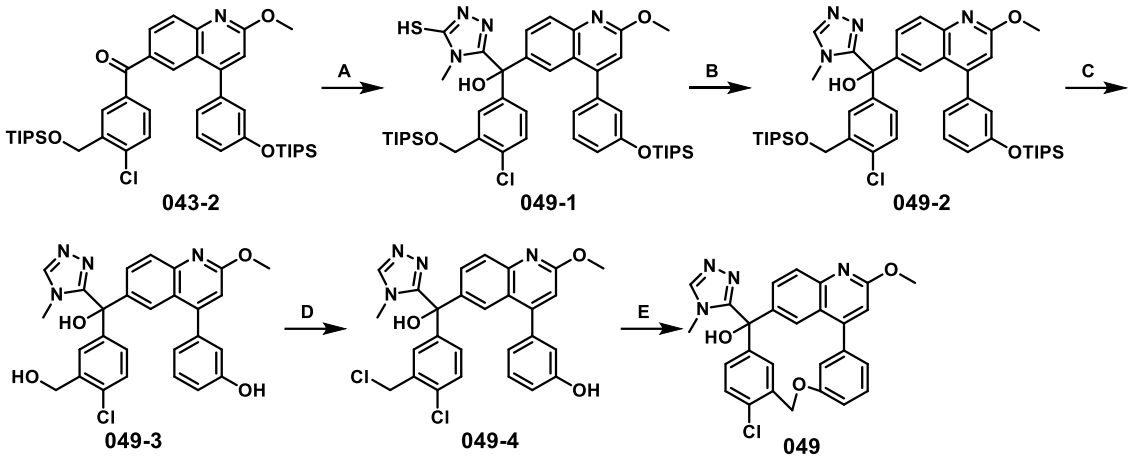
A una solución de **048-2** (260 mg, 542,88 µmol) en DMI (3 ml) se le agregó lentamente $SOCl_2$ (516,69 mg, 4,34 mmol, 315,06 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 15 ml) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 5 min. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) para producir ***rac*-048** (140 mg, 292,92 µmol, 53,96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 3,06-3,01 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 478,1, hallado 478,0.

Paso D: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-carbonitrilo (***(S)*-048**)

rac*-048** (100 mg, 209,23 µmol) se purificó mediante SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %, min) obteniéndose (S*)-048** (31,2 mg, 65,28 µmol, 31,20 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,02 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,52-5,40 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,07 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,88 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 478,1, hallado 478,2. **HPLC** R_t = 3,60 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-048**: R_t = 1,20 min en 2 min (ee 99,70 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-048**: R_t = 0,61 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 49: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 49

Esquema 49 - Síntesis del Compuesto **49**



Paso A: Preparación de (**049-1**)

A una mezcla de 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (94,32 mg, 819,07 µmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,23 mmol, 491,44 µl) a -70 °C durante 10 min en N_2. Luego, la mezcla de suspensión blanca anterior se agregó gota a gota a una solución de **043-2** (0,2 g, 273,02 µmol) en THF (3 ml) a -70 °C durante 10 min y la mezcla se agitó -70 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (EtOAc : éter de petróleo = 2:1) obteniéndose **049-1** (130 mg, 153,36 µmol, 56,17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,67 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,22-1,20 (m, 3H), 1,04-1,02 (m, 18H), 0,84-0,83 (m, 3H), 0,82-0,80 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**049-2**)

A una solución de **049-1** (0,13 g, 153,36 µmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se le agregó $NaNO_2$ (63,49 mg, 920,14 µmol) y luego HNO_3 (57,98 mg, 920,14 µmol, 41,41 µl) se agregó a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se ajustó a pH 8~9 mediante solución de NaOH (0,5 M) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **049-2** (0,125 g, 153,26 µmol, 99,94 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **LCMS** R_t = 1,38 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{45}H_{64}ClN_4O_4Si_2$ $[M+H]^+$ 815,4, hallado 815,4.

Paso C: Preparación de (**049-3**)

A una solución de **049-2** (0,125 g, 153,26 µmol) en THF (4 ml) se le agregó TBAF (1

M en THF, 0,2 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se agregó a agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo = 2:1) obteniéndose **049-3** (50 mg, 99,41 µmol, 64,87 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 4H), 5,39 -5,35 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,41 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,74 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{24}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 503,1, hallado 503,0.

Paso D: Preparación de (**049-4**)

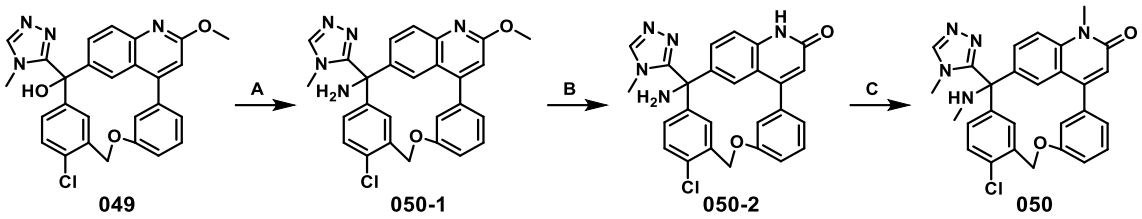
A una solución de **049-3** (0,03 g, 59,65 µmol) en DCM (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (35,48 mg, 298,24 µmol, 21,64 µl) a 25 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose **049-4** (31,1 mg, 59,65 µmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,82 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{23}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ 521,1, hallado 521,0.

Paso E: Preparación de 4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**049**)

A una solución de **049-4** (31,1 mg, 59,65 µmol) en DMF (2 ml) se le agregó K_2CO_3 (82,44 mg, 596,48 µmol) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM : MeOH = 15:1) obteniéndose **049** (0,02 g, 41,24 µmol, 69,14 % de rendimiento) como un sólido blanco. El crudo se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 31 %-61 %, 9,5 min) obteniéndose **049** (5,5 mg, 11,34 µmol, 27,50 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,45 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,62 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,82 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 485,1, hallado 485,0. $C_{27}H_{20}ClN_4O_2[M-OH]^+$ 467,1, hallado 467,0. $C_{24}H_{17}ClNO_3$ $[M-C_3H_4N_3]^+$ 402,1, hallado 401,9. **HPLC** R_t = 3,60 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 50: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 50

Esquema 50 - Síntesis del Compuesto **50**



Paso A: Preparación de (**050-1**)

A una mezcla de **049** (600 mg, 1,24 mmol) en DMI (15 ml) se le agregó $SOCl_2$ (1,31 g, 11,03 mmol, 0,8 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **050-1** (220 mg, 454,59 µmol, 36,74 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90-7,60 (m 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37-7,18 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,15-6,95 (m, 3H), 5,56-5,29 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

Paso B: Preparación de (**050-2**)

A una mezcla de **050-1** (220 mg, 454,59 µmol) en THF (10 ml) se le agregó HCl (3 M en H_2O, 5,50 mmol, 1,83 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto crudo se combinó con otro lote preparado a partir de 0,12 g de **050-1** y se trituró con CH_3CN (10 ml) a 25 °C durante 30 min obteniéndose **050-2** (250 mg, 532,00 µmol, 75,50 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,17 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,70-7,10 (m, 8H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,67-5,31 (m, 2H), 3,33-2,65 (m, 3H).

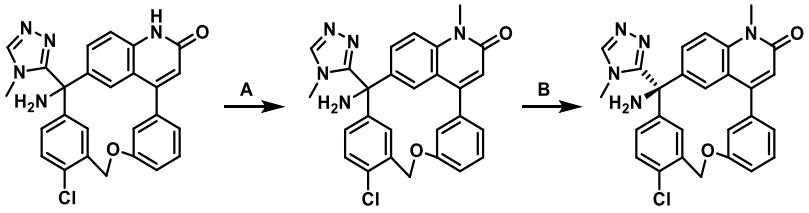
Paso C: Preparación de 4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-(metilamino)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**050**)

A una mezcla de **050-2** (200 mg, 425,60 µmol) y K_2CO_3 (294,10 mg, 2,13 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó yodometano (302,05 mg, 2,13 mmol, 132,48 µl). La mezcla

se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se agregó a H_2O(50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se combinaron con otro lote preparado a partir de 0,05 g de **050-2** que se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **050** (30 mg, 60,24 µmol, 11,32 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se purificaron 30 mg (60,24 µmol) de **050** mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 67 %-97 %, 7,8 min) obteniéndose **050** (6,9 mg, 13,86 µmol, 23,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,69-7,39 (m, 4H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,45-5,31 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,37 (br s, 1H), 2,05 (s, 3H) **LCMS** R_t = 0,73 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{25}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 498,2, hallado 498,2. $C_{27}H_{20}ClN_4O_2^+$ $[M-CH_3NH]^+$ 467,1, hallado 467,1. **HPLC** R_t = 5,96 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 98,16 %.

EJEMPLO 51: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 51

Esquema 51 - Síntesis del Compuesto **51**



050-2 ***rac*-051** **(*S*)-051**

Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (***rac*-051**)

A una mezcla de **050-2** (200 mg, 425,60 µmol) y K_2CO_3 (294,10 mg, 2,13 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó yodometano (302,05 mg, 2,13 mmol, 132,48 µl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se agregó a H_2O(50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se combinaron con otro lote preparado a partir de 0,05 g de **050-2** que se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante

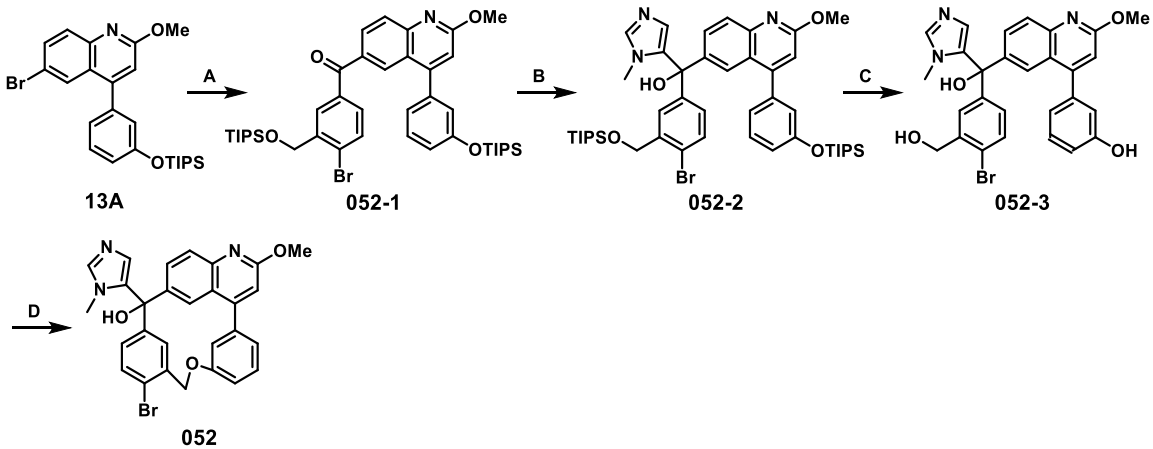
cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose ***rac*-051** (90 mg, 185,97 µmol, 34,96 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,49-5,37 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,20 (s, 2H).

Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona (**(*S*)-051**)

rac*-051** (0,09 g, 185,97 µmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm);fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O IPA]; B%: 45 %-45 %, min) obteniéndose (S*)-051** (25,5 mg, 52,69 µmol, 28,33 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,37 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,51 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{20}ClN_4O_2$ $[M-NH_2]^+$ 467,1, hallado 467,1. $C_{27}H_{23}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 484,2, hallado 484,1. **HPLC** R_t = 2,59 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-051**: R_t = 1,25 min en 2,5 min (ee 99,42 %) (AD_IPA_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-051**: R_t = 0,94 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 52: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 52

Esquema 52 - Síntesis del Compuesto **52**



Paso A: Preparación de (**052-1**)

A una solución de **13A** (10 g, 20,55 mmol) en THF (100 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 22,61 mmol, 9,04 ml) y la mezcla se agitó a -70 °C en N_2 durante 0,5 h. Se agregó una solución de **8A** (9,00 g, 20,91 mmol) en THF (10 ml) a la solución anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h. Se agregó agua (150 ml) a la

mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 18 g de 6-bromo-2-metoxi-4-(3-((triisopropilsilil)oxi)fenil)quinolina. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **052-1** (40 g, 51,48 mmol, 83,50 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,28 (s, 1H), 8,09-7,95 (m, 3H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,28-1,21 (m, 3H), 1,16-1,13 (m, 3H), 1,11-1,07 (m, 18H), 1,04-1,01 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**052-2**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (1,16 g, 14,16 mmol, 1,13 ml) en THF (50 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 14,16 mmol, 5,66 ml) y la mezcla se agitó a -70 °C en N_2 durante 20 min. Luego se agregó Et_3SiCl (2,13 g, 14,16 mmol, 2,41 ml) en THF (10 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 14,16 mmol, 5,66 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. Luego se agregó **052-1** (10 g, 12,87 mmol) en THF (40 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. Se agregó agua (500 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 30 g de **052-1**. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **052-2** (34 g, 39,58 mmol, 76,88 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,70-7,63 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,13-1,06 (m, 3H), 0,96-0,92 (m, 18H), 0,89-0,84 (m, 3H), 0,80-0,77 (m, 18H).

Paso C: Preparación de (**052-3**)

Una mezcla de **052-2** (26,5 g, 30,85 mmol) y TBAF (1 M en THF, 46,27 mmol, 46,27 ml) en THF (250 ml) se agitó a 25 °C durante 20 min. Se agregó agua (500 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó triturando en EtOAc : éter de petróleo = 1:5 (150 ml) obteniéndose **052-3** (16 g, 29,28 mmol, 94,93 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,69 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,64-

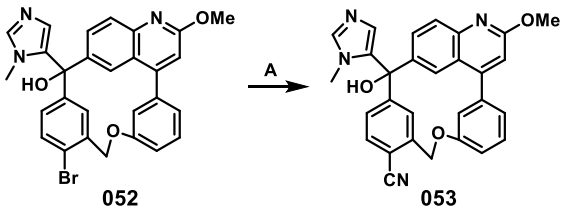
7,54 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 3H), 6,83-6,75 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 3H), 3,35 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,80 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{25}BrN_3O_4$ $[M+H]^+$ 546,1, hallado 545,9.

Paso D: Preparación de 4^4-bromo-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**052**)

A una solución de **052-3** (5,7 g, 10,43 mmol) en DMF (85 ml) se le agregó $SOCl_2$ (2,48 g, 20,86 mmol, 1,51 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la solución anterior se le agregó Cs_2CO_3 (50,96 g,156,41 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se combinó con otro lote preparado a partir de 10,15 g de **052-3** y se trituró en agua (150 ml) y se filtró. El sólido se volvió a disolver en tolueno (100 ml x 2) y se concentró obteniéndose **052** (13 g, 24,60 mmol, 84,84 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,09-8,01 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,69-7,53 (m, 4H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,49-5,37 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,00 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 530,1, hallado 530,1.

EJEMPLO 53: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 53

Esquema 53 - Síntesis del Compuesto **53**



052 053

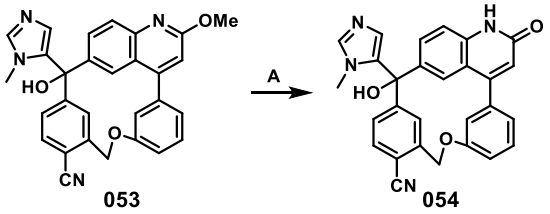
Paso A: Preparación de 3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**053**)

Una mezcla de **052** (12 g, 22,71 mmol), $Zn(CN)_2$ (27,23 g, 231,89 mmol, 14,72 ml), $Pd_2(dba)_3$ (3,12 g, 3,41 mmol), dppf (3,78 g, 6,81 mmol) y Zn (891,01 mg, 13,63 mmol) en DMA (300 ml) se agitó a 120 °C en N_2 durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite. La torta se lavó con EtOAc (100 ml x 2). El filtrado se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 50 % a 100 %) y luego se trituró con MeOH (50 ml) obteniéndose **053** (6,55 g, 13,80 mmol, 60,78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-

d$_6$) δ = 8,05-8,01 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,63-7,44 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,62 (s, 3H). **LCMS** R $_t$ = 1,77 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,2.

EJEMPLO 54: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 54

Esquema 54 - Síntesis del Compuesto **54**

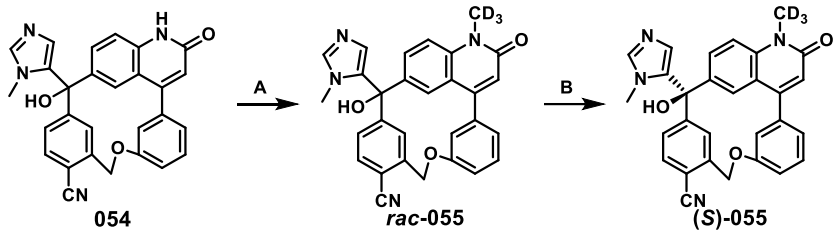


Paso A: Preparación de 3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**054**)

A una solución de **053** (0,12 g, 251,82 µmol) en THF (10 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 2,20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se agregó a agua (20 ml). Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ para ajustar a pH = 8. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose **054** (0,115 g, 249,74 µmol, 99,17 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Se purificaron 50 mg (108,58 µmol) de **054** mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 26 %-56 %, 7,8 min) obteniéndose **054** (12,4 mg, 26,93 µmol, 24,80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 11,71 (br s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,55-5,46 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). **LCMS** R $_t$ = 1,34 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 461,2, hallado 461,1. **HPLC** R$_t$ = 2,22 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 55: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 55

Esquema 55 - Síntesis del Compuesto **55**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-hidroxi-21-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro -6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo (***rac*-055**)

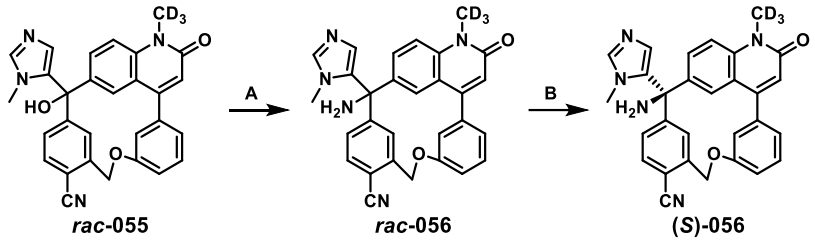
Una mezcla de **054** (800 mg, 1,61 mmol, sal de HCl), yodometano-d_3 (233,36 mg, 1,61 mmol, 100,15 µl) y Cs_2CO_3 (1,57 g, 4,83 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se filtró. La torta se lavó con agua (50 ml x 3) y se secó obteniéndose ***rac*-055** (750 mg, 1,57 mmol, 97,56 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,53-5,43 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,47 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}D_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ 478,2, hallado 478,2.

Paso B: Preparación de (*S*)-3-hidroxi-21-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-055**)

rac*-055** (100 mg, 209,41 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 45 %-45 %) obteniéndose (S*)-055** (37,5 mg, 78,53 µmol, 37,50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,59-7,42 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,56-5,43 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,45 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}D_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ 478,2, hallado 478,2. **HPLC** R_t = 2,44 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,13 %. **HPLC quiral** (***S*)-055**: R_t = 7,07 min en 10 min (ee 99,12 %) (AD-3_EtOH(DEA)_5_40_2,5ML), ((***R*)-055**: R_t = 5,87 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 56: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 56

Esquema 56 - Síntesis del Compuesto **56**



Paso A: Preparación de (*rac*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo (***rac*-056**)

Una mezcla de ***rac*-055** (600 mg, 1,26 mmol) y $SOCl_2$ (747,41 mg, 6,28 mmol, 455,74 µl) en DMI (10 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La solución anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 20 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. El producto bruto se combinó con otro lote preparado a partir de 368,5 mg de ***rac*-055.** La mezcla se vertió en agua (300 ml) y la mezcla se filtró obteniéndose ***rac*-056** (550 mg, 1,15 mmol, 55,00 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8,06 (D, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,54-5,45 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,98 (br s, 2H). **LCMS** R_t = 1,43 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}D_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 477,2, hallado 477,2.

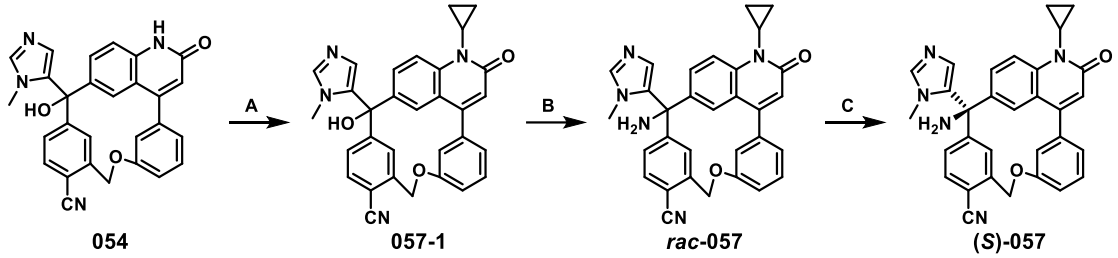
Paso B: Preparación de (*S*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-056**)

rac*-056** (500 mg, 1,05 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O IPA]; B%: 60 %-60 %) obteniéndose (S*)-056** (200 mg, 419,69 µmol, 40,00 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 380 mg (797,41 µmol) del producto se disolvieron con DCM (20 ml), la fase orgánica se lavó con solución de NaOH (1 M, 20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se liofilizó obteniéndose (***S*)-056** (338,5 mg, 710,32 µmol, 89,08 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,06 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,89-7,72 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,57-5,45 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,97 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,43 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI

calcd. para $C_{29}H_{21}D_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 477,2, hallado 477,2. **HPLC** R_t = 2,34 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,45 %. **HPLC quiral** (***S***)**-056**: R_t = 2,66 min en 4 min (ee 99,28 %) (AD_EtOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R***)**-056**: R_t = 2,21 min (ee 99,00 %)).

EJEMPLO 57: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 57

Esquema 57 - Síntesis del Compuesto **57**



Paso A: Preparación de (**057-1**)

A una mezcla de **054** (100 mg, 217,16 µmol), ácido ciclopropilborónico (55,96 mg, 651,49 µmol), Na_2CO_3 (115,08 mg, 1,09 mmol), $Cu(OAc)_2$ (86,78 mg, 477,76 µmol) en DCE (1 ml) se agregó bipiridina (74,62 mg, 477,76 µmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en O_2 (15 psi). Se agregó agua (30 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose **057-1** (28,5 mg, 56,94 µmol, 26,22 % de rendimiento) como un sólido blanco. **LCMS** R_t = 1,49 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{25}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 501,2, hallado 501,1.

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-amino-21-ciclopropil-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo (***rac*-057**)

A una solución de **057-1** (135 mg, 269,71 µmol) en DMI (1 ml) se le agregó $SOCl_2$ (256,69 mg, 2,16 mmol, 156,52 µl) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 11,56 ml) se agregó la mezcla anterior gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a H_2O(50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 28,5 mg y 126,39 mg de **057-1**. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 4 %) obteniéndose ***rac*-057** (85 mg,

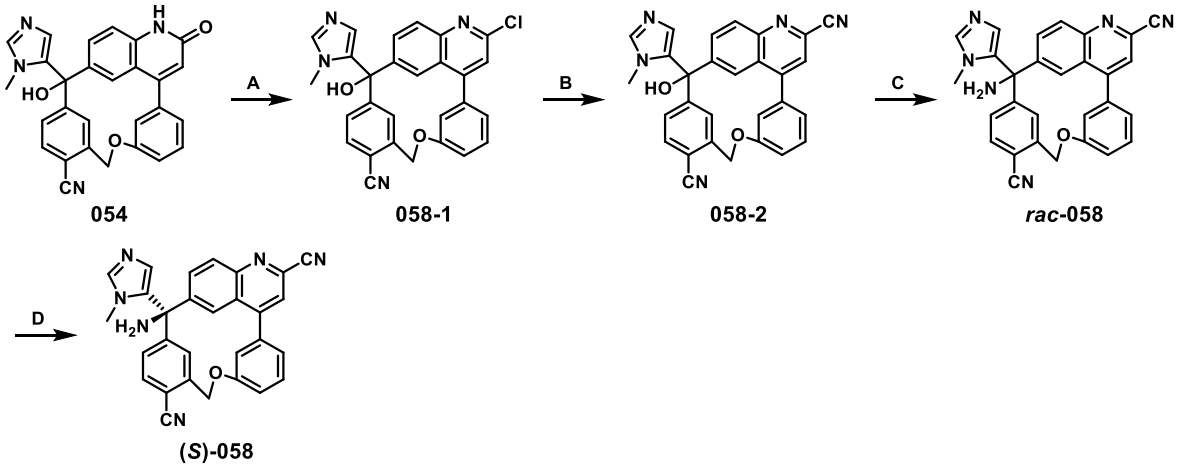
170,15 µmol, 29,38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,46 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 500,2, hallado 500,2.

Paso C: Preparación de (*S*)-3-amino-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitril (**(*S*)-057**)

rac*-057** (84 mg, 168,15 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose (S*)-057** (26,8 mg, 53,65 µmol, 31,90 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,07-7,86 (m, 4H), 7,74-7,86 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,57-6,41 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 3H), 1,40-1,32 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,55 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 500,2, hallado 500,2. **HPLC** R_t = 2,48 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S*)-057**: R_t = 1,15 min en 2,5 min (ee 99,82 %) (AD_EtOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-057**: R_t = 0,68 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 58: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 58

Esquema58 - Síntesis del Compuesto **58**



Paso A: Preparación de (**058-1**)

El compuesto **054** (1,2 g, 2,61 mmol) se mezcló con $POCl_3$ (19,80 g, 129,13 mmol, 12,00 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró. Al residuo se le agregó NaOH (1 M en H_2O, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El producto

bruto se combinó con otro lote preparado a partir de 0,5 g de **054.** El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **058-1** (1,3 g, 2,71 mmol, 73,35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,79 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{20}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 479,1, hallado 479,1.

Paso B: Preparación de (**058-2**)

A una solución de **058-1** (1,2 g, 2,51 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó $Zn(CN)_2$ (2,69 g, 22,91 mmol, 1,45 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (579,07 mg, 501,12 µmol) en un matraz de fondo de tres bocas a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se agregó a agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 3 %) obteniéndose **058-2** (900 mg, 1,92 mmol, 76,51 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ = 8,33-8,22 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,94-7,76 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,28-7,02 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,56 (s, 3H).

Paso C: Preparación de (*rac*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3) -dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (***rac*-058**)

A una solución de **058-2** (800 mg, 1,70 mmol) en DMI (8 ml) se le agregó $SOCl_2$ (1,01 g, 8,52 mmol, 618,05 µl). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 100 ml) se le agregó la mezcla anterior a -10 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose ***rac*-058** (550 mg, 1,17 mmol, 68,89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,71 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}N_6O$ $[M+H]^+$ 469,2, hallado 469,2.

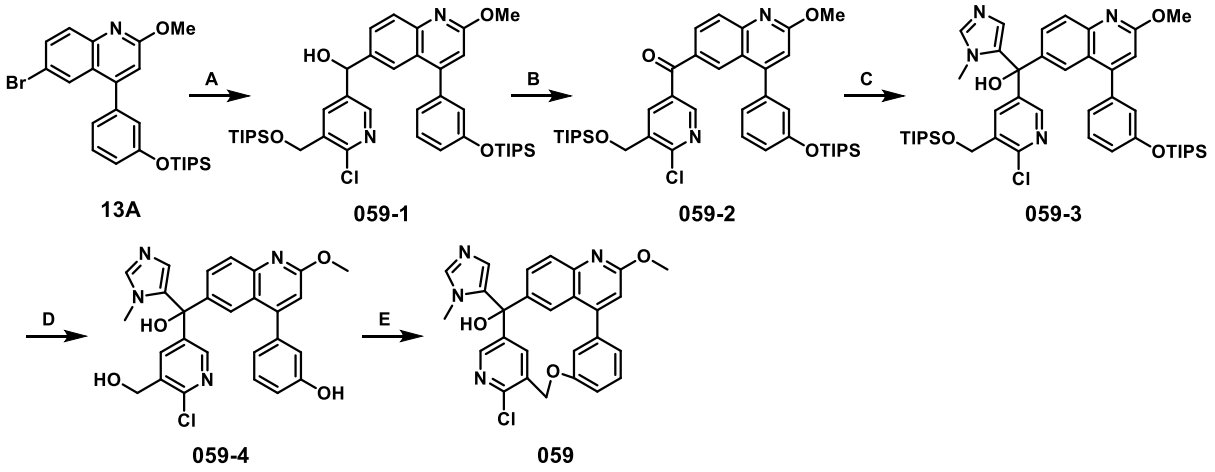
Paso D: Preparación de (*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-058**)

rac*-058** (500 mg, 1,07 mmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 45 %-45 %) obteniéndose (S*)-058** (229,5 mg, 489,85 µmol, 45,90 % de rendimiento) como un

sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48-7,19 (m, 4H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,64-5,45 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,18 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,68 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{21}N_6O$ $[M+H]^+$ 469,2, hallado 469,2. **HPLC** R_t = 3,03 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (***S***)**-058**: R_t = 2,44 min en 4 min (ee 99,54 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R***)**-058**: R_t = 1,93 min (ee 99,44 %)).

EJEMPLO 59: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 59

Esquema 59 - Síntesis del Compuesto **59**



Paso A: Preparación de (**059-1**)

A una solución de **13A** (10 g, 20,55 mmol) en THF (100 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 22,61 mmol, 9,04 ml) a -70 °C durante 5 min. A la solución anterior se le agregó gota a gota una solución de **9A** (6,74 g, 20,55 mmol) en THF (10 ml) a -70 °C durante 5 min y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 50 %) obteniéndose **059-1** (6 g, 8,16 mmol, 39,69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,34 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,15-1,10 (m, 18H), 1,10-0,95 (m, 18H), 0,90-0,80 (m, 3H).

Paso B: Preparación de (**059-2**)

A una mezcla de **059-1** (5,5 g, 7,48 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó MnO_2 (13,00

g, 149,55 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró obteniéndose **059-2** (5 g, 6,82 mmol, 91,18 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,99- 6,92 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,29-1,12 (m, 6H), 1,10-1,00 (m, 36H).

Paso C: Preparación de (**059-3**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (551,59 mg, 6,72 mmol, 535,53 µl) en THF (30 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 6,72 mmol, 2,69 ml) en THF (4 ml) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. Se agregó Et_3SiCl (1,01 g, 6,72 mmol, 1,14 ml) en THF (4 ml) a la mezcla anterior a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 6,72 mmol, 2,69 ml) a la mezcla anterior a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. Luego se agregó una solución de **059-2** (4,48 g, 6,11 mmol) en THF (20 ml) a la mezcla anterior a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **059-3** (4,98 g, 6,11 mmol, 100,00 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en siguiente paso sin purificación adicional.

Paso D: Preparación de (**059-4**)

A una solución de **059-3** (4,4 g, 5,39 mmol) en THF (60 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 5,39 mmol, 5,39 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose **059-4** (1,5 g, 2,98 mmol, 55,29 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. 20 mg (39,77 µmol) de **059-4** se purificaron adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 24 %-54 %, 9,5 min) obteniéndose **059-4** (13,7 mg, 27,24 µmol, 68,50 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,41 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 5,28 (br s, 1H), 4,52- 4,50 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,49 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{24}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 503,1, hallado

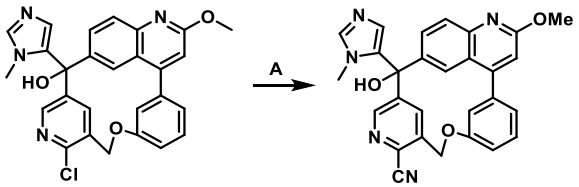
503,1. **HPLC** R_t = 2,55 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,65 %.

Paso E: Preparación de 4^6-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafan-3-ol (**059**)

A una solución de **059-4** (1,3 g, 2,58 mmol) en DMF (40 ml) se le agregó $SOCl_2$ (1,23 g, 10,34 mmol, 750,02 µl) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la mezcla anterior se le agregó Cs_2CO_3 (16,87 g, 51,78 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se agregó agua (60 ml) al residuo y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **059** (1,0 g, 2,47 mmol, 95,57 % de rendimiento) como un sólido gris. 20 mg (41,24 µmol) del producto se purificó adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 24 %-54 %, 9,5 min) obteniéndose **059** (0,01 g, 20,62 µmol, 50,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,20-8,10 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15-7,01 (m, 6H), 6,27 (br s, 1H), 5,47 (br s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,59 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,80 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 485,1, hallado 485,2. **HPLC** R_t = 3,34 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 96,82 %.

EJEMPLO 60: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 60

Esquema 60 - Síntesis del Compuesto **60**



059 **060**

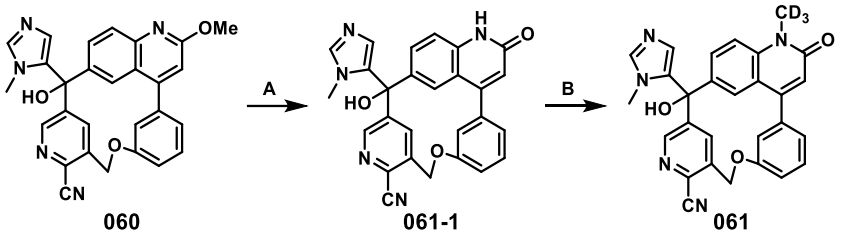
Paso A: Preparación de 3-hidroxi-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafano-4^6-carbonitrilo (**060**)

A una mezcla de **059** (0,85 g, 1,75 mmol) y $Zn(CN)_2$ (0,99 g, 8,43 mmol) en DMA (15 ml) se le agregaron Zn (68,77 mg, 1,05 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (160,51 mg, 175,28 µmol) y DPPF (194,35 mg, 350,56 µmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h en N_2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice

(MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose **060** (0,62 g, 1,30 mmol, 74,39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 20 mg (63,09 µmol) del producto se purificaron adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 35 %-65 %, 7,8 min) obteniéndose **060** (14,7 mg, 30,92 µmol, 49,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,62 (s, 1H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,41 (br s, 1H), 5,63-5,55 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,58 (s, 3H) . **LCMS** R_t = 1,75 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para : $C_{28}H_{22}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 476,1, hallado 476,1. **HPLC** R_t = 3,15 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,25 %.

EJEMPLO 61: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 61

Esquema 61 - Síntesis del Compuesto **61**



060 061-1 061

Paso A: Preparación de (**061-1**)

A una solución de **060** (0,59 g, 1,24 mmol) en THF (6 ml) se le agregó HCl (4 M en H_2O, 4,65 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH=7 mediante solución saturada de NaOH. El solvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 12 %) obteniéndose **061-1** (0,12 g, 260,04 µmol, 20,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,01 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{20}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 462,1, hallado 462,2.

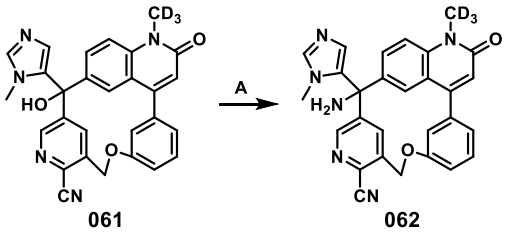
Paso B: Preparación de 3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafano-4^6-carbonitrilo (**061**)

A una solución de **061-1** (0,12 g, 260,04 µmol) en THF (2 ml) se le agregó NaOH (10 M, 1,04 ml) y BTEAC (29,61 mg, 130,02 µmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó yodometano-d_3 (40,60 mg, 280,09 µmol) a la mezcla anterior gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15,5 h. La mezcla

de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **061** (0,07 g, 146,29 µmol, 56,26 % de rendimiento) como un sólido marrón. 20 mg (41,80 µmol) del producto se purificaron adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 19 %-49 %, 7,8 min) obteniéndose **061** (12,4 mg, 25,91 µmol, 62,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (s, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,60-5,51 (m, 2H), 3,54 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,03 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, ESI calcd. para : $C_{28}H_{19}D_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 479,2, hallado 479,1. **HPLC** R_t = 5,77 min en cromatografía de 15 min, 220 nm, pureza 91,50 %.

EJEMPLO 62: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 62

Esquema 62 - Síntesis del Compuesto **62**

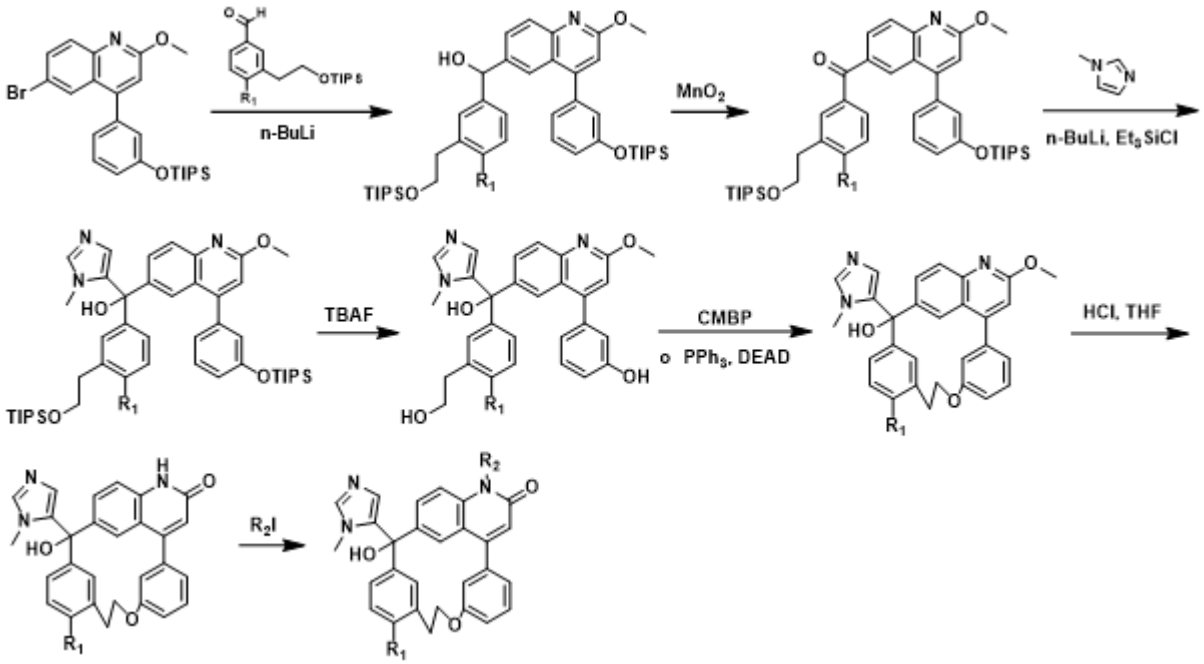


Paso A: Preparación de 3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-4(3,5)-piridina-1(1,3)-bencenaciclohexafano-4^6-carbonitrilo (**062**)

A una solución de **061** (0,05 g, 104,49 µmol) en DMI (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (99,45 mg, 835,92 µmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 1 h. La mezcla resultante se agregó gota a gota a NH_3 en MeOH (7 M, 2,99 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 7 %) obteniéndose **062** (49,9 mg, 104,50 µmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 33 %-63 %, 7,8 min) obteniéndose **062** (17,5 mg, 36,65 µmol, 35,07 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6)

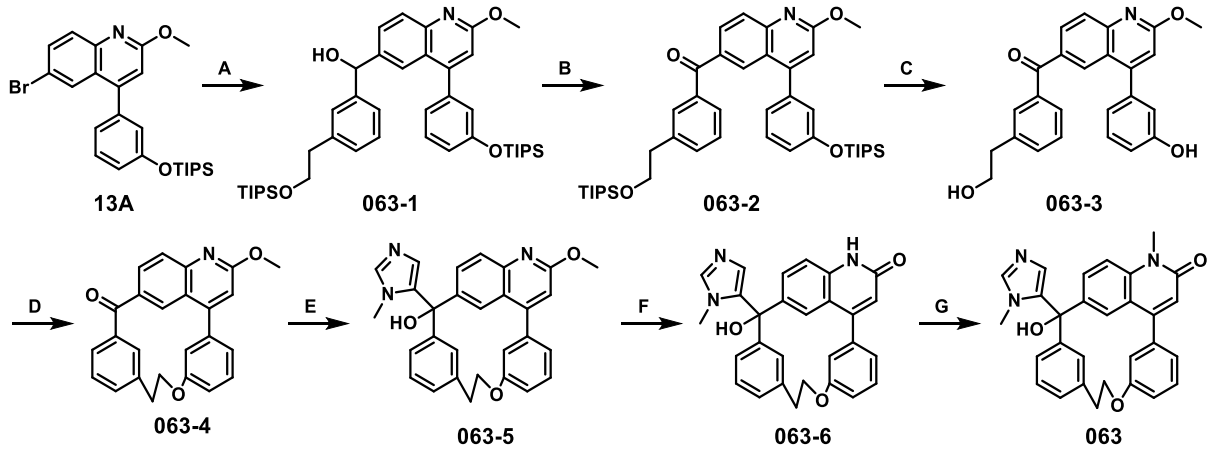
δ = 8,59 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,60-5,52 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,14-3,10 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,35 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{20}D_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 478,2, hallado 478,2. **HPLC** R_t = 2,15 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 95,16 %.

Esquema H - Método sintético general H



EJEMPLO 63: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 63

Esquema 63 - Síntesis del Compuesto **63**



Paso A: Preparación de (**063-1**)

A una solución de **13A** (0,5 g, 1,03 mmol) en THF (5 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 1,23 mmol, 493,30 µl). La mezcla se agitó a -70 °C durante 5 min. Se agregó 3-(2-((triisopropilsilil)oxi)etil)benzaldehído (315,01 mg, 1,03 mmol) (*J. Med.*

Chem. **2011**, *54* (19), 6969-6983) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) a -70 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 20 %) obteniéndose **063-1** (340 mg, 476,10 µmol, 46,33 % de rendimiento) como una goma marrón. ^{1}**H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 4H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,34-1,21 (m, 3H), 1,10-1,06 (m, 18H), 1,02-0,95 (m, 3H), 0,88-0,76 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**063-2**)

Una mezcla de **063-1** (330 mg, 462,10 µmol), MnO_2 (1,61 g, 18,48 mmol) en DCM (20 ml) y luego la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró obteniéndose **063-2** (0,32 g, 449,36 µmol, 97,24 % de rendimiento) como una goma marrón.

Paso C: Preparación de (**063-3**)

A una solución de **063-2** (0,32 g, 449,36 µmol) en THF (20 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 4,49 mmol, 4,49 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 60 %) obteniéndose **063-3** (166 mg, 415,58 µmol, 92,48 % de rendimiento) como una goma marrón. ^{1}**H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,74 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,65 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69-3,54 (m, 4H), 2,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Paso D: Preparación de (**063-4**)

A una solución de **063-3** (100 mg, 250,35 µmol) en THF (5 ml) se agregó PPh_3 (262,66 mg, 1,00 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se agregó DEAD (174,40 mg, 1,00 mmol, 182,05 µl) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 15,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 ml).

La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **063-4** (54 mg, 141,58 µmol, 56,55 % de rendimiento) como un sólido blanco **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 8,28 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* =2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,80-4,60 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Paso E: Preparación de (**063-5**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (23,25 mg, 283,15 µmol, 22,57 µl) en THF (3 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 283,15 µmol, 113,26 µl) a -78ºC. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se agregó Et_3SiCl (42,68 mg, 283,15 µmol, 48,17 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 283,15 µmol, 113,26 µl) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Por último, se agregó una solución de **063-4** (90 mg, 235,96 µmol) a la mezcla en THF (2 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. **La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 ml) a** -70 °C, y luego se calentó a 15 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose **063-5** (55 mg, 118,66 µmol, 50,29 % de rendimiento) como una goma marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,10 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,97-6,85 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,69-4,43 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,02-2,83 (m, 2H).

Paso F: Preparación de (**063-6**)

Una mezcla de **063-5** (40 mg, 86,30 µmol) y HCl (4 M en H_2O, 2,16 mmol, 539,34 µl) en THF (4 ml), y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se combinó con otro lote preparado a partir de 10 mg de **063-5**. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose **063-6** (48 mg, 106,79 µmol, 99 %

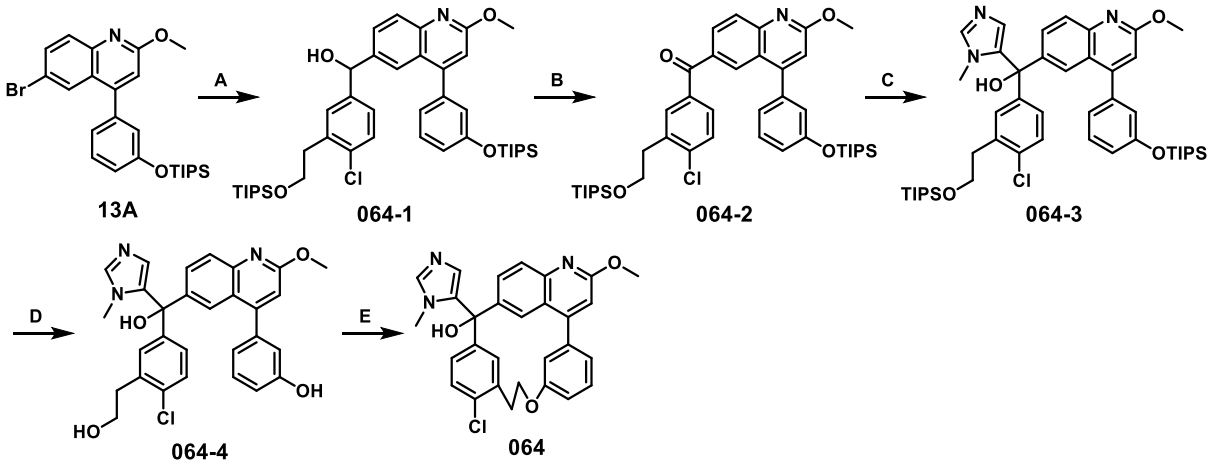
de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 450,2, hallado 450,0.

Paso G: Preparación de 3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**063**)

Una mezcla de **063-6** (48 mg, 106,79 µmol), yodometano (12,13 mg, 85,43 µmol, 5,32 µl), NaOH (42,71 mg, 1,07 mmol) y BTEAC (9,73 mg, 42,71 µmol) en THF (4 ml) y se agitó H_2O (2 ml) a 15 °C durante 12 h en N_2. Se agregó agua (5 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) y Prep-HPLC (columna: aguas Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O + $NH_4HCO_3$10 mM)-ACN]; B%: 38 %-68 %, 7,8 min) obteniéndose **063** (2,8 mg, 6,04 µmol, 7,07 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3CN) δ = 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,18-6,91 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57-6,50 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,05-2,87 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,61 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 464,2, hallado 464,2. **HPLC** R_t = 2,80 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 64: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 64

Esquema 64 - Síntesis del Compuesto **64**



Paso A: Preparación de (**064-1**)

A una solución de **13A** (2,02 g, 4,15 mmol) en THF (20 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 4,57 mmol, 1,83 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 5 min. La

mezcla de reacción se agregó a una solución de **10A** (1,7 g, 4,99 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 ml) a -70 °C y luego se calentó a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %) obteniéndose **064-1** (1,6 g, 2,14 mmol, 51,44 % de rendimiento) como un aceite negro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,90-7,82 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,32-1,24 (m, 3H), 1,15-1,10 (m, 18H), 1,00-0,94 (m, 21H).

Paso B: Preparación de (**064-2**)

A una solución de **064-1** (3,6 g, 4,81 mmol) y gel de sílice (7,18 g, 119,51 mmol) en DCM (60 ml) se le agregó PCC (2,07 g, 9,62 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 3 %) obteniéndose **064-2** (2,4 g, 3,21 mmol, 66,85 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,90 (t, *j* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,30-1,21 (m, 3H), 1,11-1,06 (m, 18H), 1,04-0,99 (m, 3H), 0,98-0,95 (m, 18H).

Paso C: Preparación de (**064-3**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (184,76 mg, 2,25 mmol, 179,38 µl) en THF (11,57 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 2,25 mmol, 900,13 µl) a -70 °C en N_2. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 h. Se agregó Et_3SiCl (339,17 mg, 2,25 mmol, 382,81 µl) a la mezcla de reacción a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 h. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 2,25 mmol, 900,13 µl) a la mezcla de reacción a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h. Se agregó una solución de **064-2** (1,4 g, 1,88 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 ml) a -70 °C, y luego se calentó a 25 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 100 %) obteniéndose **064-3** (920 mg, 1,11 mmol, 59,20 % de rendimiento) como una goma de color amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,10-0,98 (m, 18H), 0,88-0,78 (m, 21H).

Paso D: Preparación de (**064-4**)

A una solución de **064-3** (920 mg, 1,11 mmol) en THF (20 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 5,55 mmol, 5,55 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **064-4** (537 mg, 1,04 mmol, 93,74 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,68 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,68 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,86-2,70 (m, 2H).

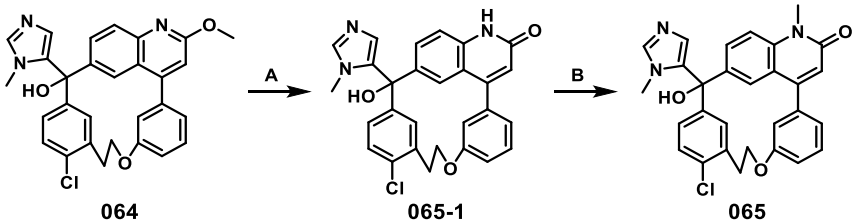
Paso E: Preparación de 4^4-cloro-2^2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-3-ol (**064**)

A una mezcla de **064-4** (0,35 g, 678,31 µmol) en tolueno (16 ml) se le agregó 2-(tributil-λ^5-fosfaneiliden)acetonitrilo (982,28 mg, 4,07 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-HPLC (Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 µm, agua (0,05 % NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN, B% 54 %-54 %, tasa de flujo: 25ml/min) obteniéndose **064** (0,065 g, 130,53 µmol, 19,24 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,06 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 3H), 6,98-6,83 (m, 5H), 6,63 (br s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,69-4,49 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,18-3,14 (m, 1H), 3,05-3,01 (m,

1H). **LCMS** R_t = 2,07 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 498,2, hallado 498,1. **HPLC** R_t = 4,07 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 94,33 %.

EJEMPLO 65: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 65

Esquema 65 - Síntesis del Compuesto **65**



064 **065-1** **065**

Paso A: Preparación de (**065-1**)

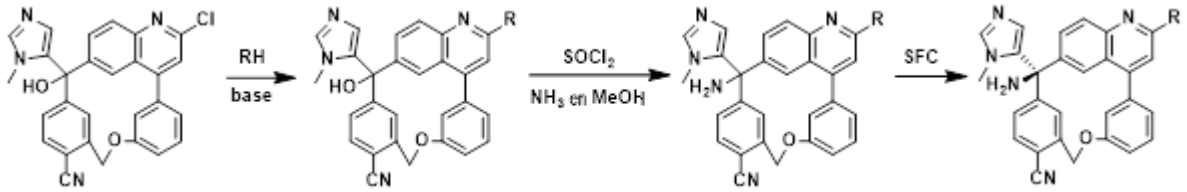
Una mezcla de **064** (0,04 g, 80,33 µmol), HCl (4 M en H_2O, 16,0 mmol, 4,00 ml) en THF (4 ml). Luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h. La mezcla se ajustó a pH ~ 8 mediante solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró obteniéndose **065-1** (38,87 mg, 80,32 µmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11,92 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,85-6,84 (m, 2H), 6,70-6,68 (1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,63-4,58 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 2H).**LCMS** R_t = 1,64 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 484,1, hallado 484,1.

Paso B: Preparación de 4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona (**065**)

A una mezcla de **065-1** (38,84 mg, 80,26 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se le agregó BTEAC (9,14 mg, 40,13 mmol), NaOH (32,10 mg, 802,57 mmol) y luego yodometano (11,39 mg, 80,26 µmol, 5,00 µl) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm, Condición: agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH, B%: 65 %-95 %, 7,8 min) obteniéndose **065** (16,5 mg, 33,13 µmol, 41,29 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. 13,3 mg (26,71 µmol) del producto se purificaron mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex Géminis 150 x

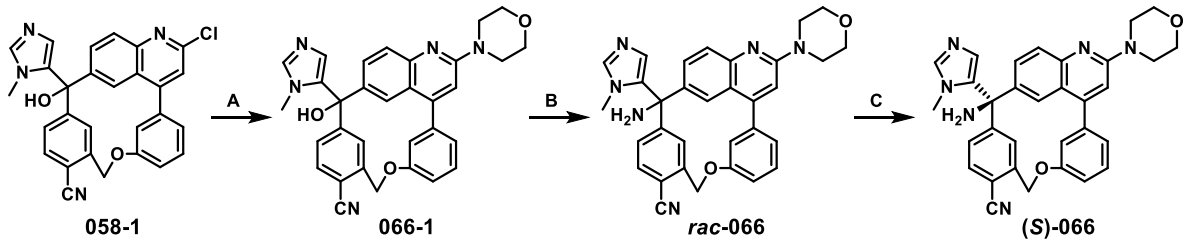
25 mm x 10 µm, Condición: agua(0,05 % NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN, B: 33 %-63 %, 7,8 min) obteniéndose **065** (5,4 mg, 10,84 µmol, 40,60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,06 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,36-7,14 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,68-4,57 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,17-2,88 (m, 2H). **LCMS** R_t = 1,72 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{25}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 498,2, hallado 498,0. **HPLC** R_t = 3,16 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

Esquema I - Método sintético general I



EJEMPLO 66: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 66

Esquema 66 - Síntesis del Compuesto **66**



Paso A: Preparación de (**066-1**)

A una solución de **058-1** (500 mg, 1,04 mmol) en DMF (1 ml) se le agregó K_2CO_3 (432,86 mg, 3,13 mmol), morfolina (727,63 mg, 8,35 mmol, 734,98 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 50 mg de **058-1**. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 6 %) obteniéndose **066-1** (300 mg, 566,48 µmol, 49,33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,93 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,66 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,76-3,73 (m, 8H), 3,51 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,80 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{32}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 530,2, hallado 530,1.

Paso B: Preparación de (*rac*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^2-morfolino-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4 (1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo (***rac*-066**)

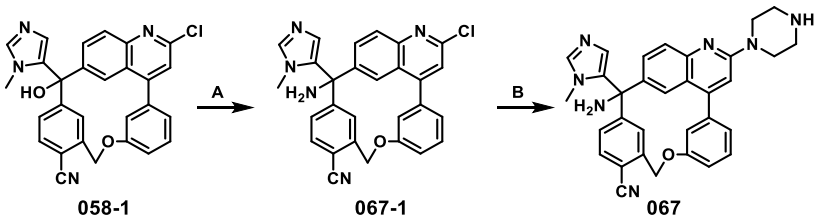
A una solución de **066-1** (200 mg, 377,65 µmol) en DMI (1,5 ml) se le agregó $SOCl_2$ (359,43 mg, 3,02 mmol, 219,16 µl). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla anterior se agregó a NH_3 en MeOH (7 M, 20,00 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 50 mg de **066-1**. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose ***rac*-066** (180 mg, 340,52 µmol, 72,13 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,01-7,84 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,02 (dd, *J*=1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,56-5,44 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 8H), 3,09 (br s, 3H). **LCMS** R_t = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{32}H_{29}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 529,2, hallado 529,2.

Paso C: Preparación de (*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-morfolino-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-066**)

rac*-066** (100 mg, 189,18 µmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %, min) para producir (S*)-066** (33,3 mg, 63,00 µmol, 33,30 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03-7,85 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,61-5,43 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 8H), 3,39 (s, 2H), 3,01 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,77 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{32}H_{29}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 529,2, hallado 529,1. **HPLC** R_t = 3,45 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,27 %. **HPLC quiral** (***S*)-066**: R_t = 1,62 min en 3 min (ee 100 %) (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM), ((***R*)-066**: R_t = 1,02 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 67: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 67

Esquema 67 - Síntesis del Compuesto **67**



Paso A: Preparación de (**067-1**)

A una solución de **058-1** (900 mg, 1,88 mmol) en DMI (10 ml) se le agregó $SOCl_2$ (1,79 g, 15,03 mmol, 1,09 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla anterior se agregó en NH_3 en MeOH (7 M, 9 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min en N_2. Se agregó agua (15 ml) a la mezcla lentamente a 0 °C y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capas orgánica combinada se lavó con agua (8 ml), salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **067-1** (893,6 mg, 1,88 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,59-5,47 (m, 2H), 3,44 (s, 3H).

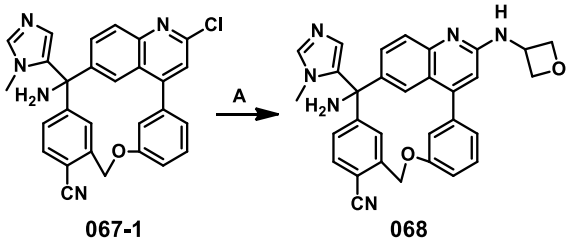
Paso B: Preparación de 3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(piperazin-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**067**)

A una solución de **067-1** (50 mg, 104,61 µmol) en DMF (1 ml) se le agregó K_2CO_3 (43,38 mg, 313,84 µmol) y piperazina (54,07 mg, 627,69 µmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 20 %) y luego se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 75 x 30 mm x 3 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 32 %-62 %, 7 min) obteniéndose **067** (11,1 mg, 21,04 µmol, 20,11 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,97-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,55-5,47 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,65 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{32}H_{30}N_7O$ $[M+H]^+$ 528,2, hallado 528,2. **HPLC** R_t = 3,21 min en

cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,85 %.

EJEMPLO 68: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 68

Esquema 68 - Síntesis del Compuesto **68**

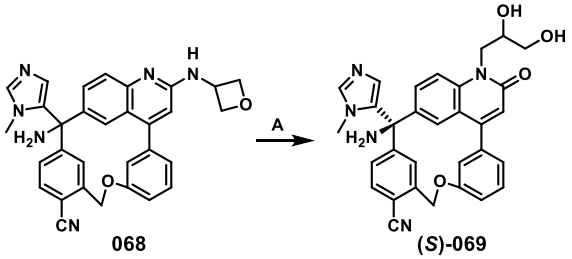


Paso A: Preparación de 3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-ilamino)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**068**)

Una mezcla de **067-1** (100 mg, 209,23 µmol) y oxetan-3-amina (1 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 58 %-88 %, 9,5 min) obteniéndose **068** (7,5 mg, 14,58 µmol, 6,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,38 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,91 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, ESI calcd. para $C_{31}H_{27}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 515,2, hallado 515,1. **HPLC** R_t = 4,04 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,74 %.

EJEMPLO 69: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 69

Esquema 69 - Síntesis del Compuesto **69**

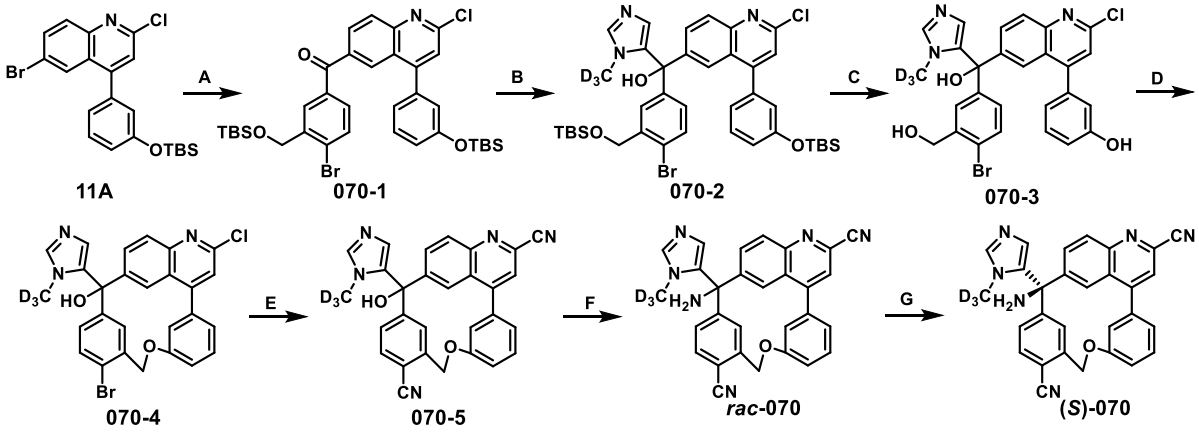


Paso A: Preparación de (3*S*)-3-amino-2^1-(2,3-dihidroxipropil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo (**(*S*)-069**)

Paso A. Se purificó **068** (100 mg, 193,96 µmol) por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 40 %-40 %) y cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 20 %) obteniéndose **(*S*)-069** (42,5 mg, 82,43 µmol, 42,50 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Se purificaron 40 mg (74,97 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v)-MeOH]; B%: 45 %-75 %, 7,8 min) obteniéndose **(*S*)-069** (3,6 mg, 6,75 µmol, 8,50 % de rendimiento) como un sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,89-7,74 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,25 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,54-5,47 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,48 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{28}N_5O_4$ $[M+H]^+$ 534,2, hallado 534,3. **HPLC** R_t = 2,28 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,46 %.

EJEMPLO 70: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 70

Esquema 70 - Síntesis del Compuesto **70**



Paso A: Preparación de (**070-1**)

A una solución de **11A** (15 g, 33,42 mmol) en THF (150 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 36,75 mmol, 14,70 ml) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min en N_2. Luego se agregó **12A** (12,98 g, 33,42 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C en N_2 durante 10 min. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se combinó con otro lote preparado a partir de 15 g de **11A.** El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter

de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **070-1** (41 g, 58,80 mmol, 87,98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,19 (s, 6H), 0,069 (s, 6H).

Paso B: Preparación de (**070-2**)

A una solución de 1-(metil-*d3*)-*1H*-imidazol (1,34 g, 15,78 mmol) en THF (20 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 15,78 mmol, 6,31 ml) y la mezcla se agitó a -70 °C en N_2 durante 10 min. Luego se agregó Et_3SiCl (2,38 g, 15,78 mmol, 2,68 ml) en THF (3 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 6,31 ml, 15,78 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó durante 10 min. Luego se agregó una solución de **070-1** (10 g, 14,34 mmol) en THF (50 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se combinó con otro lote preparado a partir de 10 g x 3 de **070-1.** El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **070-2** (20 g, 25,56 mmol, 44,56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,87-6,75 (m, 4H), 6,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 0,89 (s, 8H), 0,67-0,64 (m, 9H), 0,13-0,10 (m, 6H), 0,13 (s, 6H).

Paso C: Preparación de (**070-3**)

A una solución de **070-2** (20 g, 25,56 mmol) en THF (200 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 38,35 mmol, 38,35 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (100 ml) a 25 ºC durante 30 min obteniéndose **070-3** (12 g, 21,67 mmol, 84,76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,78 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,29 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H),

6,07 (s, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H).

Paso D: Preparación de (**070-4**)

A una solución de **070-3** (5 g, 9,03 mmol) en DMF (50 ml) se le agregó $SOCl_2$ (2,15 g, 18,06 mmol, 1,31 ml) a 0 °C en N_2. A la mezcla anterior se le agregó Cs_2CO_3 (44,15 g, 135,51 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se trituró con H_2O (30 ml) a 25 ºC durante 30 min y CH_3CN (50 ml) a 25 ºC durante 30 min obteniéndose **070-4** (4 g, 7,47 mmol, 82,64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,19 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H).

Paso E: Preparación de (**070-5**)

Una mezcla de **070-4** (3 g, 5,60 mmol), $Zn(CN)_2$ (1,31 g, 11,20 mmol, 710,77 µl), Zn (219,66 mg, 3,36 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (769,03 mg, 839,81 µmol) y DPPF (931,15 mg, 1,68 mmol) en DMA (20 ml) se agitó a 120 °C en N_2 durante 2 h. La mezcla se filtró y el líquido de filtro se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (20 ml) a 25 ºC durante 30 min y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **070-5** (2,2 g, 4,66 mmol, 83,16 % de rendimiento) como un sólido marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,25 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,61-5,43 (m, 2H).

Paso F: Preparación de (*rac*-**070**)

A una solución de **070-5** (2 g, 4,23 mmol) en DMI (20 ml) se le agregó $SOCl_2$ (2,52 g, 21,16 mmol, 1,54 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 90,78 ml) se agregó la mezcla anterior gota a gota a 10 -°C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 0,1 g de **070-5**. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1.º : MeOH en DCM = 0 a 10 %; 2.º: MeOH en DCM = 0 a 5 %) obteniéndose ***rac*-070** (1,1 g, 2,33 mmol, 52,46 % de

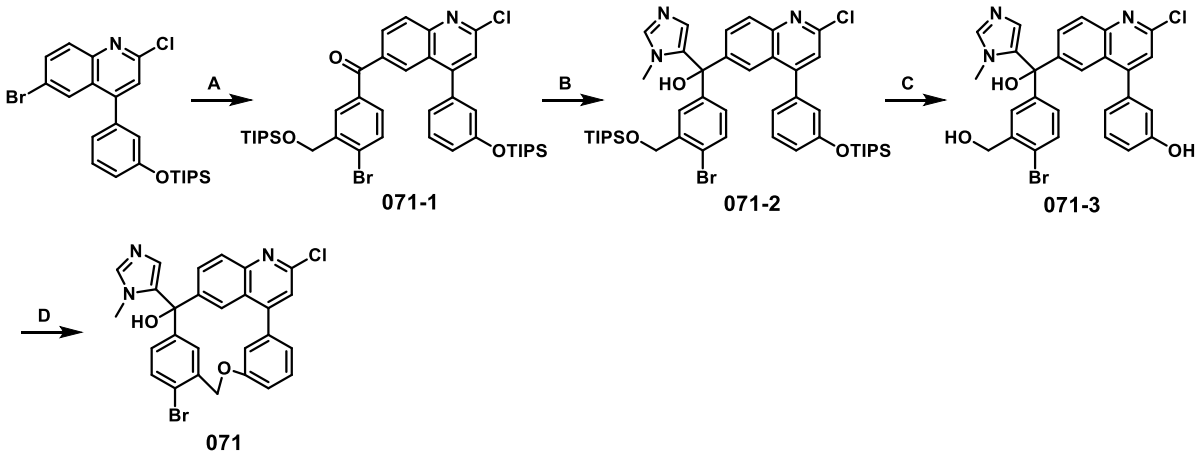
rendimiento) como un sólido marrón. **LCMS** R_t = 3,75 min en cromatografía de 7,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{18}D_3N_6O$ [M+H]+ 472,2, hallado 472,1.

Paso G: Preparación de (*S*)-3-amino-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-070**)

rac*-070** (200 mg, 424,15 µmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose **(*S*)-070** (28,0 mg, 59,38 µmol, 14,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52-7,33 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,59-5,48 (m, 2H), 3,15 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,59 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{18}D_3N_6O$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t = 3,85 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %. **HPLC quiral** (S*)-070**: R_t = 2,52 min en 4 min (ee 100 %) (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM), ((***R*)-070**: R_t = 1,99 min (ee 100 %)).

EJEMPLO 71: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 71

Esquema 71 - Síntesis del Compuesto **71**



Paso A: Preparación de (**071-1**)

A una solución de 6-bromo-2-cloro-4-(3-((triisopropilsilil)oxi)fenil)quinolina (13 g, 26,48 mmol; un análogo de TIPS de **11A**) en THF (130 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 29,13 mmol, 11,65 ml) a -78 °C, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó **8A** (11,51 g, 26,74 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 10 g de 6-bromo-2-cloro-4-(3-((triisopropilsilil)oxi)fenil)quinolona. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4

anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 5 %, dos veces) obteniéndose **071-1** (24 g, 30,71 mmol, 65,55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,31 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 3H), 4,84-4,74 (m, 2H), 1,34-1,12 (m, 6H), 1,07-1,02 (m, 18H), 0,99-0,89 (m, 18H).

Paso B: Preparación de (**071-2**)

A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (2,77 g, 33,79 mmol, 2,69 ml) en THF redestilado (50 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 33,79 mmol, 13,51 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego se agregó Et_3SiCl (5,09 g, 33,79 mmol, 5,75 ml) en THF (50 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 33,79 mmol, 13,51 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Por último, se agregó una solución de **071-1** (24 g, 30,71 mmol) en THF redestilado (200 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %, dos veces) obteniéndose **071-2** (16 g, 18,53 mmol, 60,33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,92-7,86 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,20-7,06 (m, 4H), 6,87-6,79 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,20-1,14 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 18H), 0,93-0,89 (m, 3H), 0,85-0,81 (m, 18H).

Paso C: Preparación de (**071-3**)

A una solución de **071-2** (16 g, 18,53 mmol) en THF (150 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 27,79 mmol, 27,79 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h . La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (100 ml) a 25 ^{o}C durante 30 min obteniéndose **071-3** (9 g, 16,34 mmol, 88,18 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,78 (s, 1H), 7,98 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,91

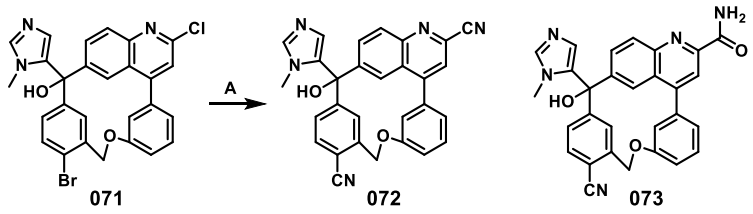
(dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,07 (d, *J* =0,8 Hz, 1H), 5,45-5,34 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

Paso D: Preparación de 4^4-bromo-2^2-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol (**071**)

A una solución de **071-3** (16 g, 29,05 mmol) en DMF (250 ml) se le agregó $SOCl_2$ (6,91 g, 58,09 mmol, 4,21 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla anterior se le agregó Cs_2CO_3 (142,00 g, 435,82 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se trituró con H_2O (200 ml) y CH_3CN (100 ml) a 25 ºC durante 30 min obteniéndose **071** (13 g, 24,40 mmol, 83,98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se purificaron 200 mg (375,36 µmol) del producto mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 80 x 40 mm x 3 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O)-ACN]; B%: 49 %-79 %, 8 min) obteniéndose **071** (51,0 mg, 95,72 µmol, 25,50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ = 8,19 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 4H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,45-5,41 (m, 2H), 3,52 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,20 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{20}BrClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 532,0, hallado 532,0. **HPLC** R_t = 3,64 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,59 %.

EJEMPLOS 72 Y 73: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 72 Y 73

Esquema 72- Síntesis de compuestos **72 y 73**



071 072 073

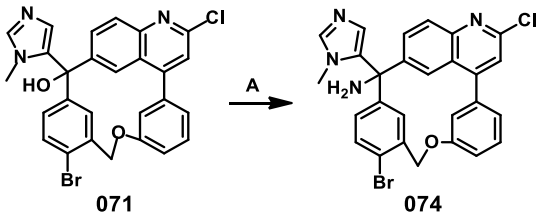
Paso A: Preparación de 3-hidroxi-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**072**) & 4^4-ciano-3-hidroxi-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-carboxamida (**073**)

A una solución de **071** (1 g, 1,88 mmol) en DMF (5 ml) se le agregó $Zn(CN)_2$ (1,2 g, 10,22 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (433,76 mg, 375,36 µmol) a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y luego la mezcla se filtró y el líquido del filtro se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con éter

de petróleo : EtOAC = 5:1 (10 ml) a 25 ºC por 30 min y luego MeOH :H_2O= 10:1 (20 ml) a 25 ºC durante 30 min obteniéndose **072** y **073** (500 mg, 1,03 mmol, 54,65 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se purificó mediante Prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 80 x 40 mm x 3 µm, fase móvil: [agua (NH_3H_2O)-ACN]; B%: 37 %-67 %,8min) obteniéndose **072** (38,5 mg, 78,97 µmol, 7,70 % de rendimiento) como un sólido blanquecino y **073** (44,1 mg, 93,93 µmol, 9,16 % de rendimiento) como un sólido blanquecino,0**72: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ = 8,36-8,22 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,59-5,49 (m, 2H), 3,54 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,87 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 470,2, hallado 470,1. **HPLC** R_t = 3,84 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 96,87 %. **073: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ = 8,30-8,18 (m, 4H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,67-7,40 (m, 4H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,54 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,62 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{22}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 488,2, hallado 488,1. **HPLC** R_t = 3,07 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,18 %.

EJEMPLO 74: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 74

Esquema 73- Síntesis del Compuesto **74**



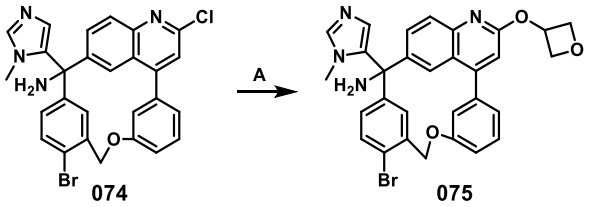
Paso A: Preparación de 4[4]-bromo-2[2]-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina (**074**)

071 (100 mg, 187,68 µmol) en DMI (1 ml) se agregó $SOCl_2$ (111,64 mg, 938,41 µmol, 68,07 µl) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 35 °C durante 1 h. A NH_3 en MeOH (7 M, 4,02 ml) se agregó la mezcla anterior lentamente a -10 °C en N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (5 ml) a 25 ºC durante 30 min y Prep-HPLC (columna: Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-

ACN]; B%: 60 %-90 %, 7 min) obteniéndose **074** (18,5 mg, 34,79 µmol, 18,50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15-6,95 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,99 (s, 2H). **LCMS** R_t = 2,22 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{21}BrClN_4O$ $[M+H]^+$ 531,1, hallado 531,0. **HPLC** R_t = 4,63 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 95,10 %.

EJEMPLO 75: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 75

Esquema 74 - Síntesis del Compuesto **75**

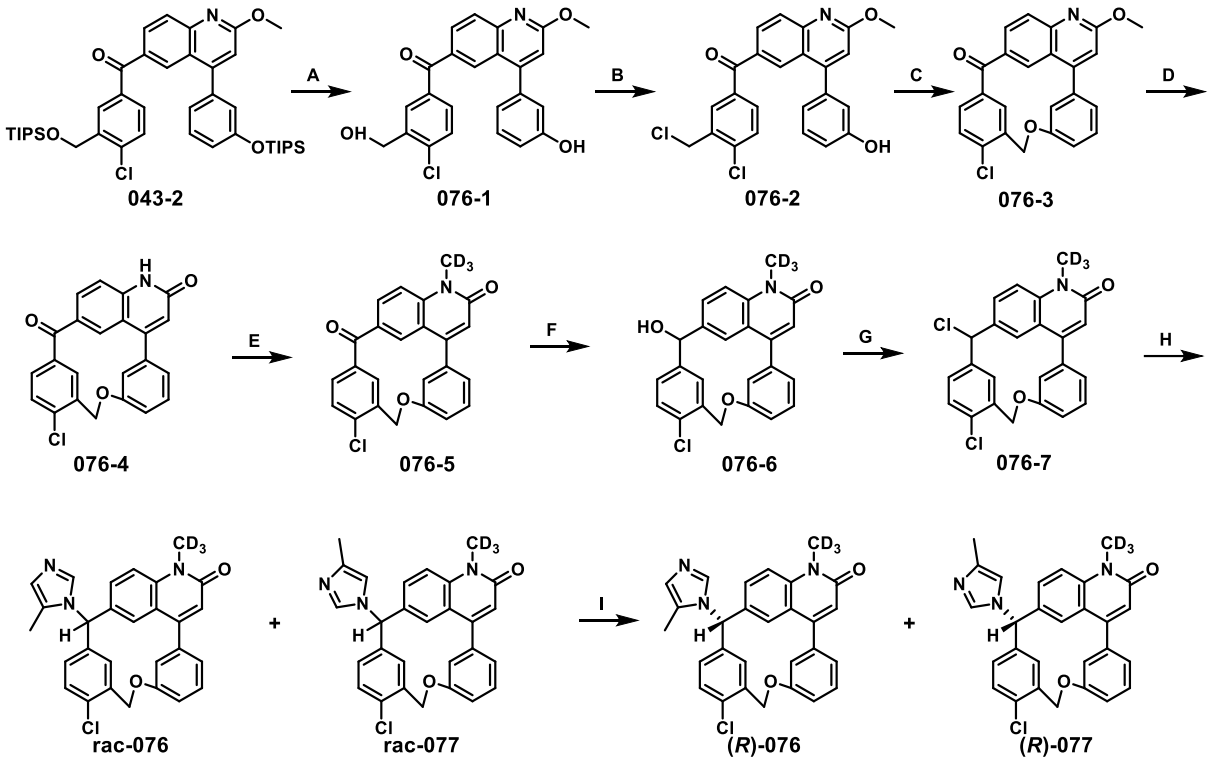


Paso A: Preparación de 4[4]-bromo-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2[2]-(oxetan-3-iloxi)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-amina (**075**)

A una solución de oxetan-3-ol (73,13 mg, 987,16 µmol) en DMF (3 ml) se le agregó NaH (52,64 mg, 1,32 mmol, 3,13 µl, 60 % de pureza) a 0 °C. Luego se agregó **074** (350 mg, 658,10 µmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose **075** (360 mg, 632,19 µmol, 96,06 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se purificaron 200 mg (351,22 µmol) del producto por Pre-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 9 min) obteniéndose **075** (15,4 mg, 27,04 µmol, 7,70 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,10-8,00 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,08-6,87 (m, 2H), 6,56-6,35 (m, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,69-4,64 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,89 (s, 2H). **LCMS** R_t = 0,75 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{30}H_{26}BrN_4O_3$ $[M+H]^+$ 569,1, hallado 569,1. **HPLC** R_t = 3,78 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 94,48 %.

EJEMPLOS 76 Y 77: PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 76 Y 77

Esquema 75 - Síntesis de compuestos **76 Y 77**



Paso A: Preparación de (**076-1**)

A una solución de **043-2** (29,02 g, 39,62 mmol) en THF (200 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 59,42 mmol, 59,42 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8~10 mediante adición de solución de NaOH (5 M en H_2O). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 1 %) obteniéndose **076-1** (12,6 g, 30,01 mmol, 75,75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,76 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04-6,87 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).

Paso B: Preparación de (**076-2**)

A una solución de **076-1** (5 g, 11,91 mmol) en THF (50 ml) y DMF (10 ml) se le agregó $SOCl_2$ (4,25 g, 35,73 mmol, 2,59 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8~10 mediante solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron

obteniéndose **076-2** (5,22 g, 11,91 mmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **LCMS** R_t = 1,03 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{18}Cl_2NO_3$ $[M+H]^+$ 438,1, hallado 438,1.

Paso C: Preparación de (**076-3**)

A una solución de **076-2** (4 g, 9,13 mmol) en DMF (40 ml) y CH_3CN (280 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (4,46 g, 13,69 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 1 g de **076-2**. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (50 ml x 3). El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en DCM = 0 a 3 %) obteniéndose **076-3** (3,2 g, 7,96 mmol, 69,81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,09 (s, 3H).

Paso D: Preparación de (**076-4**)

Se agitó una mezcla de **076-3** (3 g, 7,47 mmol) en HCl (4 M en H_2O, 5,60 ml) y THF (35 ml) a 70 °C durante 12 h. La mezcla se concentró obteniéndose **076-4** (2,90 g, 7,47 mmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** Rt = 2,26 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, ESI calcd. para $C_{23}H_{15}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 388,1, hallado 387,7.

Paso E: Preparación de (**076-5**)

A una mezcla de **076-4** (2,90 g, 7,47 mmol, 1,87 ml) en THF (30 ml) se le agregó NaOH (4 M en H_2O, 18,69 ml) y yodometano-d_3 (1,27 g, 8,97 mmol, 546,64 µl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró. La torta se lavó con agua (50 ml). El producto bruto se trituró en MeOH (20 ml) obteniéndose **076-5** (1,5 g, 3,70 mmol, 49,55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 2,53 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{14}D_3ClNO_3$ $[M+H]^+$ 405,1, hallado 404,8.

Paso F: Preparación de (**076-6**)

Una mezcla de **076-5** (1,5 g, 3,70 mmol) y $NaBH_4$ (280,34 mg, 7,41 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró obteniéndose **076-6** (1,51 g, 3,70 mmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 2,31 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, ESI calcd.

para $C_{24}H_{16}D_3ClNO_3$ $[M+H]^+$ 407,1, hallado 406,8.

Paso G: Preparación de (**076-7**)

Una mezcla de **076-6** (1,3 g, 3,20 mmol) y $SOCl_2$ (760,24 mg, 6,39 mmol, 463,56 µl) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró obteniéndose **076-7** (1,36 g, 3,20 mmol, 100,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 2,58 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, ESI calcd. para $C_{25}H_{18}D_3ClNO_3$ $[M-Cl+OCH_3+H]^+$ 421,1, hallado 420,8.

Paso H: Preparación de (*rac*-**076** y *rac*-**077**)

Una mezcla de **076-7** (500 mg, 1,18 mmol) y 5-metil-*1H*-imidazol (4,83 g, 58,78 mmol) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por Pre-HPLC (Phenomenex C18 75 x 30 mm x 3 µm; fase móvil: [agua(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 38 %-68 %, 7 min) obteniéndose ***rac*-076** y ***rac*-077** (200 mg, 424,66 µmol, 36,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,03-7,91 (m, 1H), 7,71-7,47 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 4H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 2,08-2,05 (m, 3H). **LCMS** R_t = 1,74 min en cromatografía de 1,5 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{20}D_3ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 471,2, hallado 471,3.

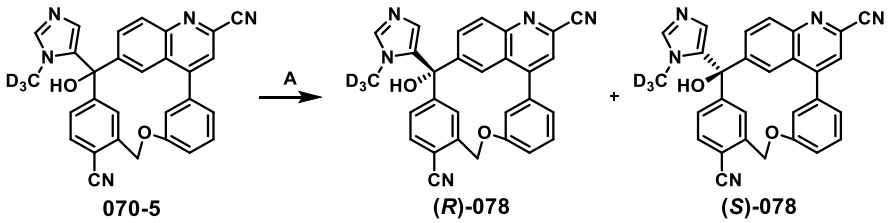
Paso I: Preparación de (*R*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6- oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona (**(*R*)-076**) y (*R*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona (**(*R*)-077**)

rac*-076** y ***rac*-077** (100 mg, 212,33 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O IPA]; B%: 50 %-50 %, min) obteniéndose (R***)-**076** (30 mg, 63,70 µmol, 30,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino, (***R***)-**077** (20,8 mg, 44,16 µmol, 20,80 % de rendimiento). (***R***)-**076** (30 mg, 63,70 µmol) se purificó nuevamente por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O IPA]; B%: 45 %-45 %) obteniéndose (***R*)-076** (10,2 mg, 21,66 µmol, 34,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **(*R*)-076: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,17 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,72 min en

cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{14}D_3ClNO_2$ $[M-C_4H_5N_2]^+$389,1, hallado 389,0, $C_{28}H_{19}D_3ClN_3NaO_2$ $[M+Na]^+$493,2, hallado 493,1. **HPLC** R_t = 3,64 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 95,00 %. **HPLC quiral (*R*)-076** R_t = 6,51 min en 9 min (ee 100 %), (AD_3_IPA_DEA_40_2,5ML), (**(*S*)-076** R_t = 3,31 min en 9 min (ee 100 %)). **(*R*)-077: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,07 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{24}H_{14}D_3ClNO_2$ $[M-C_4H_5N_2]^+$ 389,1, hallado 389,0, $C_{28}H_{19}D_3ClN_3NaO_2$ $[M+Na]^+$493,2, hallado 493,1. **HPLC** R_t = 3,62 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,70 %. **HPLC quiral (*R*)-077** R_t = 7,27 min en 9 min (ee 98,58 %), (AD_3_IPA_DEA_40_2,5ML), (**(*S*)-077** R_t = 3,77 min en 9 min (ee 99,30 %)).

EJEMPLO 78 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 78

Esquema 76 - Síntesis del Compuesto 78



Paso A: Preparación de (*R*)-3-hidroxi-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*R*)-078**) y (*S*)-3-hidroxi-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo (**(*S*)-078**)

070-5 (1,3 g, 2,76 mmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose **(*R*)-078** (100 mg, 211,64 µmol, 7,68 % de rendimiento) y **(*S*)-078** (105 mg, 222,22 µmol, 8,06 % de rendimiento), ambos como un sólido blanquecino. **(*R*)-078** (100 mg, 211,64 µmol) en MeOH (2 ml) fue decolorado por carbón activo y purificado por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 40 %-40 %, min) obteniéndose **(*R*)-078** (43,3 mg, 91,64 µmol, 43,30 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **(*S*)-078** (105,00 mg, 222,22 µmol) en MeOH (5 ml) se decoloró con carbón activo para obtener **(*S*)-078** (54,1 mg, 114,49 µmol, 51,52 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

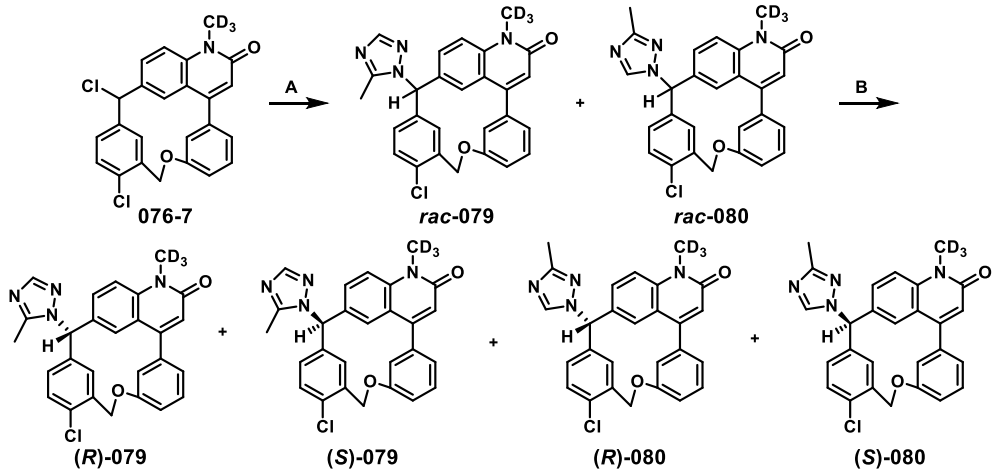
(*R*)-078: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,33-8,23 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 1,60 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{17}D_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 473,2, hallado 473,1. **HPLC** R_t = 3,39 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,95 %. **HPLC quiral (*R*)-078** R_t = 1,10 min en 8 min (ee 100 %), (IG_3_EtOH_DEA_40_28ML). **(*S*)-078: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,32-8,24 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H). **LCMS** R_t = 1,60 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{17}D_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 473,2, hallado 473,0. **HPLC** R_t = 2,81 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,87 %. **HPLC quiral (*S*)-078** R_t=1,69 min en 8 min (ee 98,52 %), (IG_3_EtOH_DEA_40_28ML).

EJEMPLOS 79 y 80 - PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS 79 y 80

(*R*)-4^4-cloro-21-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6 -oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona (**(*R*)-079**) & (*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro- 6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona (**(*S*)-079**)

(*R*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro- 6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona (**(*R*)-080**) & (*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro- 6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona (**(*S*)-080**)

Esquema 77 - Síntesis de los compuestos 79 y 80



Paso A: Se calentó 3-metil-*4H*-1,2,4-triazol (2,93 g, 35,27 mmol) a 100 °C en un matraz de tres bocas en N_2. **076-7** (500 mg, 1,18 mmol) se agregó a la mezcla anterior

a 100 °C en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron, y la torta de filtrado se lavaron con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (columna: Xtimate C18 150 x 40 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 33 %-63 %, 7 min) obteniéndose ***rac*-079** y ***rac*-080** (200 mg, 423,77 µmol, 35,91 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **LCMS** R_t = 1,64 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 471,2, hallado 471,3.

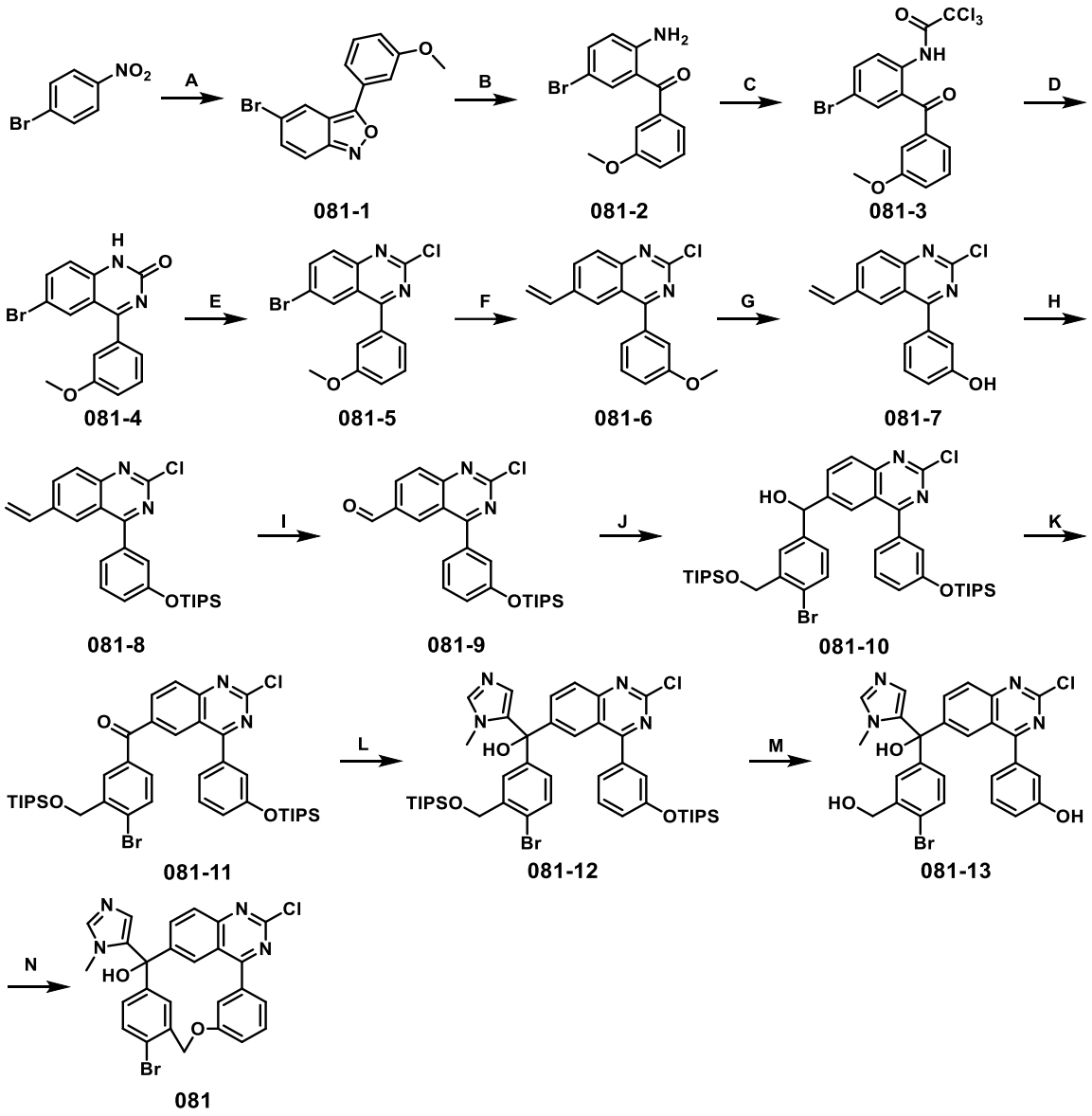
Paso B: ***rac*-079** y ***rac*-080** (200,00 mg, 423,77 µmol) se separaron por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O MeOH]; B%: 35 %-35 %) obteniéndose **(*S*)-079** (20,9 mg, 44,28 µmol, 10,45 % de rendimiento), **(*S*)-080** y **(*R*)-079** (60 mg, 127,13 µmol, 30,00 % de rendimiento) y **(*R*)-080** (60 mg, 127,13 µmol, 30,00 % de rendimiento) ambos como un sólido blanquecino. **(*S*)-080** y **(*R*)-079** (50 mg, 105,94 µmol) se purificaron por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 55 %-55 %, min) obteniéndose **(*S*)-080** (30,0 mg, 63,57 µmol, 60,00 % de rendimiento) y **(*R*)-079** (15,4 mg, 32,63 µmol, 30,80 % de rendimiento), ambos como un sólido blanquecino. **(*R*)-080** (50,00 mg, 105,94 µmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B%: 50 %-50 %, 70 min) obteniéndose **(*R*)-080** (30,7 mg, 65,05 µmol, 61,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **(*R*)-079: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 7,02-6,81 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,90 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t = 3,83 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,80 %. **HPLC quiral (*R*)-079** R_t = 4,00 min en 8 min (ee 100 %), (OJ_MEOH_DEA_5_40_28ML_8MIN). **(*S*)-079: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 7,02-6,84 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,56-5,38 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,91 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t =

3,83 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,38 %. **HPLC quiral (*S*)-079** R_t = 3,56 min en 8 min (ee 96,65 %), (OJ_MEOH_DEA_5_40_28ML_8MIN). **(*R*)-080: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,54 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,26 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,03-6,85 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,58-5,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,94 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t = 3,88 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 96,89 %. **HPLC quiral (*R*)-080**R_t = 5,13 min en 8 min (ee 99,62 %), (OJ_MEOH_DEA_5_40_28ML_8MIN). **(*S*)-080: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,04-6,87 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,55-5,42 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,91 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t = 3,88 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,06 %. **HPLC quiral (*S*)-080** R_t=4,03 min en 8 min (ee 99,62 %), (OJ_MEOH_DEA_5_40_28ML_8MIN).

EJEMPLO 81 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 81

4^4-bromo-2^2-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinazolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano -3-ol (**081**)

Esquema 78 - Síntesis del Compuesto 081



Paso A: Se disolvió NaOH (99,00 g, 2,48 mol) en MeOH (400 ml) y se agitó a 20 ˚C durante 1 h en N_2. Se agregó gota a gota 1-bromo-4-nitrobenceno (100 g, 495,04 mmol), seguido de 2-(3-metoxifenil)acetonitrilo (145,71 g, 990,07 mmol, 134,92 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a 20 ˚C durante 16 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (500 ml). La suspensión se filtró. El producto se trituró con agua (300 ml) a 20 ˚C durante 1 h y CH_3CN (400 ml, dos veces) a 20 ˚C durante 2 h y luego se filtró y se lavó con CH_3CN (50 ml x 2) obteniéndose **081-1** (120 g, 394,56 mmol, 79,70 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,01 (s, 1H), 7,64-7,43 (m, 4H), 7,36 (dd, *J* = 1,6, 9,6 Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

Paso B: A una mezcla de **081-1** (50 g, 164,40 mmol) en THF (300 ml) se le agregó $TiCl_3$ (20 % en HCl; 380,32 g, 493,20 mmol, 316,93 ml) en porciones a 20 ˚C. La

mezcla se agitó a 20 ˚C durante 16 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron obteniéndose **081-2** (50 g, 163,32 mmol, 99,34 % de rendimiento) en forma de sólido marrón directamente sin más purificación. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48-7,38 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,87 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{14}H_{13}NO_2Br$ $[M+H]^+$ 306,0, hallado 305,9.

Paso C: A una mezcla de **081-2** (50 g, 163,32 mmol) en DCM (400 ml) se le añadieron cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (44,54 g, 244,97 mmol, 27,33 ml) y Et_3N (33,05 g, 326,63 mmol, 45,46 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 ˚C durante 12 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se mezcló con otro lote preparado a partir de 9 g de **081-2**. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 20 % a 100 %) obteniéndose **081-3** (70 g, 155,03 mmol, 80,44 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,17 (s, 1H), 7,98-7,78 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,80-3,76 (m, 3H). **LCMS** R_t = 1,0 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{16}H_{12}BrCl_3NO_3$ $[M+H]^+$ 449,9, hallado 449,8.

Paso D: A una mezcla de **081-3** (70 g, 155,03 mmol) en HMPA (500 ml) se le agregó NH_4OAc (23,90 g, 310,06 mmol) a 20 ˚C. La mezcla resultante se agitó a 100 ˚C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se agitó a 20 ˚C durante 20 min. El precipitado se filtró. La torta del filtrado se trituró con agua (200 ml) y CH_3CN (50 ml x 2) a 20 ˚C durante 0,5 h, que se secó con estufa a 50 ˚C durante 24 h para producir **081-4** (48 g, 144,94 mmol, 93,49 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,1 (br s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 3H), 3,84 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,80 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{15}H_{12}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$ 331,0, hallado 331,0.

Paso E: A una mezcla de **081-4** (30 g, 90,59 mmol) en CH_3CN (200 ml) se le agregó $POCl_3$ (60 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 ˚C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. La mezcla se ajustó a pH = 9. La

capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc (30 ml x 2) obteniéndose **081-5** (18 g, 51,49 mmol, 56,84 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,27-8,13 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 3,85 (s, 3H).

Paso F: A una mezcla de **081-5** (10 g, 28,60 mmol) en dioxano (100 ml) y H_2O (20 ml) se le agregó K_2CO_3 (11,86 g, 85,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (4,41 g, 28,60 mmol, 4,85 ml) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,09 g, 2,86 mmol), y la mezcla se agitó a 90 ˚C en N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó salmuera (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se mezcló con otro lote preparado a partir de 10 g de **081-5**. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **081-6** (12 g, 40,44 mmol, 70,67 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,18-7,93 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 1H), 6,91-6,76 (m, 1H), 5,97-5,84 (m, 1H), 5,54-5,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H). **LCMS** R_t = 5,21 min en cromatografía de 7 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{17}H_{14}ClN_2O$ $[M+H]^+$ 297,1, hallado 297,1.

Paso G: A una solución de **081-6** (6 g, 20,22 mmol) en DCM (80 ml) se le añadieron BCl_3 (1 M en DCM, 121,31 mmol, 121,31 ml) y TBAI (3,73 g, 10,11 mmol) a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó a 20 ˚C durante 12 h. La mezcla de reacción se agregó a H_2O (100 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se mezcló con otro lote preparado a partir de 10 g de **081-6** obteniéndose **081-7** (8 g, 28,30 mmol, 69,97 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo que se usó directamente sin purificación adicional. **LCMS** R_t = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{16}H_{12}ClN_2O$ $[M+H]^+$ 283,1, hallado 283,0.

Paso H: A una solución de **081-7** (8 g, 28,30 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó TIPSCl (6,55 g, 33,96 mmol, 7,27 ml) y *1H*-imidazol (5,78 g, 84,89 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ˚C durante 2 h. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron.

La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **081-8** (10 g, 22,78 mmol, 80,52 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,11-8,06 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,85-6,74 (m, 1H), 5,93-5,82 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,31-1,27 (m, 3H), 1,16-1,11 (m, 18H).

Paso I: A una solución de **081-8** (5 g, 11,39 mmol) en THF (200 ml) y H_2O (70 ml) se le agregó K_2OsO_4•$2H_2O$ (209,80 mg, 569,39 µmol) y $NaIO_4$ (12,18 g, 56,94 mmol, 3,16 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 ˚C durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le agregó H_2O (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto se mezcló con otro lote preparado a partir de 5 g de **081-8**. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 6 %) obteniéndose **081-9** (8 g, 18,14 mmol, 79,68 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400MHz, $CDCl_3$) δ = 10,11 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,16-1,11 (m, 18H).

Paso J: A una solución de ((2-bromo-5-yodobencil)oxi)triisopropilsilano (11,3 g, 24,08 mmol) en THF (100 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 22,72 mmol, 9,09 ml) a -70 ˚C y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla anterior se agregó gota a gota a una solución de **081-9** (3 g, 6,80 mmol) en THF (30 ml) a -70 ˚C. La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 20 min. Se agregó solución saturada de NH_4Cl (100 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 8 %) obteniéndose **081-10** (3,2 g, 4,08 mmol, 60,00 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,25 (s, 1H), 8,05-7,89 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,50-7,28 (m, 5H), 7,20-7,08 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,31-1,24 (m, 6H), 1,16-0,96 (m, 36H).

Paso K: A una solución de **081-10** (3,2 g, 4,08 mmol) en DCM (32 ml) se le agregó MnO_2 (3,55 g, 40,79 mmol) a 25 ˚C. La mezcla se agitó a 50 ˚C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 8 %) obteniéndose **081-**

11 (2,5 g, 3,20 mmol, 78,43 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 1,34-1,10 (m, 6H), 1,08-0,95 (m, 36H).

Paso L: A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (1,15 g, 14,06 mmol, 1,12 ml) en THF (30 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 14,06 mmol, 5,62 ml) a -78 ˚C. La mezcla se agitó a -78 ˚C durante 0,5 h. Luego se agregó a la mezcla Et_3SiCl (2,12 g, 14,06 mmol, 2,39 ml) en THF (30 ml) a -78 ˚C. La mezcla se agitó a -78 ˚C durante 0,5 h. Se agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 14,06 mmol, 5,62 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a -78 ˚C durante 0,5 h. Luego se agregó a la mezcla **081-11** (2 g, 2,56 mmol) en THF (30 ml) a -78 ˚C. La mezcla resultante se agitó a -78 ˚C durante 0,5 h. Se agregó solución saturada de NH_4Cl (100 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se realizó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose **081-12** (2 g, 2,31 mmol, 90,50 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,90 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,00 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,28-0,95 (m, 6H), 0,94-0,62 (m, 36H).

Paso M: A una solución de **081-12** (500 mg, 578,37 µmol) en THF (5 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 1,16 mmol, 1,16 ml) y la mezcla se agitó a 25 ˚C durante 12 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose **081-13** (300 mg, 543,66 µmol, 94,00 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. directamente sin más purificación. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,86 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

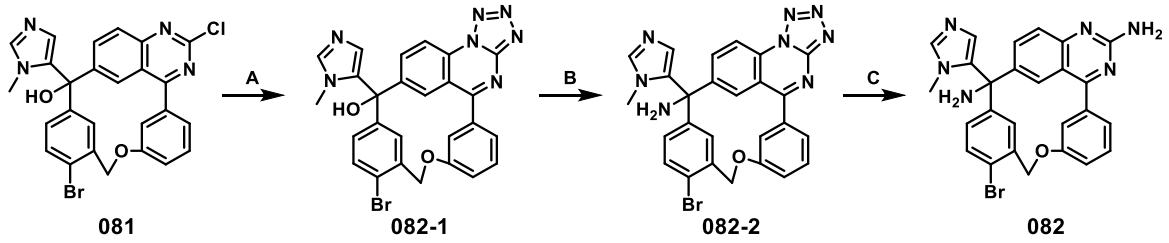
Paso N: A una solución de **081-13** (100 mg, 181,22 µmol) en DCM (1 ml) y DMF (0,2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (32,34 mg, 271,83 µmol, 19,72 µl) y la mezcla se agitó a 25 ˚C durante 2 h. La mezcla se concentró. A la mezcla en DMF (1 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (1,18 g, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a 70 ˚C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se

concentraron. La mezcla se purificó mediante HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 43 %-73 %, 8 min) obteniéndose **081** (6,0 mg, 11,24 µmol, 6,20 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,50-8,32 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,52-5,42 (m, 2H), 3,55 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,54 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{26}H_{19}BrClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 533,0, hallado 533,0. **HPLC** R_t = 3,67 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 82 -- PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 82

4^4-bromo-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinazolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,3 -diamina (**082**)

Esquema 79 - Síntesis del Compuesto 82



Paso A: 081 (400 mg, 749,34 µmol), NaN_3 (560,00 mg, 8,61 mmol) en DMA (4 ml) se agitó a 20 ˚C y 50 ˚C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (50 ml) con agitación a 0 ˚C durante 0,5 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 5 %) y HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 35 %-65 %, 8 min) obteniéndose **082-1** (5,9 mg, 10,92 µmol, 1,45 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,57-5,33 (m, 2H), 3,53 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,59 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{26}H_{19}BrN_7O_2$ $[M+H]^+$ 540,1, hallado 540,2. **HPLC** R_t = 3,72 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,60 %.

Paso B: A una solución de **082-1** (195,85 mg, 362,44 µmol) en DMI (2 ml) se le agregó $SOCl_2$ (431,19 mg, 3,62 mmol, 262,92 µL) a 40 ˚C durante 2 h. La mezcla anterior se agregó a NH_3 (7 M en MeOH, 30 ml) a 0 ˚C y la mezcla se agitó a 0 ˚C durante 0,5 h. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x

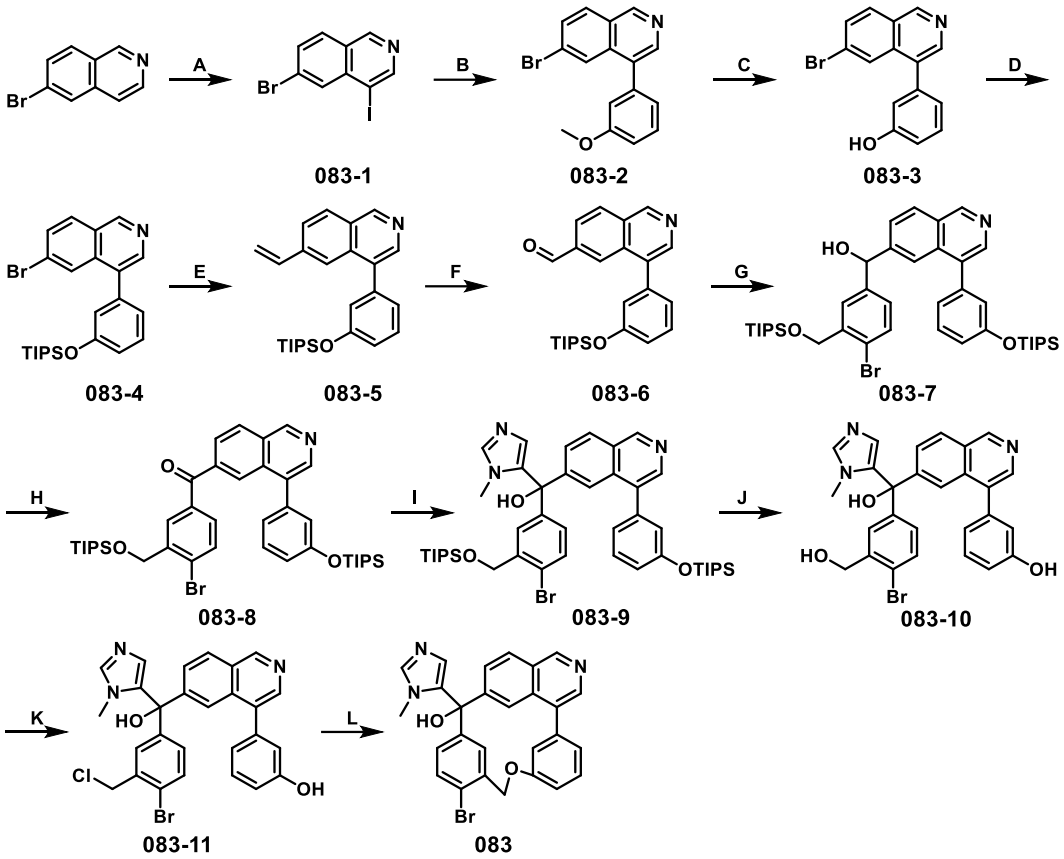
2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose **082-2** (80 mg, 148,32 µmol, 40,92 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **LCMS** R_t = 3,12 min en cromatografía de 7,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{26}H_{20}N_8BRO$ $[M+H]^+$ 539,1, hallado 539,2.

Paso C: A una solución de **082-2** (80 mg, 148,32 µmol) en DMF (1 ml) se le agregó $Zn(CN)_2$ (280 mg, 2,38 mmol, 151,35 µL) y $Pd(PPh_3)_4$ (27,34 mg, 74,16 µmol). La mezcla se agitó a 100 ˚C durante 2 h en N_2. La mezcla se filtró. El filtrado se vertió en H_2O (20 ml), se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 30 %-60 %, 10 min) obteniéndose **082** (4,9 mg, 9,54 µmol, 6,44 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,68-6,43 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,45 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{26}H_{22}BrN_6O$ $[M+H]^+$ 513,1, hallado 513,2. **HPLC** R_t = 3,36 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 90,32 %.

EJEMPLO 83 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 83

4^4-bromo-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-3-ol (**083**)

Esquema 80 - Síntesis del Compuesto 83



Paso A: A una solución de 6-bromoisoquinolina (50 g, 240,32 mmol) en AcOH (500 ml) se le agregó NIS (81,10 g, 360,48 mmol). La mezcla se agitó a 80 ˚C durante 8 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **083-1** (50 g, 149,72 mmol, 62,30 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H).

Paso B: A una solución de **083-1** (15 g, 44,92 mmol) en DMF (150 ml) se le agregó ácido (3-metoxifenil)borónico (5,46 g, 35,93 mmol), K_2CO_3 (12,42 g, 89,83 mmol), H_2O (30 ml) y Pd(dppf)Cl_2 (1,64 g, 2,25 mmol). La mezcla se agitó a 80 ˚C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en DCM = 0 a 30 %) obteniéndose **083-2** (9 g, 28,65 mmol, 63,78 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,35 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84, (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).

Paso C: A una solución de **083-2** (4 g, 12,73 mmol) en DCM (80 ml) se le agregó BBr_3 (9,57 g, 38,20 mmol, 3,68 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La

fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **083-3** (3,5 g, 11,66 mmol, 91,59 % de rendimiento) como sólido amarillo que se usó en el paso siguiente directamente. **LCMS** R_t = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{15}H_{11}BrNO$ $[M+H]^+$ 300,0, hallado 299,7.

Paso D: A una solución de **083-3** (3,5 g, 11,66 mmol) en THF (10 ml) se agregó TIPSCl (6,74 g, 34,98 mmol, 7,49 ml) y 1*H*-imidazol (2,38 g, 34,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ˚C durante 8 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **083-4** (4,5 g, 9,86 mmol, 84,54 % de rendimiento) en forma de aceite blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,37 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 1,34-1,20 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 18H).

Paso E: A una solución de **083-4** (4,5 g, 9,86 mmol) en dioxano (40 ml) y H_2O (10 ml) se le agregó K_2CO_3 (4,09 g, 29,57 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2,28 g, 14,79 mmol, 2,51 ml) y $Pd(dppf)Cl_2$ (721,30 mg, 985,78 µmol). La mezcla se agitó a 90 ˚C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **083-5** (3,5 g, 8,67 mmol, 87,96 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,36-9,24 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,62 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,29-1,19 (m, 3H), 1,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 18H).

Paso F: A una solución de **083-5** (3,5 g, 8,67 mmol) en THF (80 ml) y H_2O (20 ml) se le agregó K_2OsO_4•$2H_2O$ (319,50 mg, 867,13 umol) y $NaIO_4$ (7,42 g, 34,69 mmol, 1,92 ml). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 30 min. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 1 %) obteniéndose **083-**

6 (2,5 g, 6,16 mmol, 71,08 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,13 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44-8,34 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14-6,93 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 18H).

Paso G: Se desgasificó una mezcla de (2-bromo-5-yodo-fenil)metoxi-triisopropil-silano (5,78 g, 12,33 mmol) en THF (50 ml) y se purgó con N_2 3 veces. Luego se agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 12,33 mmol, 4,93 ml) en N_2 a -70 ˚C. La mezcla se agitó en N_2 at -70 ˚C durante 0,5 h. Luego, a una solución de **083-6** (2,5 g, 6,16 mmol) en THF (20 ml), se agregó la mezcla anterior en N_2 a -70 ˚C. La mezcla se agitó en N_2 a -70 ˚C durante 0,5 h. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **083-7** (4 g, 5,34 mmol, 86,65 % de rendimiento) como aceite amarillo usado en el siguiente paso. **LCMS** R_t = 1,16 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{41}H_{59}BrNO_3Si_2$ $[M+H]^+$ 748,3, hallado 748,4.

Paso H. A una solución de **083-7** (4 g 5,34 mmol) en DCM (50 ml) se le agregó MnO_2 (4,64 g, 53,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 ˚C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **083-8** (3 g, 4,02 mmol, 75,20 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,50 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46-8,35 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* =2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 1,19-1,08 (m, 6H), 0,88-0,84 (m, 36H).

Paso I. A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (329,75 mg, 4,02 mmol, 320,15 µl) en THF (10 ml) se le agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 4,03 mmol, 1,61 ml) en N_2 a -70 ˚C y la mezcla se agitó a -70 ˚C durante 30 min. Se agregó una solución de Et_3SiCl (605,33 mg, 4,02 mmol, 683,22 µl) en THF (20 ml) a la mezcla anterior a -70 ˚C y la mezcla resultante se agitó a -70 ˚C durante 30 min. Luego se agregó gota a gota a la mezcla n-BuLi (2,5 M en hexano, 4,03 mmol, 1,61 ml) a -70 ˚C en N_2 y la mezcla se agitó a -70 ˚C durante 30 min. Se agregó una solución de **083-8** (3 g, 4,02 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a -70 ˚C durante 1 h. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4

anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **083-9** (3,1 g, 3,74 mmol, 93,10 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,30 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65-7,49 (m, 4H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99-6,84 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 18H), 0,94-0,85 (m, 3H), 0,77 (dd, *J* = 4,0 Hz, 18H).

Paso J: A una solución de **083-9** (3,1 g, 3,74 mmol) en THF (10 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 11,22 mmol, 11,22 ml). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 1 h. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose **083-10** (1,5 g, 2,90 mmol, 77,69 % de rendimiento) en forma de sólido blanco que se usó en el siguiente paso directamente. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,63 (s, 1H), 9,28-9,16 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,12-6,94 (m, 2H), 6,91-6,80 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,30 (s, 3H).

Paso K: A una solución de **083-10** (300 mg, 580,96 µmol) en DCM (5 ml) se le agregó $SOCl_2$ (207,35 mg, 1,74 mmol, 126,43 µL). La mezcla resultante se agitó a 20 ˚C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida obteniéndose **083-11** (300 mg, 560,93 µmol, 96,55 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo que se usó directamente en el siguiente paso. **LCMS** R_t = 1,92 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}BrClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 534,1, hallado 534,1.

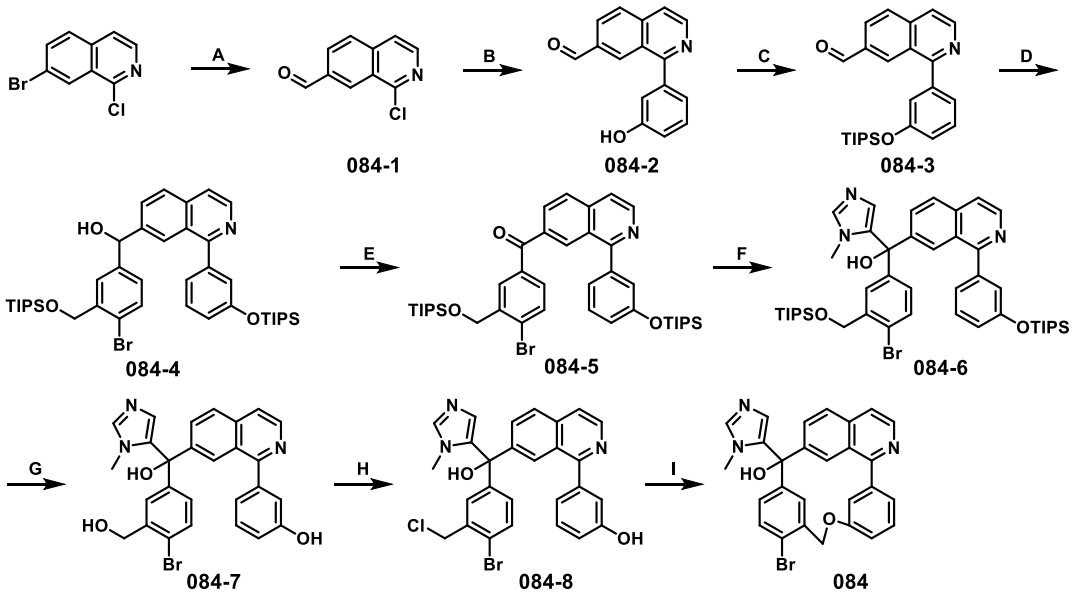
Paso L: A una solución de **083-11** (300 mg, 560,93 µmol) en DMF (5 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (548,28 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a 70 ˚C durante 1 h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla y la mezcla se filtró y el residuo del filtro se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 50 %-80 %, 7 min) obteniéndose **083** (5,1 mg, 10,23 µmol, 10,20 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,06-6,94 (m, 1H), 6,74 (br s, 1H), 6,26 (br s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,00 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{21}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 498,1, hallado 498,1. **HPLC** R_t = 4,12 min en

cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 100 %.

EJEMPLO 84 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 84

4^4-bromo-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-3-ol (**084**)

Esquema 81 - Síntesis del Compuesto 84



Paso A: A una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (3,5 g, 14,43 mmol) en THF (30 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 15,88 mmol, 6,35 ml) a -75 ˚C y la mezcla se agitó durante 10 min en N_2. Se agregó DMF (1,27 g, 17,32 mmol, 1,33 ml) en THF (5 ml) a la mezcla en N_2. La mezcla se agitó a -75 ˚C durante 50 min en N_2. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 3,5 g de 7-bromo-1-cloroisoquinolina. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 15 %) obteniéndose **084-1** (4 g, 20,88 mmol, 72,32 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,27 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,30-8,18 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Paso B: A una solución de **084-1** (3 g, 15,66 mmol) en dioxano (60 ml) y H_2O (5 ml) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (1,28 g, 1,57 mmol) y DIPEA (4,05 g, 31,31 mmol, 5,45 ml) y ácido (3-hidroxifenil)borónico (2,81 g, 20,35 mmol). La mezcla resultante se

agitó a 85 ˚C durante 12 h. La reacción se vertió en H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado combinado se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en DCM = 0 a 50 %) obteniéndose **084-2**(3,2 g, 12,84 mmol, 82,00 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,12 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,76-8,60 (m, 2H), 8,27-8,12 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Paso C: A una solución de **084-2** (2,5 g, 10,03 mmol) en THF (50 ml) se le agregó *1H*-imidazol (2,05 g, 30,09 mmol) y TIPSCl (5,80 g, 30,09 mmol, 6,44 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 ˚C durante 12 horas. La reacción se vertió en H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 m x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 15 %) obteniéndose **084-3** (2,5 g, 6,16 mmol, 61,46 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,09 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29-8,11 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13-7,03 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 3H), 1,11-1,05 (m, 18H).

Paso D: A una solución de (2-bromo-5-yodo-fenil)metoxi-triisopropil-silano (4,34 g, 9,25 mmol) en THF (50 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 9,62 mmol, 3,85 ml) a -75 ˚C y la mezcla se agitó durante 15 min en N_2. **084-3** (1,5 g, 3,70 mmol) en THF (10 ml) se agregó a la mezcla en N_2. La mezcla se agitó a -75 ˚C durante 45 min en N_2. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 10 %) obteniéndose **084-4** (2 g, 2,67 mmol, 72,21 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,11

(s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,08-1,03 (m, 18H), 0,93-0,88 (m, 3H), 0,82-0,78 (m, 18H).

Paso E: A una solución de **084-4** (2 g, 2,67 mmol) en DCM (30 ml) se le agregó MnO_2 (2,32 g, 26,70 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 ˚C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta del filtrado se lavó con EtOAc (20 ml) y DCM (20 ml). El filtrado se concentró obteniéndose **084-5** (1,8 g, 2,41 mmol, 90,24 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo, que se usó directamente sin más purificación para el siguiente paso. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-6,96 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 1,21-1,10 (m, 3H), 1,07-1,03 (m, 3H), 1,02-0,93 (m, 18H), 0,91-0,81 (m, 18H).

Paso F: A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (461,65 mg, 5,62 mmol, 448,20 µl) en THF (30 ml) se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 5,62 mmol, 2,25 ml) a -75 ˚C y la mezcla se agitó durante 30 min en N_2. Se agregó Et_3SiCl (847,48 mg, 5,62 mmol, 956,52 µl) en THF (10 ml) a -75 °C y la mezcla se agitó durante 30 min en N_2. Se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 5,62 mmol, 2,25 ml) y la mezcla se agitó a -75 ˚C durante 1 h en N_2. **084-5** (2,8 g, 3,75 mmol) en THF (10 ml) se agregó a -75 ˚C y la mezcla se agitó durante 1 h en N_2. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 8 %) obteniéndose **084-6** (2,6 g, 3,14 mmol, 83,66 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,27-1,20 (m, 3H), 1,06-1,00 (m, 18H), 0,87-0,83 (m, 3H), 0,78-0,73 (m, 18H).

Paso G: A una solución de **084-6** (2,6 g, 3,14 mmol) en THF (30 ml) se le agregó TBAF (1 M en hexano, 9,41 ml, 9,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ˚C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración

se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 15 %) obteniéndose **084-7** (1,3 g, 2,52 mmol, 80,28 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,61 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06-7,90 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,47-5,31 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

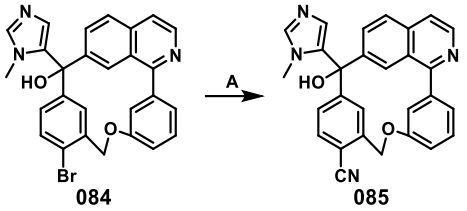
Paso H: A una solución de **084-7** (1,2 g, 2,32 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó $SOCl_2$ (829,40 mg, 6,97 mmol, 505,73 µl). La mezcla se agitó a 40 ˚C durante 2 h. La reacción se concentró obteniéndose **084-8** (1,24 g, 2,32 mmol, 100,00 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo, que se usó directamente sin purificación para el siguiente paso. **LCMS** R_t = 1,42 min en cromatografía de 3 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{22}BrClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 534,1, hallado 534,1.

Paso I: A una solución de **084-8** (1,24 g, 2,32 mmol) en DMF (30 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (2,27 g, 6,96 mmol). La mezcla se agitó a 50 ˚C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **084** (700 mg, 1,40 mmol, 60,58 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **084** (30 mg, 60,20 µmol) se purificó mediante HPLC prep. (columna: Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 7 min) obteniéndose **084** (22,2 mg, 44,55 µmol) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,18-8,03 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,50-7,34 (m, 3H), 7,29-7,13 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,52 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,88 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{21}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 498,1, hallado 498,1. **HPLC** R_t = 3,76 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,79 %.

EJEMPLO 85 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 85

3-hidroxi-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-44-carbonitrilo (**085**)

Esquema 82 - Síntesis del Compuesto 85

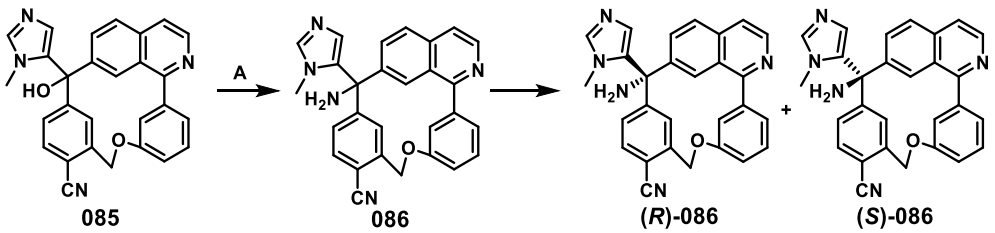


Paso A: A una solución de **084** (300 mg, 601,96 µmol) en DMF (5 ml) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (347,80 mg, 300,98 µmol) y $Zn(CN)_2$ (240 mg, 2,04 mmol, 129,73 µl). La mezcla se agitó a 100 ˚C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 ˚C y se agregó a agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM= 0-10 %) obteniéndose **085** (230 mg, 517,45 µmol, 85,96 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **085** (30 mg, 67,49 µmol) se purificó mediante HPLC prep. (columna: Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 7 min) obteniéndose **085** (14,4 mg, 32,40 µmol, 48,00 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,23-8,04 (m, 2H), 7,99-7,77 (m, 4H), 7,61-7,32 (m, 3H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,11-6,95 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,66-5,45 (m, 2H), 3,59 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{21}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 445,2, hallado 445,2. **HPLC** R_t = 3,19 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,23 %.

EJEMPLO 86 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 86

3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo (**086**), (*R*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)- dibencenociclohexafano-44-carbonitrilo (**(*R*)-086**), (*S*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina -1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-44-carbonitrilo (**(*S*)-086**)

Esquema 83 - Síntesis del Compuesto 86



Paso A: A una solución de **085** (150 mg, 337,47 µmol) en DMI (5 ml) se le agregó $SOCl_2$ (200,74 mg, 1,69 mmol, 122,41 µl). La mezcla se agitó a 40 ˚C durante 2 h. La

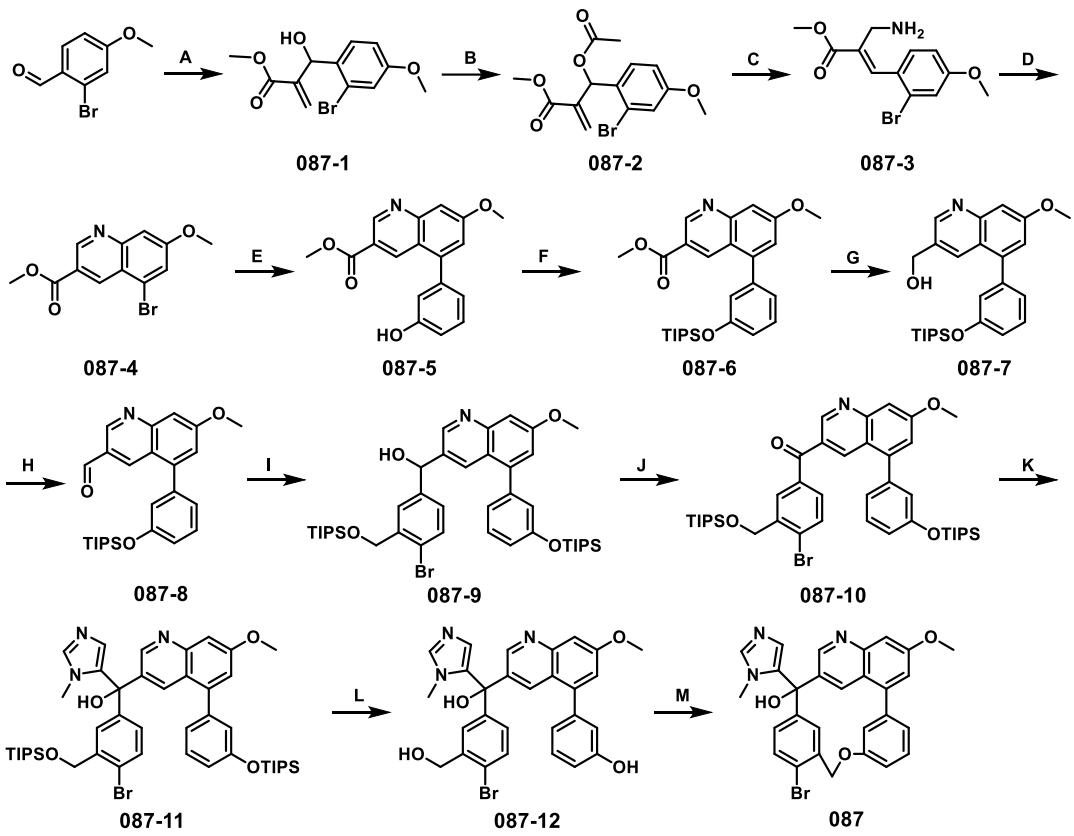
mezcla se agregó gota a gota a NH_3 (7 M en MeOH, 30 ml) a -10 ˚C. La mezcla se agitó a 20 ˚C durante 30 min. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 50 mg de **085**. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **086**(120 mg, 270,58 µmol, 60,29 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,11 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,64-5,43 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,08 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,67 min en cromatografía en 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 444,2, hallado 444,3. **HPLC** R_t = 3,17 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,86 %.

Paso B: La mezcla racémica **086** (100 mg, 225,48 µmol) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O EtOH]; B %: 50 %-50 %, min) obteniéndose **(*R*)-086** (35,8 mg, 80,72 µmol, 35,80 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino y **(*S*)-086** (34,3 mg, 77,34 µmol, 34,30 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **(*R*)-086: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,44-7,10 (m, 5H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,62-5,44 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,08 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,70 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 444,2, hallado 444,2. **HPLC** R_t = 3,20 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,56 %. **HPLC quiral (*R*)-086** R_t = 2,45 min en 4 min (ee 99,42 %), (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM). **(*S*)-086: ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,10 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,62-5,44 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,08 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,69 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 444,2, hallado 444,2. **HPLC** R_t = 3,19 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 98,93 %. **HPLC quiral (*S*)-086** R_t = 2,11 min en 4 min (ee 98,90 %), (AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM).

EJEMPLO 87 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 87

4^4-bromo-2^7-metoxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(5,3)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano -3-ol (**087**)

Esquema 84 - Síntesis del Compuesto 87



Paso A: A una solución de 2-bromo-4-metoxibenzaldehído (40 g, 186,01 mmol) en acrilato de metilo (229,6 g, 2,67 mol, 240,17 ml) se agregó DABCO (10,43 g, 93,00 mmol, 10,23 ml) a 0 ˚C, la mezcla se agitó a 20 ˚C durante 144 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla se vertió en agua (300 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %) obteniéndose **087-1** (35 g, 116,23 mmol, 62,49 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,79-5,66 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Paso B: A una solución de **087-1** (9 g, 29,89 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó DMAP (365,13 mg, 2,99 mmol), TEA (9,07 g, 89,66 mmol, 12,48 ml) y anhídrido acético (9,15 g, 89,66 mmol 8,40 ml) a 0 ˚C, la mezcla se agitó a 20 ˚C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se trituró con H_2O (100 ml)

a 25 ˚C durante 30 min obteniéndose **087-2** (8 g, 23,31 mmol, 78,00 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Paso C: Una solución de **087-2** (8 g, 23,31 mmol) en NH_3 (7 M en MeOH, 400 ml) se agitó a 20 ˚C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose **087-3** (5 g, 16,66 mmol, 71,43 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,87 (s, 2H).

Paso D: A una solución de **087-3** (5 g, 16,66 mmol) en CH_3CN (60 ml) se le agregó I_2 (12,68 g, 49,98 mmol, 10,07 ml) a 20 ˚C y la mezcla se agitó a 20 ˚C. durante 5 min. Se agregó K_2CO_3 (6,91 g, 49,98 mmol) y la mezcla se agitó a 20 ˚C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose **087-4** (3,5 g, 11,82 mmol, 70,99 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Paso E: A una solución de **087-4** (3,3 g, 11,14 mmol) en dioxano (30 ml) y H_2O (5 ml) se le agregó ácido (3-hidroxifenil)borónico (1,69 g, 12,26 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (1,63 g, 2,23 mmol) y K_2CO_3 (4,62 g, 33,43 mmol) a 25 ˚C en N_2. La mezcla se agitó a 80 ˚C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose **087-5** (3 g, 9,70 mmol, 86,96 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 9,75 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Paso F: A una solución de **087-5** (3 g, 9,70 mmol) en DCM (30 ml) se le agregó gota a gota *1H*-imidazol (1,45 g, 21,34 mmol) y TIPSCl (2,80 g, 14,55 mmol, 3,11 ml) a 0 ˚C. y la mezcla se agitó a 0 ˚C durante 1 hora. Se retiró el baño de hielo y la mezcla

se agitó a 20 ˚C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (100 ml) y luego se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 40 %, dos veces) obteniéndose **087-6** (4 g, 8,59 mmol, 88,50 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. **LCMS** R_t = 1,21 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{27}H_{36}NO_4Si$ $[M+H]^+$ 466,2, hallado 466,3.

Paso G: A una solución de **087-6** (3,8 g, 8,16 mmol) en DCM (40 ml) se le agregó DIBAL-H (1 M en tolueno, 20,40 mmol, 20,40 ml) a -78 ˚C en N_2 y la mezcla se agitó a -78 ˚C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó agregando una solución de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio al 20 % (100 ml) a 0 ˚C y la mezcla se agitó a 25 ˚C durante 12 h. La mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron obteniéndose **087-7** (3 g, 6,85 mmol, 84,00 % de rendimiento) en forma de aceite marrón, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. **LCMS** R_t = 5,64 min en cromatografía de 7 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{26}H_{36}NO_3Si$ [M+H] + 438,2, hallado 438,3.

Paso H: A una mezcla de **087-7** (3 g, 6,85 mmol) en DCM (30 ml) se le agregó MnO_2 (5,96 g, 68,55 mmol) a 20 ˚C, y la mezcla se agitó a 20 ˚C durante 12 h. La mezcla se filtró y el líquido del filtro se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %, dos veces) obteniéndose **087-8** (1,8 g, 4,13 mmol, 60,28 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,09 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,31-1,22 (m, 3H), 1,11-1,04 (m, 18H).

Paso I: A una solución de ((2-bromo-5-yodobencil)oxi)triisopropilsilano (5,49 g, 11,71 mmol, 13,93 ml) en THF (40 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 11,51 mmol, 4,60 ml) a -78 ˚C en N_2 y la mezcla se agitó a -78 ˚C durante 20 min. La mezcla se agregó a una solución de **087-8** (1,70 g, 3,90 mmol) en THF (20 ml) a -78 ˚C y la mezcla se agitó a -78 ˚C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a

30 %, dos veces) obteniéndose **087-9** (2,5 g, 3,21 mmol, 82,33 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **LCMS** R_t = 1,29 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{42}H_{61}BrNO_4Si_2$ $[M+H]^+$ 778,3, hallado 777,8.

Paso J. A una mezcla de **087-9** (2,5 g, 3,21 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó MnO_2 (2,79 g, 32,09 mmol) a 20 ˚C y la mezcla se agitó a 20 ˚C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 a 30 %, dos veces) obteniéndose **087-10** (2,1 g, 2,70 mmol, 84,34 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,20-9,06 (m, 1H), 8,60-8,41 (m, 1H), 8,21-7,91 (m, 1H), 7,68-7,35 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 3H), 4,96-4,80 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 3H), 1,27-1,10 (m, 6H), 1,08-1,03 (m, 18H), 1,01-0,96 (m, 18H).

Paso K: A una solución de 1-metil-*1H*-imidazol (232,47 mg, 2,83 mmol, 225,70 µl) en THF (5 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,83 mmol, 1,13 ml) a -78 ˚C. La mezcla se agitó a -78 ˚C durante 30 min. Se agregó Et_3SiCl (426,76 mg, 2,83 mmol, 481,67 µl) en THF (5 ml) a la mezcla a -78 ˚C. La mezcla se agitó a -78 ˚C durante 30 min. Se agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,83 mmol, 1,13 ml) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 ˚C durante 30 min. Se agregó a la mezcla una solución de **087-10** (2,00 g, 2,57 mmol) en THF (20 ml) a -78 ˚C. La mezcla resultante se agitó a -78 ˚C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron, y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose **087-11** (1,1 g, 1,28 mmol, 49,77 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. **LCMS** R_t = 1,24 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{46}H_{65}BrN_3O_4Si_2$ $[M+H]^+$ 858,4, hallado 858,1.

Paso L: A una solución de **087-11** (1,1 g, 1,28 mmol) en THF (10 ml) se le agregó TBAF (1 M en THF, 1,92 mmol, 1,92 ml) a 0 ˚C en N_2. La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se trituró con PE (10 ml) a 25 ˚C durante 30 min y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **087-12** (400 mg, 732,05 µmol, 57,17 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. **LCMS** R_t = 0,74 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, ESI calcd. para $C_{28}H_{25}BrN_3O_4$ $[M+H]^+$

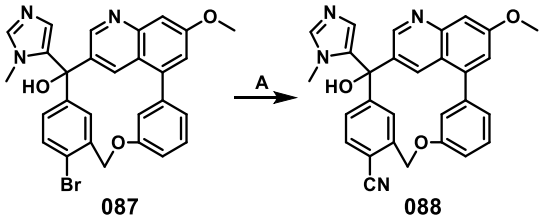
546,1, hallado 545,8.

Paso M: Una solución de **087-12** (300 mg, 549,04 µmol) en $SOCl_2$ (4,92 g, 41,35 mmol, 3,00 ml) se agitó a 25 ˚C durante 2 h. La mezcla se concentró. Al residuo en DMF (3 ml) se le agregó Cs_2CO_3 (894,44 mg, 2,75 mmol) a 25 ˚C. La mezcla resultante se agitó a 70 ˚C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (5 ml) a 25 ˚C durante 30 min y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %) obteniéndose **087** (200 mg, 378,50 µmol, 68,94 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **087** (20 mg, 37,85 µmol) se purificó mediante Pre-TLC (DCM:MeOH = 10:1) obteniéndose **087** (7,0 mg, 13,25 µmol, 35,00 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,56 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,790 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{28}H_{23}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 528,1, hallado 528,2. **HPLC** R_t = 4,37 min en cromatografía en 8 min, 220 nm, pureza 96,06 %.

EJEMPLO 88 – PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 88

3-hidroxi-2^7-metoxi-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(5,3)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano- 4^4-carbonitrilo (**088**)

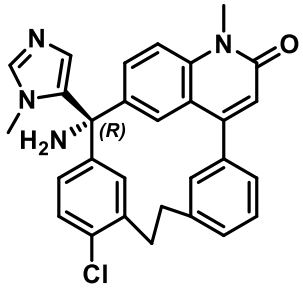
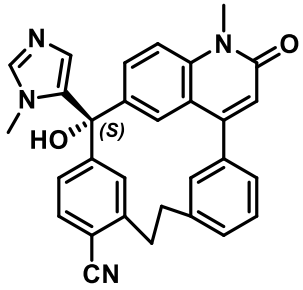
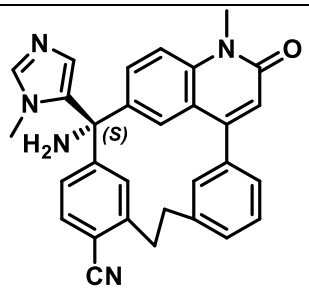
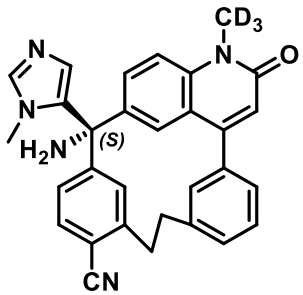
Esquema 85 - Síntesis del Compuesto 88

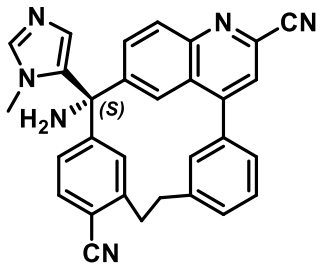
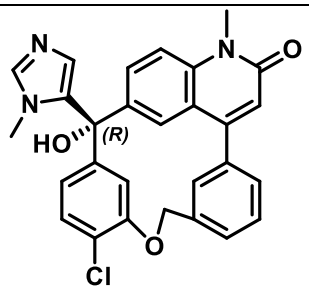
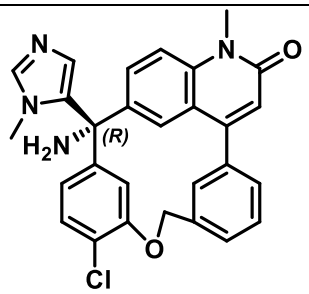
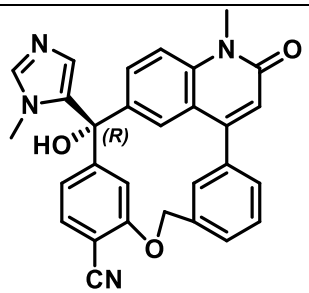
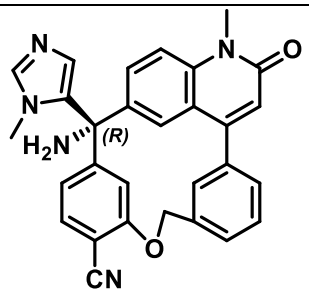
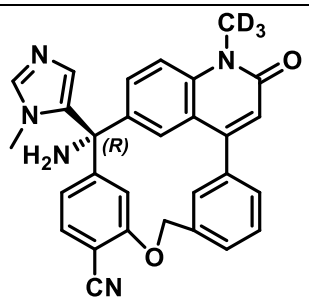


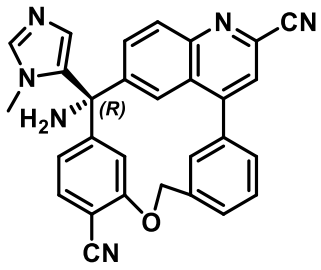
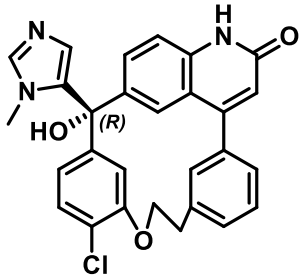
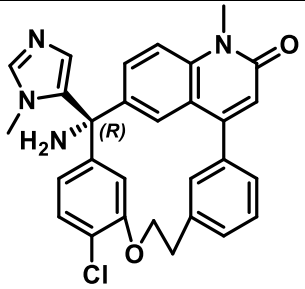
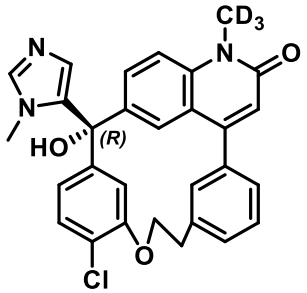
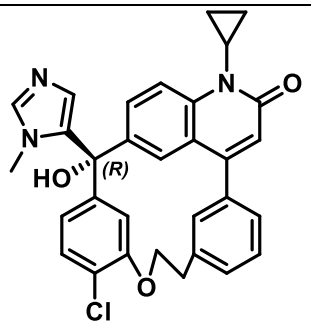
Paso A: A una solución de **087** (80 mg, 151,40 µmol) en DMF (1 ml) se le agregó $Zn(CN)_2$ (570 mg, 4,85 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (87,48 mg, 75,70 µmol) a 25 ˚C en N_2. La mezcla se agitó a 100 ˚C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM = 0 a 10 %, dos veces) obteniéndose **088** (17,0 mg, 35,83 µmol, 23,66 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,88 min en cromatografía de 3

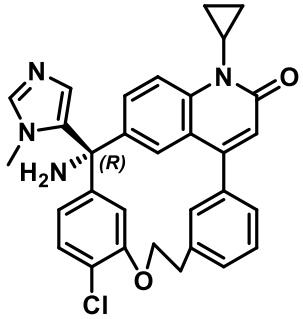
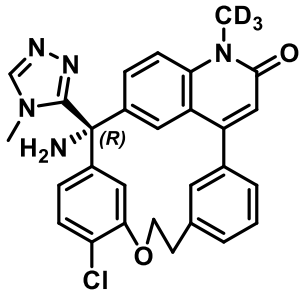
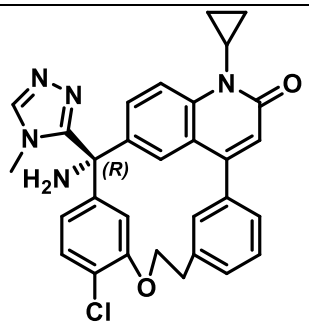
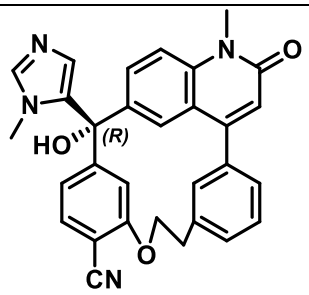
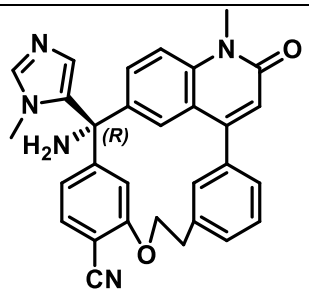
min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 475,2, hallado 475,2. **HPLC** R_t = 3,74 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 94,75 %.

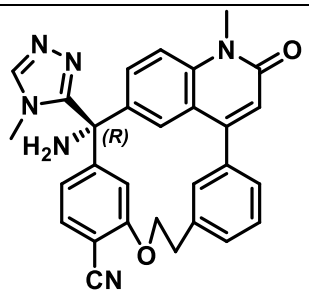
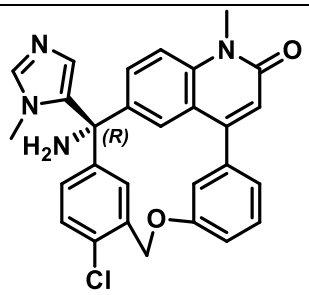
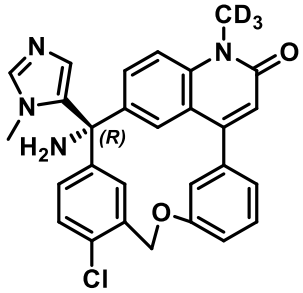
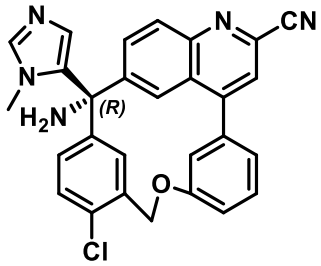
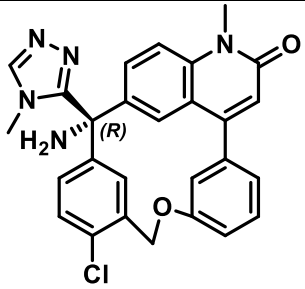
Los siguientes compuestos se obtuvieron a partir de separaciones quirales como se describe anteriormente para el enantiómero respectivo. Los datos analíticos obtenidos se compararon apropiadamente con los análogos racémicos y/o enantioméricos descritos anteriormente.

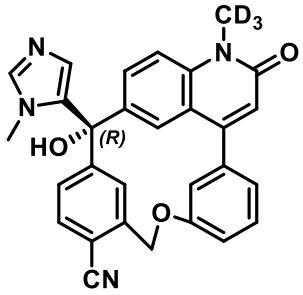
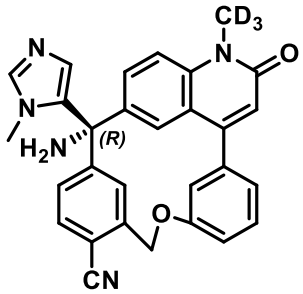
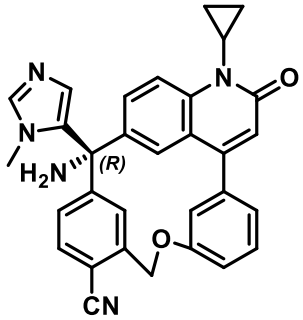
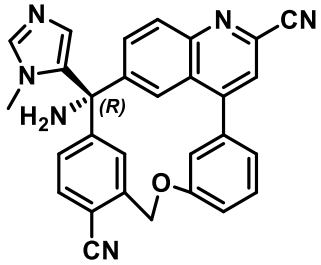
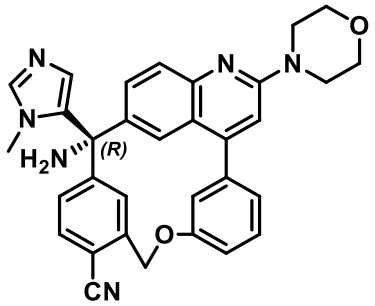
Cmp.	**Estructura**	**Nombre**
(*R*)-004		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
(*S*)-006		(*S*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo
(*S*)-007		(*S*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo
(*S*)-008		(*S*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-22-oxo-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo

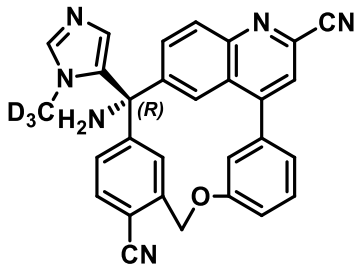
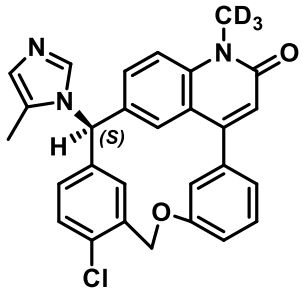
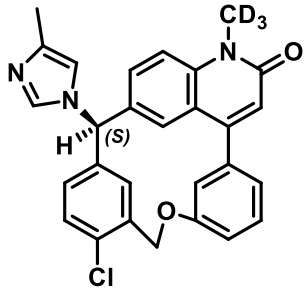
(*S*)-009		(*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo
(*R*)-014		(*R*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
(*R*)-015		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
(*R*)-018		(*R*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo
(*R*)-019		(*R*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo
(*R*)-020		(*R*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5- oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo

(*R*)-021		(*R*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo
(*R*)-025		(*R*)-4^4-cloro-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona
(*R*)-027		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona
(*R*)-028		(*R*)-4^4-cloro-3-hidroxi-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona
(*R*)-029		(*R*)-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fan-2^2-ona

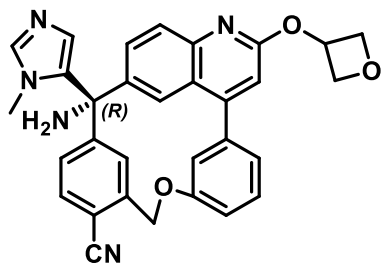
(*R*)-030		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta phan-2^2-ona
(*R*)-034		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohepta fano-2^2-ona
(*R*)-035		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-5 -oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohepta fano-2^2-ona
(*R*)-036		(*R*)-3-hidroxi-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo
(*R*)-037		(*R*)-3-amino-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-4^4-carbonitrilo

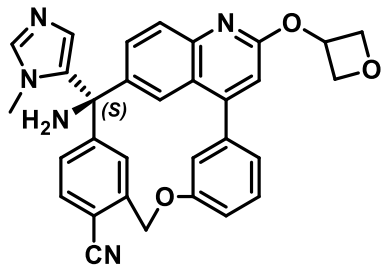
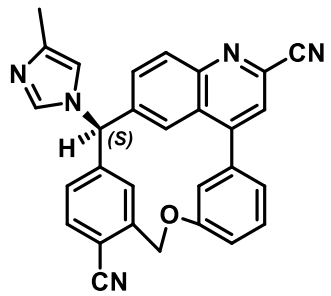
(*R*)-039		(*R*)-3-amino-21-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-5- oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohepta fano-4^4-carbonitrilo
(*R*)-046		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
(*R*)-047		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6- oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona
(*R*)-048		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-carbonitrilo
(*R*)-051		(*R*)-3-amino-4^4-cloro-2^1-metil-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2^1,2^2-dihidro-6 -oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona

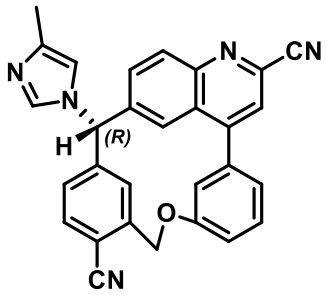
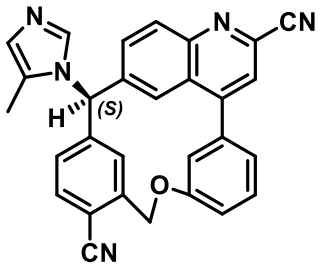
(*R*)-055		(*R*)-3-hidroxi-21-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa -2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo
(*R*)-056		(*R*)-3-amino-2^1-(metil-d_3)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6- oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo
(*R*)-057		(*R*)-3-amino-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-oxo-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilp
(*R*)-058		(*R*)-3-amino-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo
(*R*)-066		(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-morfolino-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-4^4-carbonitrilo

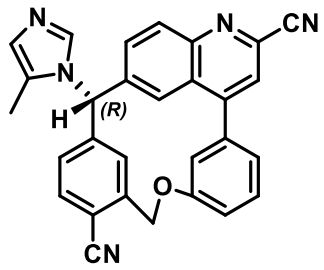
(*R*)-070		(*R*)-3-amino-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo
(*S*)-076		(*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona
(*S*)-077		(*S*)-4^4-cloro-2^1-(metil-d_3)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2-ona

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la presente memoria:

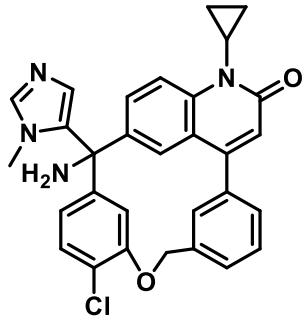
Cmp.	**Estructura**	**Nombre** **Datos analíticos**
(R)-089		(*R*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-iloxi)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,13-8,06 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,57-5,48 (m, 2H), 5,03-4,98 (m, 2H), 4,68-4,64 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,01 (s, 2H),

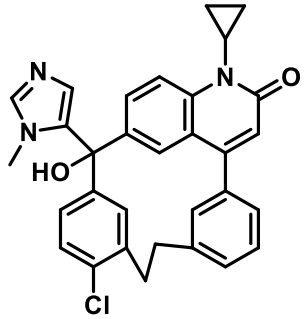
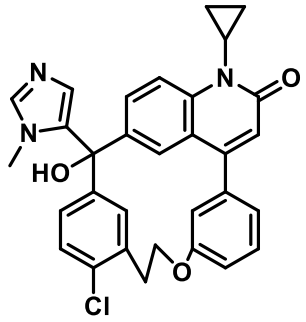
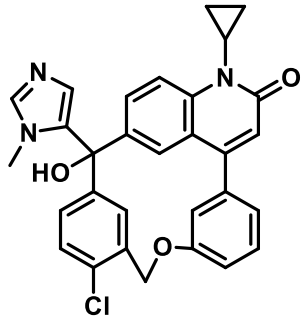
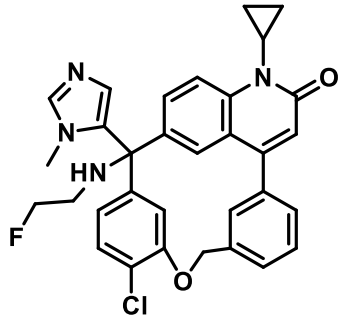
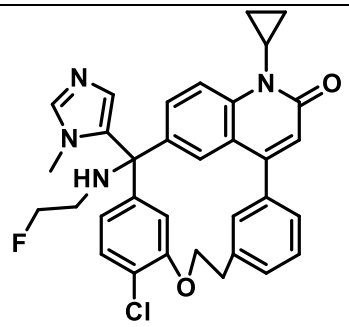
		LCMS R_t = 1,90 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{26}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 516,2, hallado 516,1. **HPLC** R_t = 3,83 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 93,73 %. **HPLC quiral** R_t=0,86 min en 2 min (ee 99,48 %), (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM).
(S)-089		(*S*)-3-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^2-(oxetan-3-iloxi)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-4^4-carbonitrilo **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,09 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,57-5,48 (m, 2H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,01 (s, 2H). **LCMS** R_t = 1,88 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{31}H_{26}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 516,2, hallado 516,2. **HPLC** R_t = 3,82 min en cromatografía en 8 min, 220 nm, pureza 97,94 %. **HPLC quiral** R_t = 1,35 min en 2 min (ee 99,68 %), (AD_ETOH_DEA_40_4ML_5CM).
(S)-090		(*S*)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,23-8,19 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,55

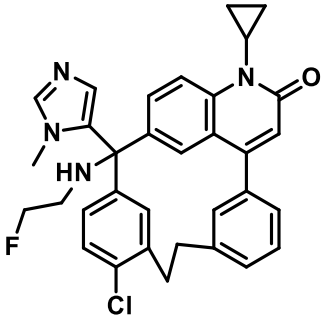
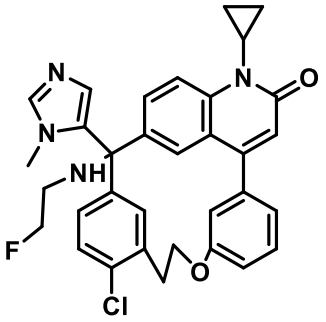
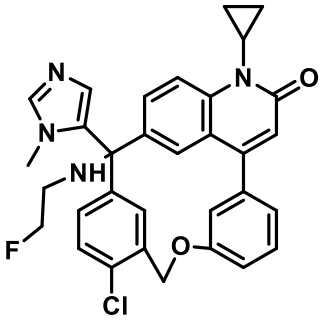
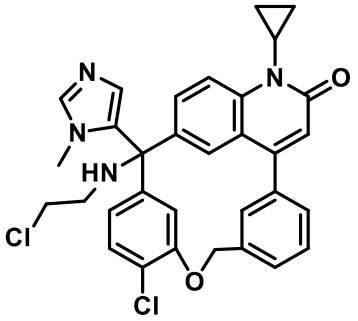
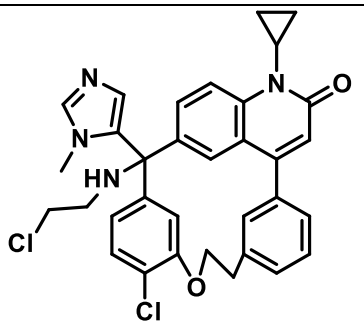
		(s, 2H), 2,09 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,01 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$ 454,2, hallado 454,2. **HPLC** R_t = 4,13 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 97,75 %. **HPLC quiral** R_t=0,87 min en 5 min (ee 94,48 %), (IG_ETOH_DEA_40_4ML_5CM).
(R)-090		(*R*)-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,23-8,19 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,09 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,01 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$ 454,2, hallado 454,2. **HPLC** R_t = 4,13 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 94,10 %. **HPLC quiral** R_t = 1,37 min en 5 min (ee 89,89 %), (IG_ETOH_DEA_40_4ML_5CM).
(S)-091		(*S*)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,98 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{29}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$ 454,2, hallado 454,2. **HPLC** R_t = 4,03 min en cromatografía

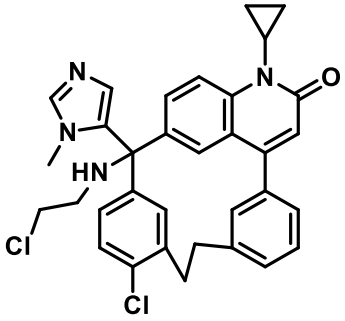
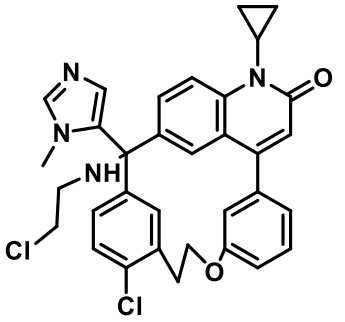
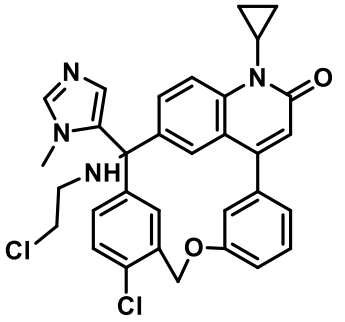
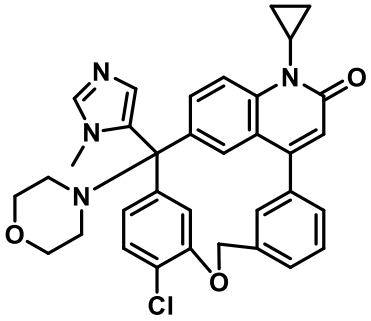
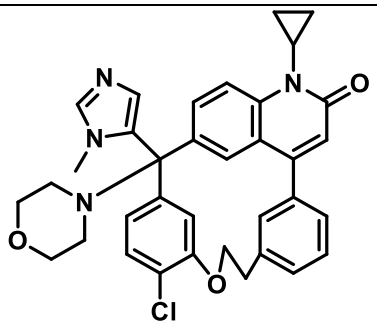
		de 8 min, 220 nm, pureza 97,18 %. **HPLC quiral** R_t = 1,02 min en 5 min (ee 89,24 %), (IG_ETOH_DEA_40_4ML_5CM).
(R)-091		(*R*)-3-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafano-2^2,4^4-dicarbonitrilo **^{1}H RMN** (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,04-6,87 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,55-5,42 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,91 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calcd. para $C_{27}H_{19}D_3ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 472,2, hallado 472,1. **HPLC** R_t = 3,88 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 99,06 %. **HPLC quiral (**R_t = 2,30 min en 5 min (ee 91,34 %), (IG_ETOH_DEA_40_4ML_5CM).

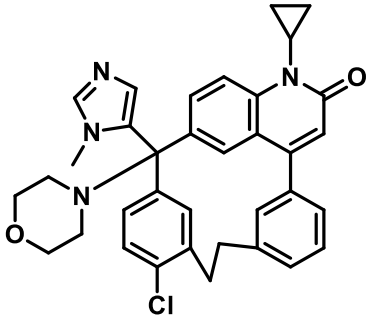
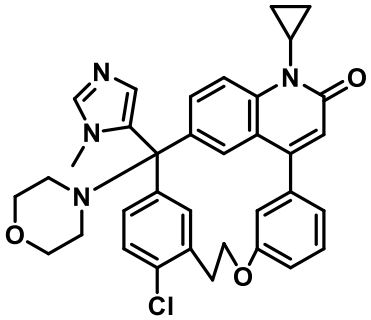
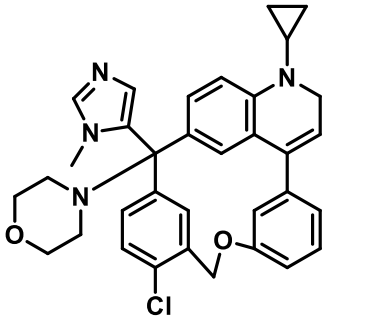
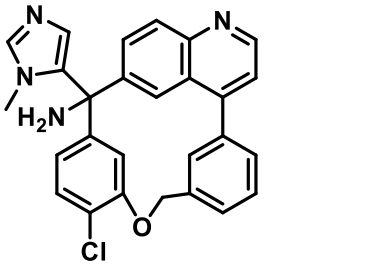
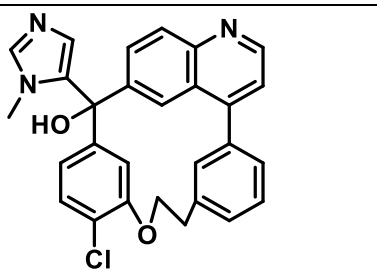
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la presente memoria.

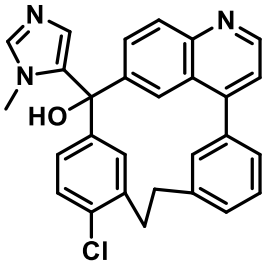
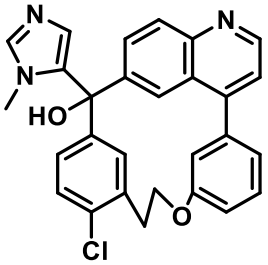
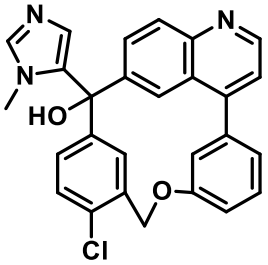
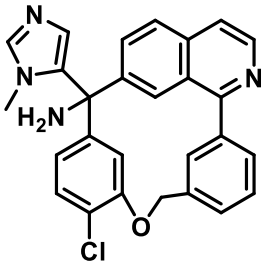
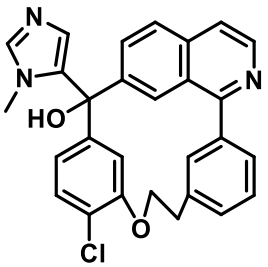
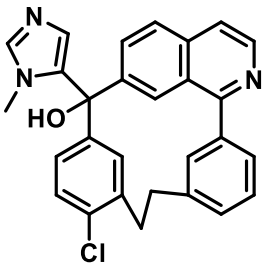
Cmp.	**Estructura**	**Nombre**
092		3-amino-4^4-cloro-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina -1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona

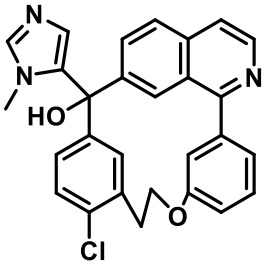
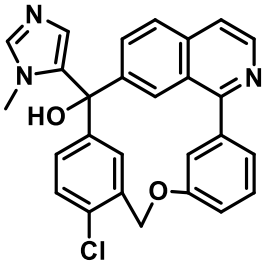
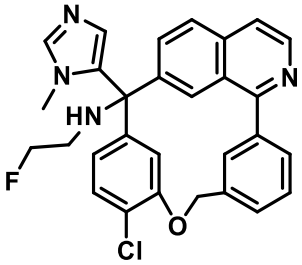
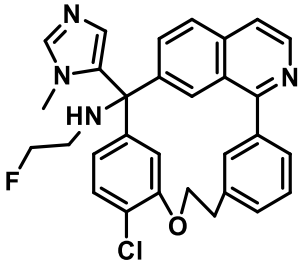
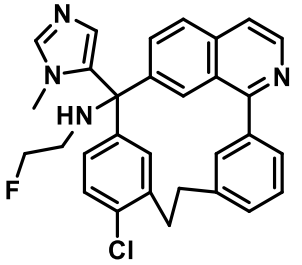
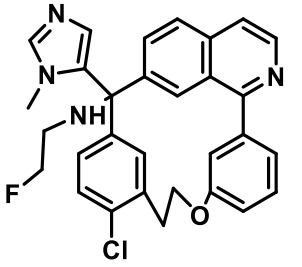
093		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
094		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohepta fan-2^2-ona
095		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona
096		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa- 2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona
097		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa- 2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohepta fan-2^2-ona

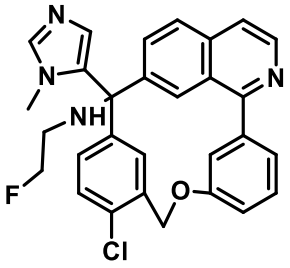
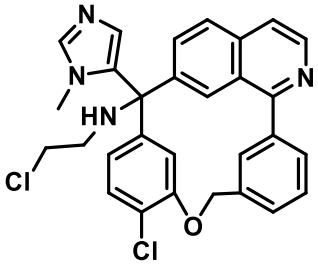
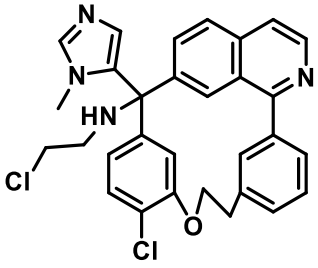
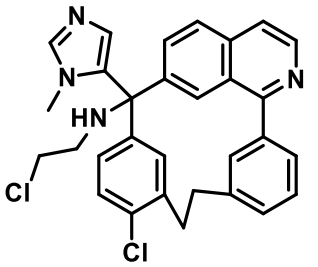
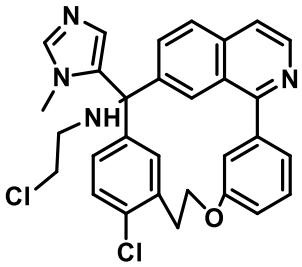
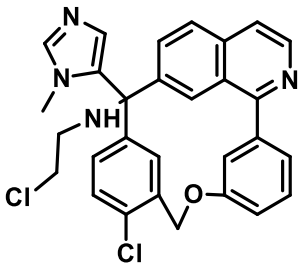
098		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
099		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona
100		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-((2-fluoroetil)amino)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona
101		4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona
102		4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona

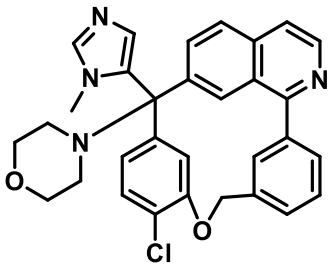
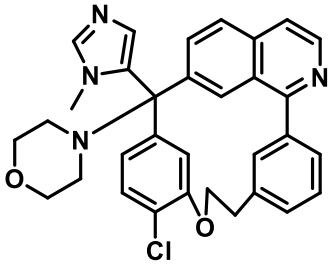
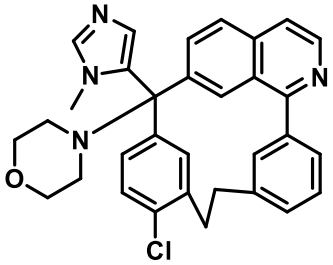
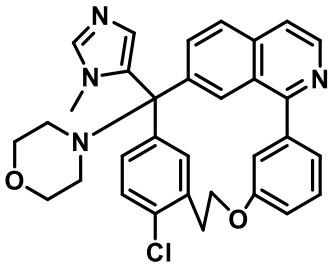
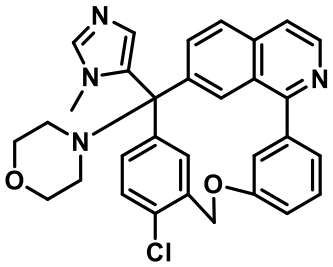
103		4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-2^2-ona
104		4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenocicloheptafan-2^2-ona
105		4^4-cloro-3-((2-cloroetil)amino)-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenociclohexafan-2^2-ona
106		4^4-cloro-21-ciclopropil-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina -1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona
107		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafano-2^2-ona

108		4^4-cloro-21-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-2(4,6)-quinolina-1,4 (1,3)-dibencenaciclohexafano-2^2-ona
109		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafano-2^2-ona
110		4^4-cloro-2^1-ciclopropil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-2^1,2^2-dihidro-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano
111		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-amina
112		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafano-3-ol

113		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol
114.		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-ol
115		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(4,6)-quinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol
116		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-amina
117		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-ol
118		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol

119		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-3-ol
120		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafan-3-ol
121		4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-amina
122		4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-3-amina
123		4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano- 3-amina
124		4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohepta fano-3-amina

125		4^4-cloro-N-(2-fluoroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-amina
126		4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-amina
127		4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafano-3-amina
128		4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano- 3-amina
129		4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenacicloheptafano-3-amina
130		4^4-cloro-N-(2-cloroetil)-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-amina

131		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano
132		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-5-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano
133		4-(4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano-3-il)morfolina
134		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-7-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano
135		4^4-cloro-3-(1-metil-*1H*-imidazol-5-il)-3-morfolino-6-oxa-2(1,7)-isoquinolina-1,4(1,3)-dibencenaciclohexafano

Los compuestos de ejemplo adecuados incluyen además los enantiómeros (S) o (R) de cada uno de los compuestos 92-135, que pueden prepararse mediante separación quiral de una mezcla racémica.

6.2 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

EJEMPLO BIOLÓGICO 1: Potencia *in vitro* (CI_{50})

Materiales

La línea celular $T_{24/83}$ se adquirió de la Colección Europea de Cultivos Celulares Autenticados (Salisbury, Reino Unido). La farnesil transferasa humana recombinante (FTasa) y la geranilgeranil transferasa tipo 1 (GGTasa) se obtuvieron de Crelux (Martinsried, Alemania). El péptido GCVLS marcado con dansilo se adquirió de Bachem (Torrance, CA), y el péptido GCVLL marcado con dansilo se adquirió de Bio Synthesis (Lewisville, TX). El pirofosfato de farnesilo (FPP, por sus siglas en inglés) y el pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP, por sus siglas en inglés) se adquirieron de Cayman (Ann Arbor, MI).

Ensayo de fluorescencia

La actividad bioquímica específica de los compuestos descritos en la presente memoria como inhibidores de FTasa se determinó midiendo la capacidad de los compuestos de bloquear la farnesilación mediante FTasa recombinante de sustratos de prueba fluorescentes (es decir, marcados con dansilo) derivados de la caja CAAX de proteínas farnesiladas, como la péptido GCVLS.

La geranilgeranil transferasa (GGTasa) es una enzima estrechamente relacionada con la farnesil transferasa (FTasa). Las dos enzimas comparten una cadena reguladora común pero tienen dominios enzimáticos individuales distintos. La GGTasa cataliza la adición de una cadena lateral prenilada alternativa a algunas de las mismas proteínas que también pueden estar farnesiladas. Por lo tanto, la actividad inhibitoria selectiva contra la FTasa en relación con la GGTasa es una característica fundamental para los inhibidores de la FTasa.

El valor de CI_{50} de los compuestos descritos en la presente memoria como inhibidores de Ftasa y/o la GGTasa se determinó midiendo la concentración (proporcionada en nM) necesaria para lograr la inhibición de la actividad enzimática en un 50 % (CI_{50}). Cuanto menor sea el valor de CI_{50}, más potente será el inhibidor. Los compuestos que tienen un valor de CI_{50} bajo frente a la FTasa, por ejemplo, una CI_{50} (FTasa) < 100 nM, como una CI_{50} (FTasa) < 10 nM, son los preferidos. Los compuestos que tienen un valor de CI_{50} bajo frente a la FTasa y un valor de CI_{50} alto frente a la GGTasa, por ejemplo, una CI_{50} (FTasa) < 100 nM, como una CI_{50} (FTasa) < 10 nM y una CI_{50} (GGTasa) >100 nM, son inhibidores potentes y selectivos de la FTasa, y son particularmente preferidos.

Las actividades de inhibición de los compuestos descritos en la presente memoria frente a Ftasa y GGTasa se midieron en los respectivos ensayos de fluorescencia de

la siguiente manera:

Para el ensayo de FTasa, se mezclaron FTasa humana recombinante (2,5 nM), péptido GCVLS marcado con dansilo (85 nM), FPP (30 nM) e inhibidor en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, cloruro de cinc 10 µM, CHAPS al 0,08 %, ditiotreitol 5 mM) y se incubó en un volumen total de 20 µL a 30 ˚C durante 50 minutos.

Para el ensayo de GGTasa, la GGTasa (25 nM), péptido GCVLL marcado con dansilo (10 µM), GGPP (10 µM) e inhibidor se mezclaron en amortiguador de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, cloruro de cinc 10 µM, CHAPS al 0,08 %, ditiotreitol 5 mM) y se incubaron en un volumen total de 20 µL a 30 ˚C durante 120 minutos.

Tanto para el ensayo de FTasa como para el ensayo de GGTasa, se detectó la intensidad de la fluorescencia (excitación a 340 nm y emisión a 486 nm) usando EnVision (PerkinElmer; Waltham, MA), las determinaciones de CI_{50} se realizaron usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal con el software Xlfit (IDBS, Inc.; Boston, MA) y tipifarnib como control positivo. Todas las placas de ensayo para cada ensayo pasaron los criterios de control de calidad (S/B, factor Z).

Ensayo de proliferación celular

El HRAS oncogénico mutante se identificó originalmente en una línea celular de carcinoma de vejiga humana llamada T24. La T24/83 es una sublínea de T24 establecida más recientemente que tiene características de crecimiento más favorables para ensayos in vitro. De este modo, la T24/83 es una línea celular mutante que depende de HRAS bien caracterizada que es un modelo ideal para cuantificar la actividad antitumoral que depende de HRAS de los inhibidores de farnesiltransferasa. Las células $T_{24/83}$ se inocularon en placas de 384 pozos a 100 células/pocillo, y se cultivaron en presencia de inhibidor, DMSO al 0,7 % como control negativo, o tipifarnib 100 µM como control positivo, a 37 ˚C durante 4 días. La viabilidad celular se evaluó utilizando el kit CellTiter-Glo (CTG) (Promega; Madison, WI). La luminiscencia se registró utilizando un lector de microplacas EnVision (PerkinElmer; Waltham, MA). En este ensayo, se utilizó tipifarnib como control positivo. Todas las placas de ensayo pasaron los criterios de control de calidad (S/B, factor Z).

Resultados

Tabla 1. Datos de potencia *in vitro* (CI_{50}) para los compuestos probados

Compuesto n.º	**FTasa (nM)**	**GGTasa (nM)**	**$T_{24/83}$ (nM)**
1	B	nt	nt
2	B	nt	B
(S)-3	A	C	A
(S)-4	A	C	A
(R)-4	C	nt	nt
5	A	nt	nt
(R)-6	A	C	A
(S)-6	C	nt	nt
(R)-7	A	C	A
(S)-7	C	nt	nt
(R)-8	A	C	A
(S)-8	C	nt	nt
(R)-9	A	B	A
(S)-9	C	nt	nt
10	C	nt	nt
11	A	nt	C
12	C	nt	nt
13	B	nt	B
(S)-14	A	C	B
(R)-14	C	nt	nt
(S)-15	A	C	B
(R)-15	C	nt	nt
16	B	nt	nt
17	A	nt	nt
(S)-18	A	C	A
(R)-18	C	nt	nt
(S)-19	A	nt	A

Compuesto n.º	**FTasa (nM)**	**GGTasa (nM)**	**$T_{24/83}$ (nM)**
(R)-19	C	nt	nt
(S)-20	A	C	A
(R)-20	C	nt	nt
(S)-21	A	B	A
(R)-21	C	nt	nt
22	B	nt	B
23	A	nt	A
24	C	nt	C
25	A	nt	B
(S)-25	A	nt	B
(R)-25	C	nt	nt
26	B	nt	B
(S)-27	A	C	A
(R)-27	C	nt	nt
28	A	nt	A
(S)-28	A	nt	A
(R)-28	C	nt	nt
(S)-29	A	nt	B
(R)-29	C	nt	nt
(S)-30	A	nt	B
(R)-30	C	nt	nt
31	B	nt	nt
32	B	nt	nt
33	B	nt	nt
(S)-34	A	C	B
(R)-34	C	nt	nt
(S)-35	A	nt	B

Compuesto n.º	**FTasa (nM)**	**GGTasa (nM)**	**$T_{24/83}$ (nM)**
(R)-35	C	nt	nt
(S)-36	A	nt	A
(R)-36	C	nt	nt
(S)-37	A	C	A
(R)-37	C	nt	nt
38	A	nt	nt
(S)-39	A	nt	A
(R)-39	C	nt	nt
40	C	nt	B
41	B	nt	B
42	A	nt	A
43	B	nt	nt
44	A	nt	B
45	A	nt	A
(S)-46	A	C	A
(R)-46	C	nt	nt
(S)-47	A	C	A
(R)-47	C	nt	nt
(S)-48	A	C	A
(R)-48	B	nt	nt
49	C	nt	nt
50	A	nt	nt
(S)-51	A	C	B
(R)-51	C	nt	nt
52	B	nt	nt
53	A	nt	nt
54	A	nt	nt

Compuesto n.º	**FTasa (nM)**	**GGTasa (nM)**	**$T_{24/83}$ (nM)**
(S)-55	A	C	A
(R)-55	C	nt	nt
(S)-56	A	C	A
(R)-56	C	nt	nt
(S)-57	A	C	A
(R)-57	C	nt	nt
(S)-58	A	C	A
(R)-58	B	nt	nt
59	C	nt	nt
60	B	nt	C
61	A	nt	B
62	A	nt	C
63	B	nt	nt
64	C	nt	nt
65	A	nt	B
(S)-66	A	nt	nt
(R)-66	A	nt	nt
67	B	nt	nt
68	B	nt	nt
(S)-69	A	nt	C
(S)-70	A	nt	nt
(R)-70	B	nt	nt
71	C	nt	nt
72	A	nt	B
73	B	nt	B
74	B	nt	nt
75	C	nt	nt

Compuesto n.º	**FTasa (nM)**	**GGTasa (nM)**	**$T_{24/83}$ (nM)**
(R)-76	B	nt	nt
(S)-76	B	nt	nt
(R)-77	B	nt	nt
(S)-77	B	nt	nt
(R)-078	B	nt	nt
(S)-078	A	nt	nt
(R)-079	B	nt	nt
(S)-079	C	nt	nt
(R)-080	B	nt	nt
(S)-080	B	nt	nt
82	A	nt	nt
83	A	nt	nt
84	B	nt	nt
85	B	nt	nt
(R)-86	C	nt	nt
(S)-86	A	nt	nt
87	C	nt	nt
88	A	nt	nt
(R)-89	B	nt	nt
(S)-89	A	nt	nt
(S)-90	B	nt	nt
(R)-90	B	nt	nt
(S)-91	C	nt	nt
(R)-91	A	nt	nt
Tipifarnib	A	C	A

Nota: nt = no probado. Para la potencia de FTasa, A (CI_{50} ≤ 10 nM), B (CI_{50} 10 – 100 nM), C (CI_{50} > 100 nM); para la potencia de GGTasa, A (CI_{50} ≤ 100 nM), B (CI_{50} 100 – 1000 nM), C (CI_{50} > 1000 nM); para la potencia de $T_{24/83}$, A (CI_{50} ≤ 50 nM), B (CI_{50} 50

- 500nM), C (CI_{50} > 500 nM).

EJEMPLO BIOLÓGICO 2: Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos

La estabilidad metabólica de los compuestos descritos en la presente memoria se determinó midiendo la semivida ($T_{1/2}$) de los compuestos en presencia de microsomas de hígado de ratón (MLM, por sus siglas en inglés) o microsomas de hígado humano (HLM, por sus siglas en inglés). Un valor de $T_{1/2}$ más largo indica que el compuesto es más estable frente a la degradación metabólica.

Preparación de la solución intermedia de control y compuesto de prueba:

Solución intermedia: Se diluyeron 5 µl de compuesto y solución madre de control (10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO)) con 495 µl de acetonitrilo (ACN) (concentración de solución intermedia: 100 µM, ACN al 99 %).

Solución intermedia: Se diluyeron 50 µl de compuesto y solución intermedia de control (100 µM) con 450 µl de tampón de fosfato de potasio 100 mM (concentración de la solución intermedia: 10 µM, ACN al 9,9 %).

Controles utilizados en este ensayo: testosterona, diclofenaco y propafenona.

Preparación del cofactor NADPH:

Materiales: polvo de NADPH: forma reducida de fosfato de dinucleótido de β-nicotinamida y adenina, sal tetrasódica; NADPH·4Na (Proveedor: Chem-Impex International, Cat. n.º 00616).

Procedimiento de preparación: Se pesó la cantidad adecuada de polvo de NADPH y se diluyó en una solución de $MgCl_2$ 10 mM (concentración de la solución intermedia: 10 unidad/ml; concentración final en el sistema de reacción: 1 unidad/ml).

Preparación de microsomas hepáticos:

Las concentraciones adecuadas de soluciones intermedias de microsomas se prepararon en tampón de fosfato de potasio 100 mM.

Tabla 2. Materiales para estudios de microsomas hepáticos

Especie	**Proveedor**	**Abreviaturas**
Humano	Corning	HLM
Ratón CD-1	Xenotech	MLM

Preparación de la solución final:

Se usó acetonitrilo (CAN) frío (4 °C) que contiene tolbutamida 200 ng/ml y labetalol

200 ng/ml como patrón interno (IS, por sus siglas en inglés) como solución final.

Procedimiento del ensayo:

Uso de una estación de trabajo de automatización Apricot, 10 µl/pocillo de la solución intermedia del compuesto se añadieron a todas las placas de reacción de 96 pocillos excepto al blanco (T0, T5, T10, T20, T30, T60 y NCF60).

Se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 80 µl/pocillo de solución de microsomas a todas las placas de reacción (en blanco, T0, T5, T10, T20, T30, T60 y NCF60).

Todas las placas de reacción que contenían mezclas de compuesto y microsomas se preincubaron a 37 ˚C durante 10 minutos.

Se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 10 µl/pocillo de tampón de fosfato de potasio 100 mM a la placa de reacción NCF60.

La placa de reacción NCF60 se incubó a 37 ˚C durante 60 minutos.

Después de la preincubación, se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 10 µl/pocillo del sistema de regeneración de NADPH a cada placa de reacción excepto NCF60 (en blanco, T0, T5, T10, T20, T30 y T60) para iniciar la reacción. Concentración final de cada componente en medio de incubación: Microsoma (0,5 mg proteína/ml); compuesto de prueba (1 µM); compuesto de control (1 µM); acetonitrilo (0,99 %); DMSO (0,01 %).

Las placas de reacción se incubaron a 37 ˚C durante 0 minutos (T0, se agregó la solución final antes de las soluciones de microsomas y NADPH), 5 minutos (T5), 10 minutos (T10), 20 minutos (T20), 30 minutos (T30), 60 minutos (T60).

Se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 300 µl/pocillo de solución final a cada placa de reacción en su momento final apropiado para terminar la reacción.

Cada placa se selló y se agitó durante 10 minutos.

Después de agitar, cada placa se centrifugó a 4000 rpm y 4 ˚C durante 20 minutos.

Durante la centrifugación, se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 300 µl/pocillo de agua de grado HPLC a ocho nuevas placas de 96 pocillos.

Después de la centrifugación, se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para transferir 100 µl de sobrenadante de cada placa de reacción a su correspondiente placa de bioanálisis.

Cada placa de bioanálisis se selló y agitó durante 10 minutos antes del análisis LC-

MS/MS.

Análisis de los datos

Se utilizó la ecuación de la cinética de primer orden para calcular $T_{1/2}$ y $CL_{int(mic)}$ (µl/min/mg)

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Cuando $C_t = \frac{1}{2} C_0$,

$$T_{1/2} = \frac{Ln2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e}$$

$$CL_{int(mic)} = \frac{0,693}{\text{In vitro } T_{1/2}} \cdot \frac{1}{\text{mg / mL microsomal}} \cdot \frac{}{\text{proteína en el sistema de reacción}}$$

$$CL_{int\,(hígado)} = CL_{int\,(mic)} \cdot \frac{\text{mg microsomas}}{\text{g hígado}} \cdot \frac{\text{g hígado}}{\text{kg peso corporal}}$$

Resultados:

Tabla 3. $T_{1/2}$ en microsomas hepáticos para compuestos seleccionados

Compuesto n.º	**$T_{1/2}$ en HLM (min)**	**$T_{1/2}$ en MLM (min)**
(S)-3	C	B
(S)-4	C	C
(R)-6	C	B
(R)-7	C	B
(R)-8	C	B
(S)-14	B	C
(S)-15	B	C
(S)-18	B	B
(S)-20	A	A
(S)-25	C	C
(S)-27	C	C
(S)-28	C	C
(S)-29	C	C
(S)-30	C	C
(S)-34	C	B

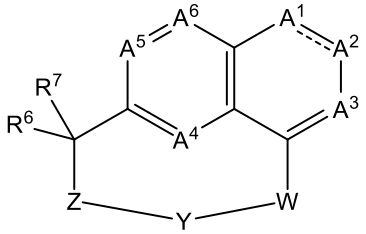
Compuesto n.º	$T_{1/2}$ en HLM (min)	$T_{1/2}$ en MLM (min)
(S)-35	C	C
(S)-36	C	B
(S)-37	C	C
(S)-39	A	A
45	A	A
(S)-46	A	B
(S)-47	A	B
(S)-51	A	A
(S)-56	A	A
(S)-58	A	A
65	C	B
Tipifarnib	C	C

Note: Para $T_{1/2}$ en HLM (min), A ($T_{1/2}$ > 100 min), B ($T_{1/2}$ 30 – 100 min)), C ($T_{1/2}$ < 30 min); para $T_{1/2}$ en MLM (min), A ($T_{1/2}$ > 15 min), B ($T_{1/2}$ 5 – 15 min)), C ($T_{1/2}$ < 5 min).

6.3 MODALIDADES DE EJEMPLO

Una o más de una (incluidas, por ejemplo, todas) de las siguientes modalidades de ejemplo pueden comprender cada una de las otras modalidades o partes de estas.

A1. En una modalidad, un compuesto con la fórmula (I):



Fórmula (I)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de esta, en donde:

la línea discontinua indica un enlace simple o un enlace doble entre A^1 y A^2;

A^1 es independientemente N, NR^{1a}, CR^{1b}, o –C(=O)–;

A^2 es independientemente N, NR^{2a}, CR^{2b}, o –C(=O)–;

A^3 es independientemente CR^3 o N;

A^4 es CR^8 o N;

A^5 y A^6 son cada uno independientemente CR^8 o N, o A^5 y A^6 juntos son O, NR^9, o S;

W es un arilo de C_{6-12} o un heteroarilo de 5-12 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes R^4;

Y es un enlace o un enlazador que tiene una longitud de hasta 6 átomos;

Z es un arilo de C_{6-12} o un heteroarilo de 5-12 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes R^5;

R^{1a} y R^{2a} son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{1b}, R^{2b}, R^3, R^5 y R^8, en cada aparición, son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$

R^4, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, $–NR^{14}R^{15}$, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^7 es un heteroarilo de 5 a 12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$,

$-NR^{10}C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-S(O)_pR^9$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ y $-NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^9 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{12}$, $-NR^{10}C(O)OR^{12}$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ y $-NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, donde cada alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{10} y el R^{11} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^{13}$, $-NR^{14}C(O)OR^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_pR^{13}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ y $-NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$;

R^{12}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-}

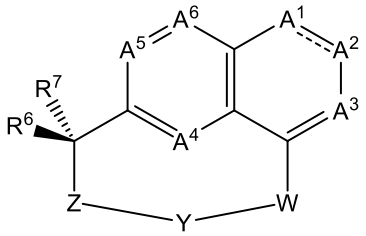
$_{6}$, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{12} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–OC(O)R^{13}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{13}$, $–NR^{10}C(O)OR^{13}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{13}$, $–S(O)_pR^{13}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$; y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{13}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alquinilo de C_{2-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, heteroalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

R^{14} y R^{15}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alquinilo de C_{2-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, heteroalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o alcoxi de C_{1-6}, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones; y

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2.

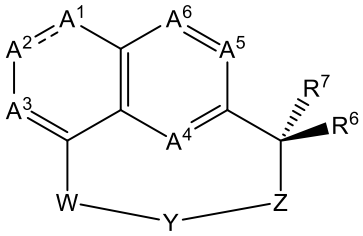
A2. El compuesto de la modalidad A1, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A3. El compuesto de la modalidad A1, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A4. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A3, en donde A^1 es N o NR^{1a}.

A5. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A4, en donde A^2 es CR^{2b} o –C(=O)–.

A6. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A5, en donde:

el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace simple;

A^1 es NR^{1a}; y

A^2 es –C(=O)–.

A7. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A5, en donde:

el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace doble;

A^1 es N; y

A^2 es CR^{2b}.

A8. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A3, en donde A^1 es CR^{1b} o –C(=O)–.

A9. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A3 o la modalidad A8, en donde A^2 es N o NR^{2a}..

A10. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A3, A8 o A9, en donde:

el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace doble;

A^1 es CR^{1b}; y

A^2 es N.

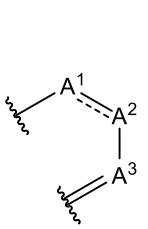
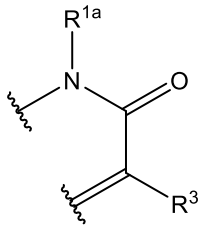
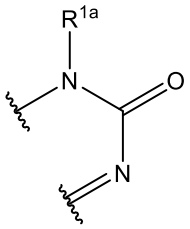
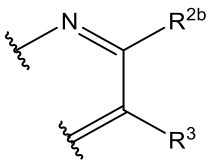
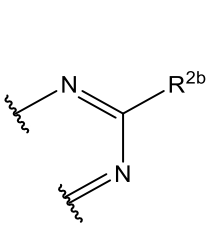
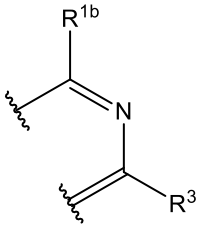
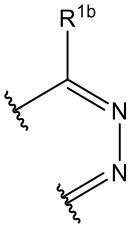
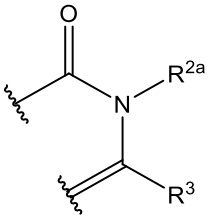
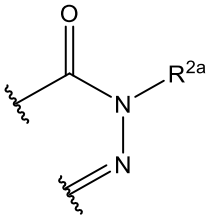
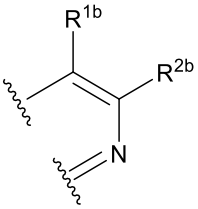
A11. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A3, A8 o A9, en donde:

el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace simple;

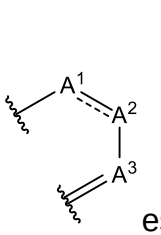
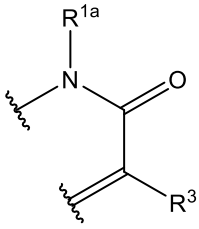
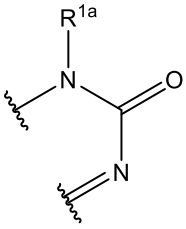
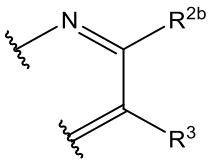
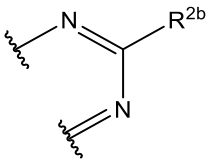
A^1 es –C(=O)–; y

A^2 es NR^{2a}.

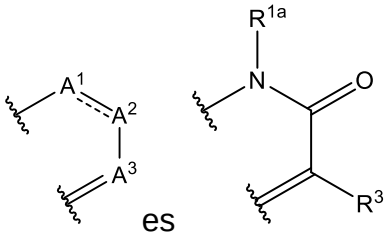
A12. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A11, en donde:

es (a)   ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; o (b)  .

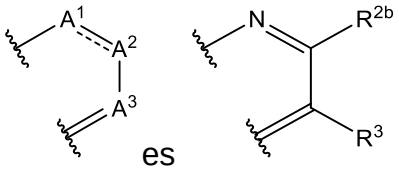
A13. El compuesto de la modalidad A12, en donde:

es   ,  ,  , o  .

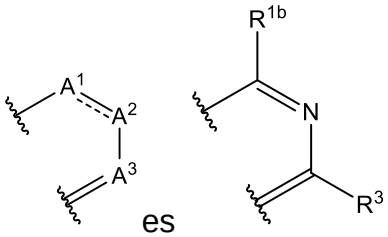
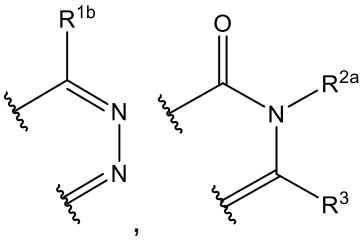
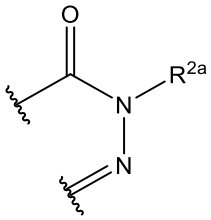
A14. El compuesto de la modalidad A12 o la modalidad A13, en donde:

es  .

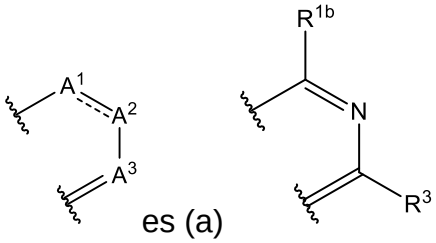
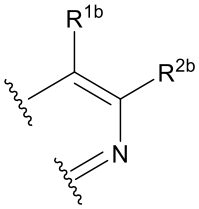
A15. El compuesto de la modalidad A12 o la modalidad A13, en donde:

es  .

A16. El compuesto de la modalidad A12, en donde:

es  ,  , o  .

A17. El compuesto de la modalidad A12 o la modalidad A16, en donde:

es (a)  ; o (b)  .

A18. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A17, en donde Y y el sistema de anillos fusionados que contiene A^1, A^2 y A^3 están unidos a W en una relación 1,2.

A19. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A17, en donde Y y el sistema de anillos fusionados que contiene A^1, A^2 y A^3 están unidos a W en una relación 1,3.

A20. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A19, en donde W es arilo de C_{6-12}.

A21. El compuesto de la modalidad A20, en donde W es fenilo.

A22. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A19, en donde W es heteroarilo de 5-12 eslabones.

A23. El compuesto de la modalidad A22, en donde W es piridilo.

A24. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A23, en donde W está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^4.

A25. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A23, en donde W está sustituido con uno sustituyente R^4.

A26. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A25, en donde el grupo -(C(R^6)(R^7)(sistema de anillos fusionados que contiene A^4, A^5 y A^6)) e Y están unidos a Z en una relación 1,2.

A27. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A25, en donde el grupo -(C(R^6)(R^7)(sistema de anillos fusionados que contiene A^4, A^5 y A^6)) e Y están unidos a Z en una relación 1,3.

A28. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A27, en donde Z es arilo

de C_{6-12}.

A29. El compuesto de la modalidad A28, en donde Z es fenilo.

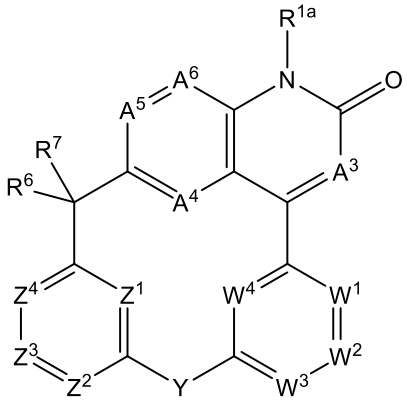
A30. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A27, en donde Z es heteroarilo de 5-12 eslabones.

A31. El compuesto de la modalidad A30, en donde Z es piridilo.

A32. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A31, en donde Z está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^5.

A33. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A32, en donde Z está sustituido con un sustituyente R^5.

A34. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A33, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde:

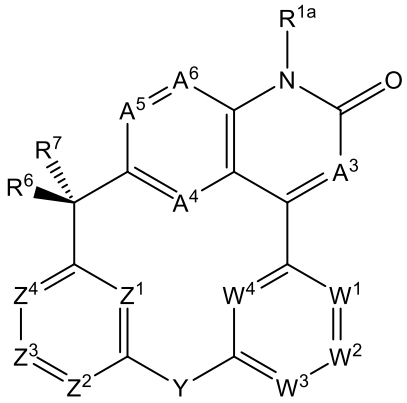
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

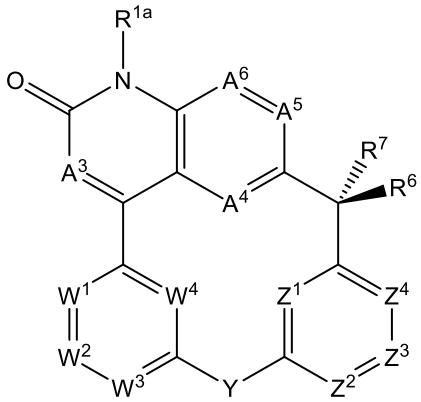
A35. El compuesto de la modalidad A34, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

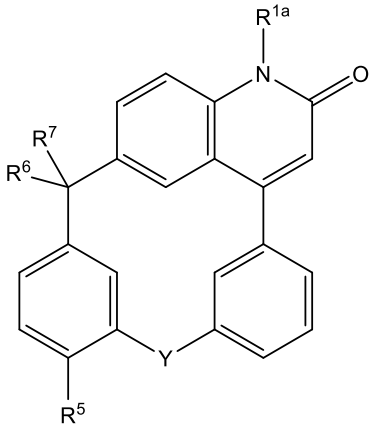
A36. El compuesto de la modalidad A34, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIb):



Fórmula (IIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

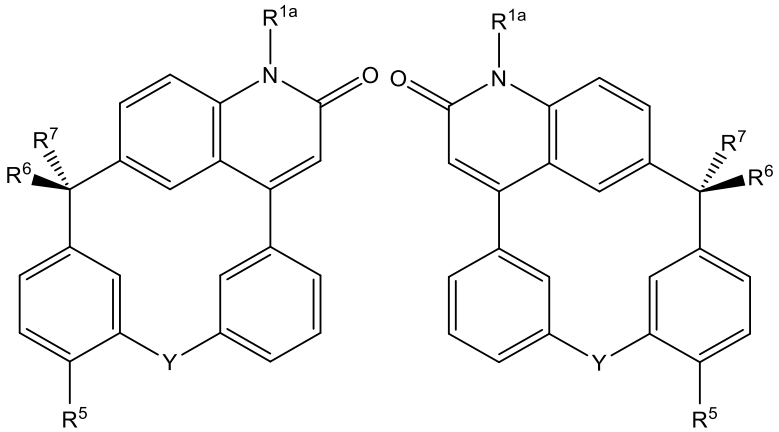
A37. El compuesto de la modalidad A34, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1):



Fórmula (II-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

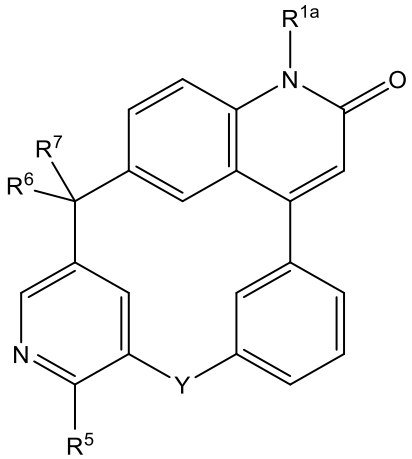
A38. El compuesto de la modalidad A37, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIa-1) o la fórmula (IIb-1):



Fórmula (IIa-1) Fórmula (IIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

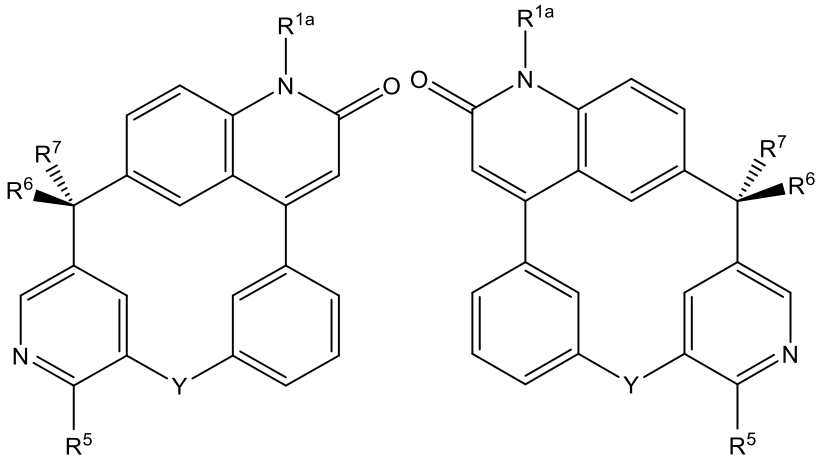
A39. El compuesto de la modalidad A34, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-2):



Fórmula (II-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

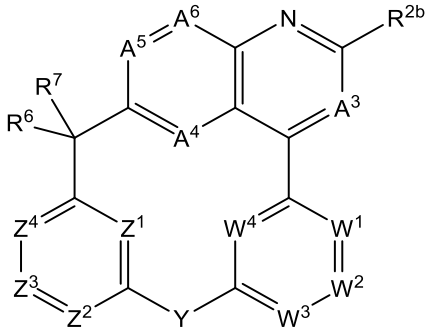
A40. El compuesto de la modalidad A39, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIa-2) o la fórmula (IIb-2):



Fórmula (IIa-2) Fórmula (IIb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A41. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A33, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (III):



Fórmula (III)

en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S;

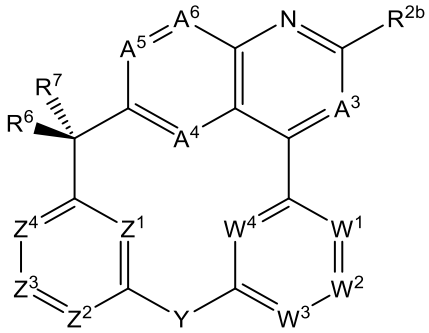
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones

del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

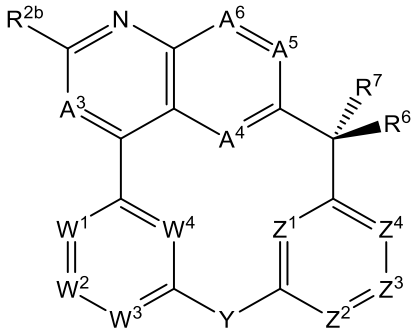
A42. El compuesto de la modalidad A41, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIIa):



Fórmula (IIIa)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

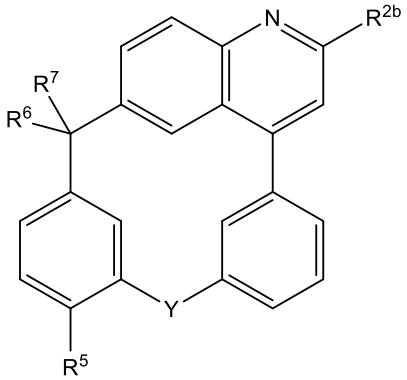
A43. El compuesto de la modalidad A41, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIIb):



Fórmula (IIIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

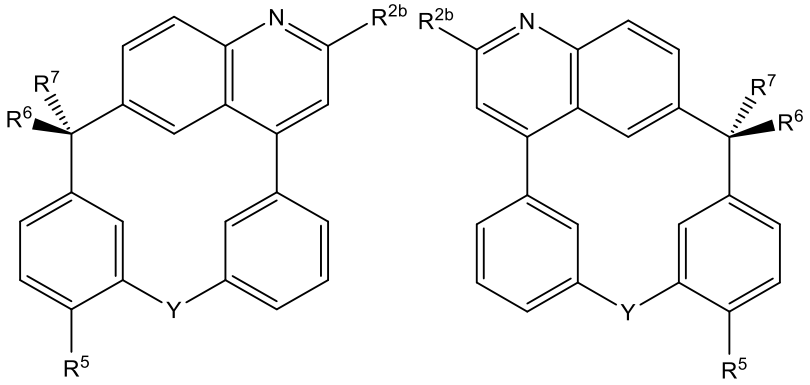
A44. El compuesto de la modalidad A41, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1):



Fórmula (III-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

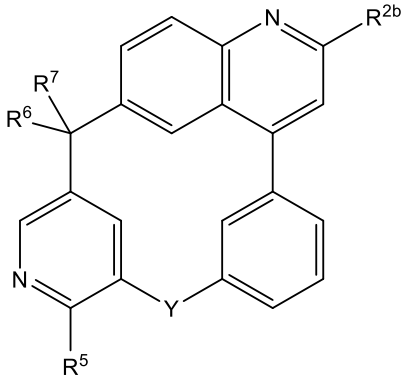
A45. El compuesto de la modalidad A44, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIIa-1) o la fórmula (IIIb-1):



Fórmula (IIIa-1) Fórmula (IIIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

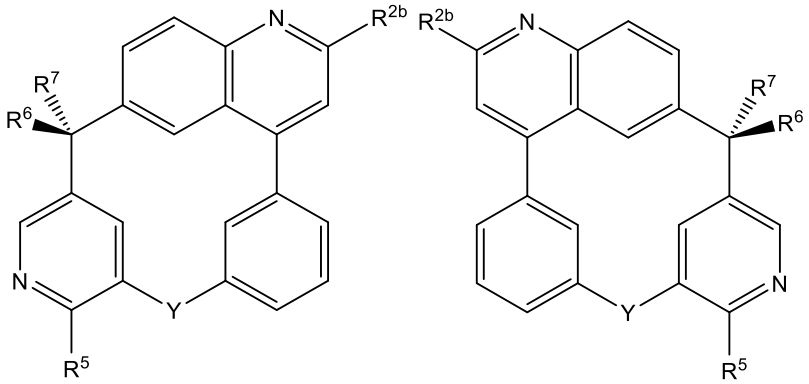
A46. El compuesto de la modalidad A41, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-2):



Fórmula (III-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

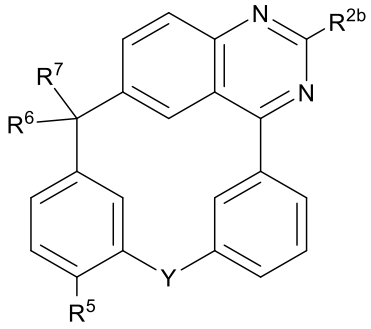
A47. El compuesto de la modalidad A46, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIIa-2) o la fórmula (IIIb-2):



Fórmula (IIIa-2) Fórmula (IIIb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

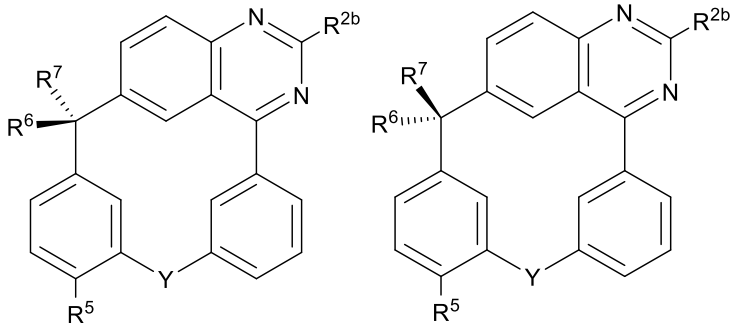
A47-1. El compuesto de la modalidad A41, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-3):



Fórmula (III-3)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

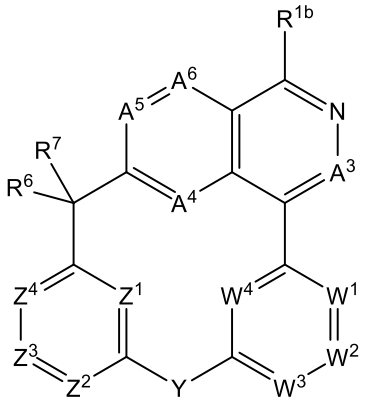
A47-2. El compuesto de la modalidad A47-1, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIIa-3) o la fórmula (IIIb-3):



Fórmula (IIIa-3) Fórmula (IIIb-3)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A48. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A33, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV):



Fórmula (IV)

en donde:

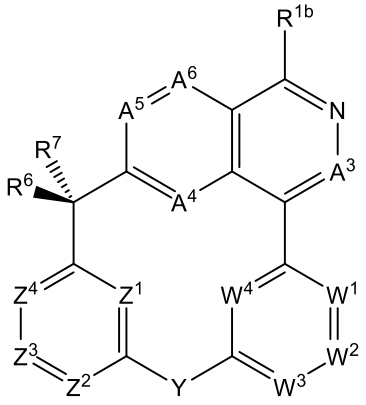
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 juntos es O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

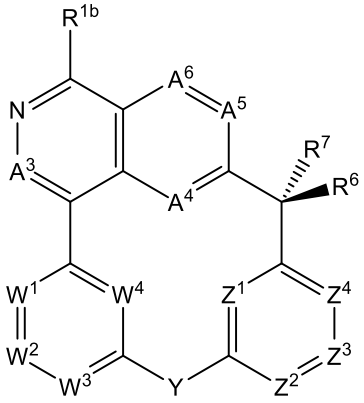
A49. El compuesto de la modalidad A48, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IVa):



Fórmula (IVa)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

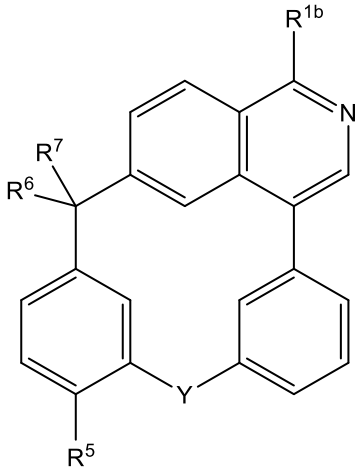
A50. El compuesto de la modalidad A48, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IVb):



Fórmula (IVb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

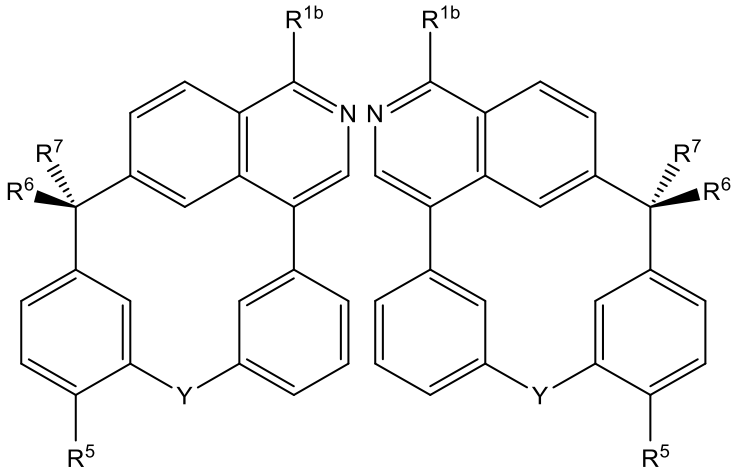
A51. El compuesto de la modalidad A48, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1):



Fórmula (IV-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

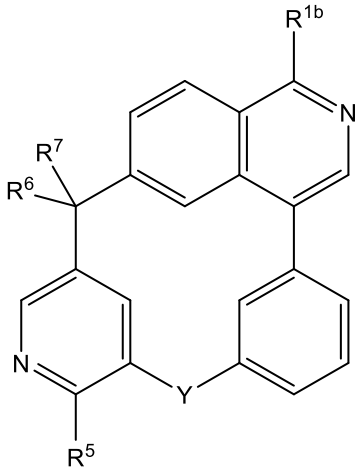
A52. El compuesto de la modalidad A51, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IVa-1) o la fórmula (IVb-1):



Fórmula (IVa-1) Fórmula (IVb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

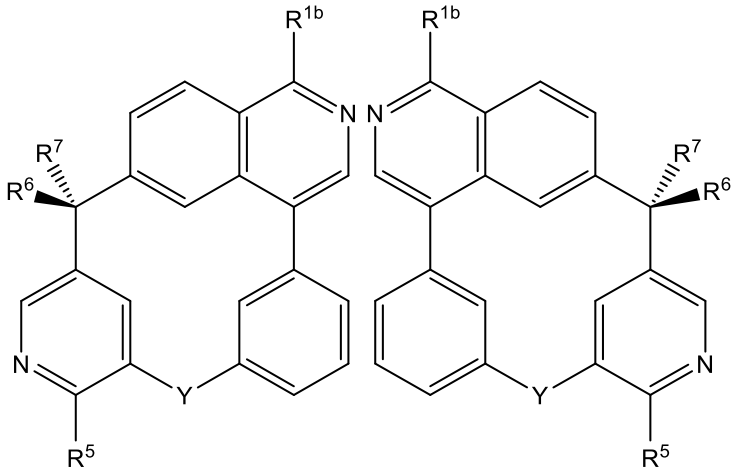
A53. El compuesto de la modalidad A48, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-2):



Fórmula (IV-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

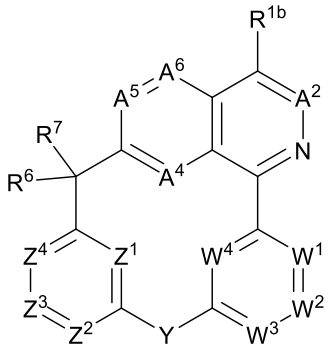
A54. El compuesto de la modalidad A53, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IVa-2) o la fórmula (IVb-2):



Fórmula (IVa-2) Fórmula (IVb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A54-1. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A33, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (V):



Fórmula (V)

en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados junto son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos son O, NR^{4A}, o S;

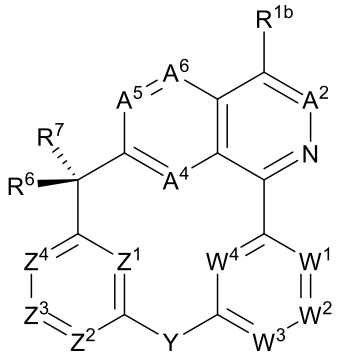
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroarilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6},

heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

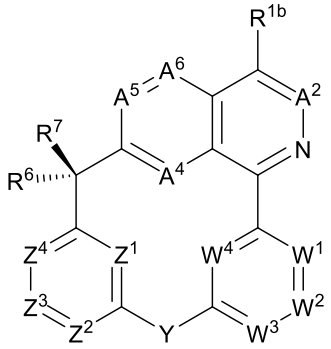
A54-2. El compuesto de la modalidad A54-1, en donde el compuesto con la fórmula (V) es un compuesto con la fórmula (Va):



Fórmula (Va)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

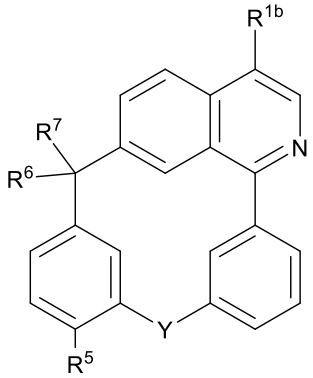
A54-3. El compuesto de la modalidad A54-1, en donde el compuesto con la fórmula (V) es un compuesto con la fórmula (Vb):



Fórmula (Vb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

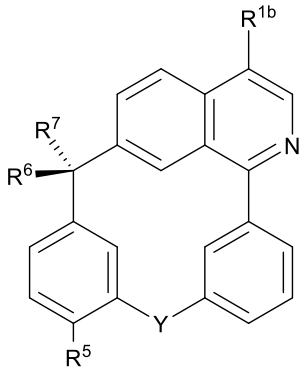
A54-4. El compuesto de la modalidad A54-1, en donde el compuesto con la fórmula (V) es un compuesto con la fórmula (V-1):



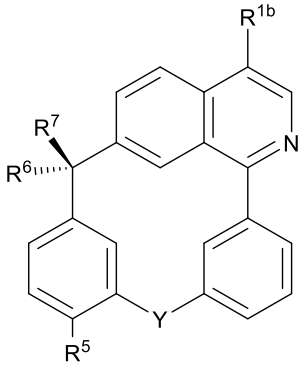
Fórmula (V-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A54-5. El compuesto de la modalidad A54-4, en donde el compuesto con la fórmula (V-1) es un compuesto con la fórmula (Va-1) o la fórmula (Vb-1):



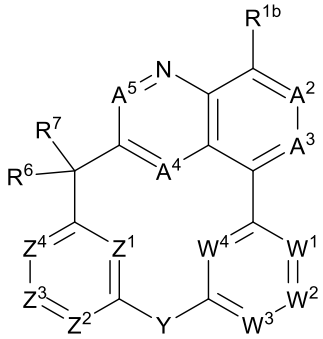
Fórmula (Va-1)



Fórmula (Vb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A54-6. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A33, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (VI):



Fórmula (VI)

en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados junto son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos son O, NR^{4A}, o S;

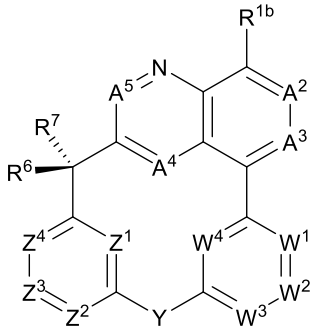
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6},

haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroarilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

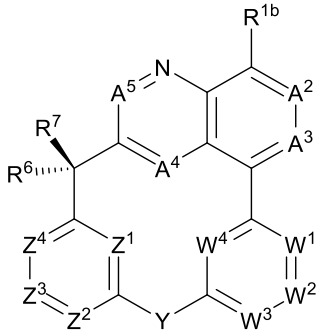
A54-7. El compuesto de la modalidad A54-6, en donde el compuesto con la fórmula (VI) es un compuesto con la fórmula (VIa):



Fórmula (VIa)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

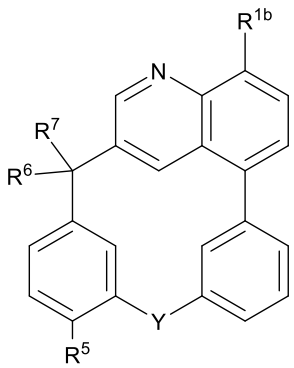
A54-8. El compuesto de la modalidad A54-6, en donde el compuesto con la fórmula (VI) es un compuesto con la fórmula (VIb):



Fórmula (VIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

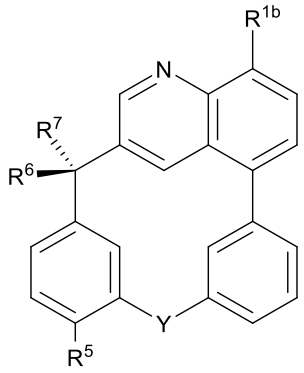
A54-9. El compuesto de la modalidad A54-6, en donde el compuesto con la fórmula (VI) es un compuesto con la fórmula (VI-1):



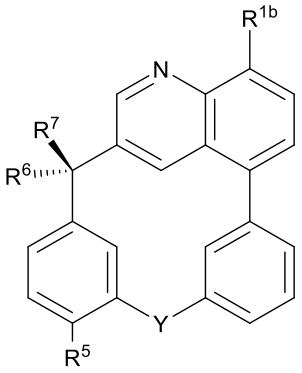
Fórmula (VI-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A54-10. El compuesto de la modalidad A54-9, en donde el compuesto con la fórmula (VI-1) es un compuesto con la fórmula (VIa-1) o la fórmula (VIb-1):



Fórmula (VIa-1)



Fórmula (VIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

A55. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A54-10, en donde R^{1a} es independientemente R^{9}.

A56. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A55, en donde:

R^{1a} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}, en donde el alquilo de C_{1-6} o el cicloalquilo de C_{3-6} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A57. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A56, en donde R^{1a} es hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, o cicloalquilo de C_{3-4}, en donde el alquilo de C_{1-3}, o cicloalquilo de C_{3-4} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A58. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A57, en donde R^{1a} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, isopropilo, 2,3-dihidroxipropilo o

ciclopropilo.

A59. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A58, en donde R^{1a} es $–CH_3$, $–CD_3$, o ciclopropilo.

A60. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A59, en donde R^{1a} es $–CH_3$ o $–CD_3$.

A61. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A59, en donde R^{1a} es ciclopropilo.

A62. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A61, en donde R^{2b} es R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A63. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A62, en donde R^{2b} es R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$.

A64. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A63, en donde:

R^{2b} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxi, alcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi de C_{3-6}, halo, CN, $–C(O)\ NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

en donde R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones; o

opcionalmente en donde R^{10} es H y R^{11} es haloalquilo de C_{1-3}, tal como cloroetilo o fluoroetilo.

A65. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A64, en donde R^{2b} es (a) hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, cicloalquilo de C_{3-4}, alcoxi de C_{1-3}, cicloalcoxi de C_{3-4}, cicloalcoxi de C_{3-4} heterocicloalcoxi, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

en donde R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, heterocicloalquilo de 3-4 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4-6 eslabones; o

opcionalmente en donde R^{10} es H y R^{11} es haloalquilo de C_{1-3}, tal como cloroetilo o fluoroetilo.

A66. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A65, en donde R^{2b} es (a) hidrógeno, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, isopropilo, ciclopropilo, $-OCH_3$, $–OCD_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, ciclopropoxi, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $-C(O)NH_2$; o R^{2b} es (b) $-NH_2$.

A67. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A61, en donde R^{2b} es un grupo funcional electroatrayente.

A68. El compuesto de la modalidad A67, en donde R^{2b} es halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A69. El compuesto de la modalidad A67 o la modalidad A68, en donde R^{2b} es cloro, CN, $–C(O)H$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)OH$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(H)CH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2N(H)CH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$.

A70. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A69, en donde A^3 es CR^3.

A71. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A70, en donde R^3 es independientemente R^9, $–OR^9$, halo o CN.

A72. El compuesto de la modalidad A71, en donde R^3 es hidrógeno.

A72-1. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A69, en donde A^3 es N.

A73. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A72-1, en donde A^4 es CR^8.

A74. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A72-1, en donde A^4 es N.

A75. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A74, en donde A^5 es CR^8.

A76. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A74, en donde A^5 es N.

A77. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A76, en donde A^6 es CR^8.

A78. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A76, en donde A^6 es N.

A79. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A72-1, en donde A^4 es N, y no más de uno de A^5 y A^6 es N.

A80. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A72-1, en donde A^5 es N, y no más de uno de A^4 y A^6 es N.

A81. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A72-1, en donde A^6 es N, y no más de uno de A^4 y A^5 es N.

A82. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A72-1, en donde A^4, A^5 y A^6 son cada uno independientemente CR^8.

A83. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A82, en donde R^8 es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, o CN.

A84. El compuesto de la modalidad A83, en donde R^8 es hidrógeno.

A85. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A84, en donde Y es un

enlace.

A86. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A84, en donde Y es un enlazador que tiene una longitud de hasta 5 átomos, hasta 4 átomos, hasta 3 átomos o hasta 2 átomos.

A87. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A84 u 86, en donde Y está en la dirección de Z-Y-W.

A88. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A84, 86 u 87, en donde Y es un alquileno de C_{1-6}, en donde uno o más $–CH_2–$ están opcionalmente reemplazados independientemente por –O–, –C(O)–, $–N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)–$, $–C(O)N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)N(R^{11})–$, $–S(O)_p–$, $–N(R^{10})S(O)_2–$, $–S(O)_2N(R^{10})–$, o $–N(R^{10})S(O)_2N(R^{11})–$.

A89. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A84 o A86-A88, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_p(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$; y en donde:

R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo de C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

A90. El compuesto de la modalidad A89, en donde m es 0, 1 o 2.

A91. El compuesto de la modalidad A89 o la modalidad A90, en donde n es 0, 1 o 2.

A92. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A91, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$.

A93. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A92, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$.

A94. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$.

A95. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$.

A96. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, en donde:

Y es $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$.

A97. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, en donde:

Y es o $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$.

A98. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A97, en donde:

R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-3}, alquinilo de C_{2-3}, haloalquilo de C_{1-3}, hidroxialquilo de C_{1-3}, heteroalquilo de C_{1-3}, cicloalquilo de C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-5 eslabones, alcoxi de C_{1-3}, haloalcoxi de C_{1-3}, hidroxialcoxi de C_{1-3}, heteroalcoxi de C_{1-3}, o heterocicloalcoxi de 3-5 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo de C_{3-5}, o heterocicloalquilo de 3-5 eslabones;

A99. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A98, en donde:

R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, cloro, hidroxi, CN, NO_2, metilo, etilo, isopropilo, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2OH$, $–(CH_2)_2OH$, $–(CH_2)_2OCH_3$, ciclopropilo, 3-oxetanilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, $–OCF_3$, $–OCH_2CF_3$, $–O(CH_2)_2OH$, $–O(CH_2)_2OCH_3$, o 3-oxetanilalcoxi, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), ciclopropilo o heterocicloalquilo de 3-5 eslabones.

A100. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A99, en donde R^{16} y R^{17} son cada uno hidrógeno.

A101. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, A95 o A98-A100, en donde Y es $–(CH_2)O–$.

A102. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, A95 o A98-A100, en donde Y es –O(CH_2)–.

A103. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, A95 o A98-A100, en donde Y es –(CH_2)$_2$O–.

A104. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A93, A95 o A98-A100, en donde Y es –O(CH_2)$_2$–.

A105. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A89-A94 o A98-A100, en donde Y es –(CH_2)$_2$–.

A106. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A105, en donde al menos uno de W^1, W^2, W^3, y W^4 es N.

A107. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A105, en donde:

W^1, W^2 y W^3 son cada uno independientemente CR^4, y W^4 es N;

W^1, W^2 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^3 es N;

W^1, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^2 es N; o

W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^1 es N.

A108. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A105, en donde W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4.

A109. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A108, en donde R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o –$NR^{14}R^{15}$, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, del R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} y (O).

A110. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A109, en donde R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalcoxi de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalcoxi de C_{1-6} del R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis

sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O).

A111. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A110, en donde R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, cicloalquilo de C_{3-5}, alcoxi de C_{1-3} o haloalcoxi de C_{1-3}.

A112. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A111, en donde R^4 es independientemente hidrógeno.

A113. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A112, en donde al menos uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 es N.

A114. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A113, en donde:

Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno independientemente CR^5, y Z^4 es N;

Z^1, Z^2 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^3 es N;

Z^1, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^2 es N; o

Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^1 es N.

A115. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A114, en donde Z^1, Z^2 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^3 es N.

A116. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A34-A112, en donde Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5.

A117. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A116, en donde R^5, en cada aparición, es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A118. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A117, en donde R^5, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, CN, NO_2, $–C(O)CH_3$, $–C(O)OH$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$.

A119. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A118, en donde R^5 es independientemente hidrógeno, halo o CN.

A120. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A119, en donde R^5 es independientemente hidrógeno.

A121. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A118, en donde R^5 es independientemente un grupo funcional electroatrayente.

A122. El compuesto de la modalidad A121, en donde R^5 es independientemente cloro.

A123. El compuesto de la modalidad A121, en donde R^5 es independientemente CN.

A124. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A123, en donde R^7 es

un imidazolilo, un triazolilo, un tetrazolilo, un oxazolilo, un tiazolilo, un oxadiazolilo, un tiadiazolilo, un piridilo o un pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1- 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A125. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A124, en donde R^7 es imidazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)\ R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–\ S\ (O)_2NR^{10}R^{11}$.

A126. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A125, en donde R^7 es imidazolilo unido a *C* o un triazolilo unido a *C*, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

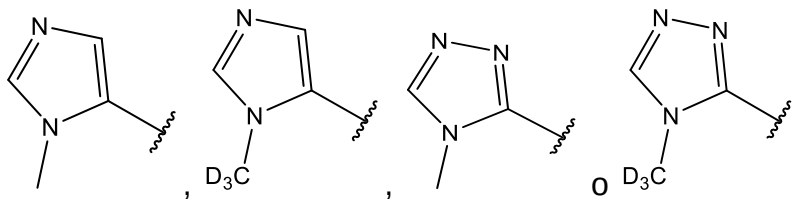
A127. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A125, en donde R^7 es imidazolilo unido a *N* o un triazolilo unido *a N*, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

A128. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A126, en donde R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo o un triazolilo sustituido con metilo.

A129. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A127, en donde R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo en *C* o un triazolilo sustituido con metilo en *C*.

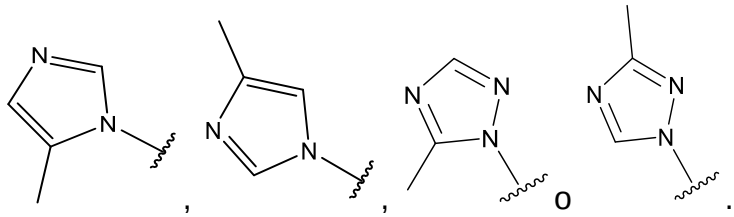
A130. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A128, en donde R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo en *N* o un triazolilo sustituido con metilo en *N*.

A131. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A126 o 128-130, en donde R^7 es:



, , , o .

A132. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A126 o A128-A129, en donde R^7 es:



A133. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A132, en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, o $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$.

A134. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A133, en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}OR^9$.

A135. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A134, en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, o $–NR^{10}R^{11}$.

A136. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A133-A135, en donde:

R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-3}, en donde el alquilo de C_{1-3} está opcionalmente sustituido con CN.

A137. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A133-A136, en donde:

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} ; u

opcionalmente en donde R^{10} es H y R^{11} es haloalquilo de C_{1-3}, tal como cloroetilo o fluoroetilo.

A138. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A137, en donde R^6 es hidrógeno, $-CH_3$, hidroxi, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$o $-NH(OCH_3)$; o donde R^6 es $-NH(CH_2CH_2)Cl$, $-NH(CH_2CH_2)F$, o morfolino unido a N.

A139. El compuesto de la modalidad A138, en donde R^6 es hidroxi.

A140. El compuesto de la modalidad A138, en donde R^6 es hidrógeno.

A141. El compuesto de la modalidad A138, en donde R^6 es NH_2.

A142. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A141, en donde el compuesto tiene un MW de no más de 1 000 g/mol.

A143. El compuesto de la modalidad A142, en donde el compuesto tiene un MW de no más de 900 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 600 g/mol, o no más de 500 g/mol.

A144. El compuesto de la modalidad A142, en donde el compuesto tiene un MW de no más de 600 g/mol.

A145. El compuesto de la modalidad A142, en donde el compuesto tiene un MW de

no más de 500 g/mol.

A146. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A145, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A147. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 65, 69, 76, 77, 79, 80, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 y 110, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A148. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 5, 9, 10, 12, 16, 21, 24, 40, 43, 48, 49, 52, 53, 58, 59, 60, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 89, 90 y 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A149. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A150. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 49, 50 y 51, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A151. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 49, 52, 53, 54, 55,

59, 60, 61, 63, 64, 65, 71, 72, 73, 78, 81, 83, 84, 85, 87, 88, 93, 94, 95, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119 y 120, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A152. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 4, 7, 8, 9, 16, 19, 20, 21, 27, 30, 34, 35, 37, 39, 46, 47, 48, 51, 56, 57, 58, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75, 82, 86, 89 y 92, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A153. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 3, 4, 12, 13, 14, 15, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 59, 64, 65, 76, 77, 80, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A154. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 5, 6, 7, 8, 9, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 36, 37, 38, 39, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 78, 85, 86, 88, 89, 90 y 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A155. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 93, 98, 103, 108, 113, 118, 123, 128 y 133, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A156. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 92, 96, 101, 106, 111, 116, 121, 126 y 131, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A157. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 97, 102, 107, 112, 117, 122, 127 y 132, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A158. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 100, 105, 110, 115, 120,

125, 130 y 135, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A159. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 63, 64, 65, 94, 99, 104, 109, 114, 119, 124, 129 y 134, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A160. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62, 65, 69, 70, 72, 78, 82, 83, 86, 88, 89 y 91, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A161. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 4, 6, 7, 8, 9, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 27, 28, 36, 37, 39, 46, 55, 56, 57 y 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A162. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 4, 6, 7, 8, 18, 27, 34, 37, 46, 47, 48, 55, 57 y 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A163. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A146, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 4, 6, 7, 8, 18, 27, 37, 46, 55, 57 y 58, o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

A164. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A163, en donde la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto es exclusiva de una forma de sal.

A165. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A164, en donde el compuesto es un racemato o una mezcla de diastereómeros, o una mezcla de estereoisómeros.

A166. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A164, en donde el compuesto es un solo enantiómero o un solo diastereómero.

A167. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A164 o A166, en donde el compuesto es un enantiómero (R).

A168. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A167, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico superior al 10 % del enantiómero (R).

A169. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A167, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 35 % o más, 40 % o más, 45 % o más, 50 % o más, 55 % o más, 60 %

o más, 65 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más, 99 % o más, del enantiómero (R).

A170. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A167, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 91 %, aproximadamente el 92 %, aproximadamente el 93 %, aproximadamente el 94 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, o aproximadamente el 99 %, del enantiómero (R).

A171. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A164 o A166, en donde el compuesto es un enantiómero (S).

A172. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A166 o A171, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico superior al 10 % del enantiómero (S).

A173. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A166 o A171, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más, 30 % o más, 35 % o más, 40 % o más, 45 % o más, 50 % o más, 55 % o más, 60 % o más, 65 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85% o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más, 99 % o más, del enantiómero (S).

A174. El compuesto de una cualquiera de las modalidades A1-A166 o A171, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 91 %, aproximadamente el 92 %, aproximadamente el 93 %, aproximadamente el 94 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, o aproximadamente el 99 %, del enantiómero (S).

A175. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, de cualquiera de las modalidades A1-A174, y un portador, excipiente o diluyente aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

A176. Un método para inhibir una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz del compuesto o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, de una cualquiera de las modalidades A1-A174.

A177. Un método para inhibir una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la modalidad A175.

A178. El método de la modalidad A176 o la modalidad A177, en donde la farnesiltransferasa está presente en una célula.

A179. El método de una cualquiera de las modalidades A176-A178, en donde el método inhibe la farnesilación de la proteína H-Ras.

A180. El método de la modalidad A179, en donde la proteína H-Ras tiene una mutación.

A181. El método de la modalidad A180, en donde la mutación de la proteína H-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína H-Ras mutante correspondiente.

A182. El método de una cualquiera de las modalidades A176-A178, en donde el método inhibe la farnesilación de la proteína N-Ras.

A183. El método de la modalidad A182, en donde la proteína N-Ras tiene una mutación.

A184. El método de la modalidad A183, en donde la mutación de la proteína N-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína N-Ras mutante correspondiente.

A185. El método de una cualquiera de las modalidades A176-A184, en donde el contacto de la farnesiltransferasa tiene lugar en una célula.

A186. El método de una cualquiera de las modalidades A178-A185, en donde la célula está en un sujeto.

A187. El método de una cualquiera de las modalidades A178-A186, en donde la célula es una célula de mamífero.

A188. El método de una cualquiera de las modalidades A178-A187, en donde la célula es una célula humana.

A189. El método de una cualquiera de las modalidades A186-A188, en donde el sujeto padece un cáncer que depende de una proteína farnesilada.

A190. El método de una cualquiera de las modalidades A176-A189, en donde la inhibición tiene lugar en un sujeto que padece cáncer que depende de una proteína farnesilada.

A191. El método de la modalidad A189 o la modalidad A190, en donde el cáncer que

depende de una proteína farnesilada es un tumor sólido.

A192. El método de la modalidad A191, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína H-Ras farnesilada.

A193. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A192, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína H-Ras.

A194. El método de la modalidad A193, en donde la mutación de la proteína H-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína H-Ras mutante correspondiente.

A195. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A194, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es cáncer de cabeza y cuello.

A196. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A195, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es carcinoma de células escamosas (SCC).

A197. El método de la modalidad A196, en donde el SCC es SCC de cabeza y cuello (HNSCC), SCC de pulmón (LSCC), SCC de tiroides (TSCC), SCC de esófago (ESCC), SCC de vejiga (BSCC) o carcinoma urotelial (UC).

A198. El método de la modalidad A197, en donde el SCC es HNSCC.

A199. El método de la modalidad A198, en donde HNSCC es HNSCC de la tráquea, HNSCC del maxilar, HNSCC de la cavidad oral.

A200. El método de la modalidad A195, en donde el cáncer de cabeza y cuello es carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC).

A201. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A194, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es carcinoma, melanoma, sarcoma o enfermedad granulomatosa crónica.

A202. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A194, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres uroteliales, cánceres salivales, cánceres del tracto digestivo superior, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de páncreas.

A203. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A202, en donde el

cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína N-Ras farnesilada.

A204. El método de una cualquiera de las modalidades A185- A203, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína N-Ras.

A205. El método de la modalidad A204, en donde la mutación de la proteína N-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína N-Ras mutante correspondiente.

A206. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A205, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es melanoma, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal.

A207. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A206, en donde el sujeto es un ser humano.

A208. Un método para tratar el cáncer que depende de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, de una cualquiera de las modalidades A1-A174 al sujeto que tiene cáncer que depende de una proteína farnesilada.

A209. Un método para tratar el cáncer que depende de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la modalidad A175 al sujeto que tiene cáncer que depende de una proteína farnesilada.

A210. El método de la modalidad A208 o la modalidad A209, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un tumor sólido.

A211. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A210, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína H-Ras farnesilada.

A212. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A211, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína H-Ras.

A213. El método de la modalidad A212, en donde la mutación de la proteína H-Ras

es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína H-Ras mutante correspondiente.

A214. El método de la modalidad A212 o la modalidad A213, en donde determinar la presencia o ausencia de la mutación H-Ras comprende analizar los ácidos nucleicos obtenidos de una muestra del sujeto.

A215. El método de la modalidad A214, en donde dicha muestra es una biopsia de tejido.

A216. El método de la modalidad A214, en donde dicha muestra es una biopsia de tumor.

A217. El método de una cualquiera de las modalidades A214-A216, en donde la mutación H-Ras se determina mediante secuenciación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), micromatriz de ADN, espectrometría de masas (MS), ensayo de polimorfismo de nucleótido único (SNP), ensayo de desnaturalización de alto rendimiento cromatografía líquida (DHPLC) o ensayo de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).

A218. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A217, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es cáncer de cabeza y cuello.

A219. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A218, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es el carcinoma de células escamosas (SCC).

A220. El método de la modalidad A219, en donde el SCC es SCC de cabeza y cuello (HNSCC), SCC de pulmón (LSCC), SCC de tiroides (TSCC), SCC de esófago (ESCC), SCC de vejiga (BSCC) o carcinoma urotelial (UC).

A221. El método de la modalidad A219 de la modalidad A220, en donde el SCC es HNSCC.

A222. El método de la modalidad A221, en donde HNSCC es HNSCC de la tráquea, HNSCC del maxilar, HNSCC de la cavidad bucal.

A223. El método de la modalidad A218, en donde el cáncer de cabeza y cuello es carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC).

A224. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A223, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína N-Ras farnesilada.

A225. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A224, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación de la proteína N-Ras.

A226. El método de la modalidad A225, en donde la mutación de la proteína N-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína N-Ras mutante correspondiente.

A227. El método de la modalidad A225 o la modalidad A226, en donde determinar la presencia o ausencia de la mutación N-Ras comprende analizar los ácidos nucleicos obtenidos de una muestra del sujeto.

A228. El método de la modalidad A227, en donde dicha muestra es una biopsia de tejido.

A229. El método de la modalidad A238, en donde dicha muestra es una biopsia de tumor.

A230. El método de una cualquiera de las modalidades A227-A229, en donde la mutación N-Ras se determina mediante secuenciación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), micromatriz de ADN, espectrometría de masas (MS), ensayo de polimorfismo de nucleótido único (SNP), ensayo de desnaturalización de alto rendimiento cromatografía líquida (DHPLC) o ensayo de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).

A231. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A230, donde el cáncer que depende de la una proteína farnesilada es melanoma, leucemia mielógena aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal.

A232. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A230, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es carcinoma, melanoma, sarcoma o enfermedad granulomatosa crónica.

A233. El método de una cualquiera de las modalidades A185-A230, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres uroteliales, cánceres salivales, cánceres del tracto digestivo superior, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de páncreas.

A234. El método de una cualquiera de las modalidades A208-A233, en donde el sujeto es un ser humano.

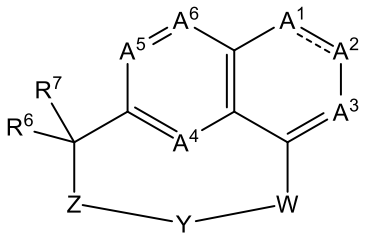
INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en la presente a modo de referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara de forma individual y específica como incorporada a modo de referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones que se incluyen en la presente.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto con la fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

la línea discontinua indica un enlace simple o un enlace doble entre A^1 y A^2;

A^1 es independientemente N, NR^{1a}, CR^{1b}, o –C(=O)–;

A^2 es independientemente N, NR^{2a}, CR^{2b}, o –C(=O)–;

A^3 es independientemente CR^3 o N;

A^4 es CR^8 o N;

A^5 y A^6 son cada uno independientemente CR^8 o N, o A^5 y A^6 tomados juntos son O, NR^9, o S;

W es un arilo de C_{6-12} o un heteroarilo de 5-12 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes R^4;

Y es un enlace o un enlazador que tiene una longitud de hasta 6 átomos;

Z es un arilo de C_{6-12} o un heteroarilo de 5-12 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes R^5;

R^{1a} y R^{2a} son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{1b}, R^{2b}, R^3, R^5 y R^8, en cada aparición, son cada uno independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$

R^4, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, $–NR^{14}R^{15}$, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6},

heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);

R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^7 es un heteroarilo de 5 a 12 eslabones, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^9 está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$ y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, o junto con junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un

heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{10} y el R^{11} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–OC(O)R^{13}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{14}R^{15}$, $–NR^{14}R^{15}$, $–NR^{14}C(O)R^{13}$, $–NR^{14}C(O)OR^{13}$, $–NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$, $–NR^{14}S(O)_2R^{13}$, $–S(O)_pR^{13}$, $–S(O)_2NR^{14}R^{15}$ y $–NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$;

R^{12}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{12} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–OC(O)R^{13}$, $–OC(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{13}$, $–NR^{10}C(O)OR^{13}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{13}$, $–S(O)_pR^{13}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$; y $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

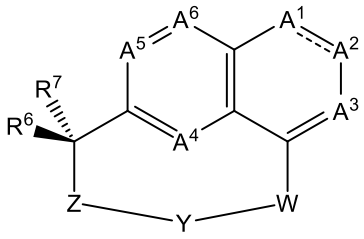
R^{13}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alquinilo de C_{2-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, heteroalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

R^{14} y R^{15}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alquinilo de C_{2-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, heteroalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones o alcoxi de C_{1-6}, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones; y

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2.

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

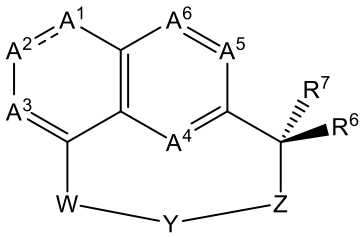
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

(a) A^1 es N o NR^{1a} y/o A^2 es CR^{2b} o –C(=O)–; o

(b) el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace simple; A^1 es NR^{1a}; y A^2 es –C(=O)–; o

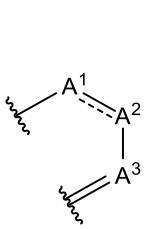
(c) el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace doble; A^1 es N; y A^2 es CR^{2b}; o

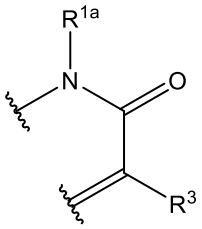
(d) A^1 es CR^{1b} o –C(=O)– y/o A^2 es N o NR^{2a}; o

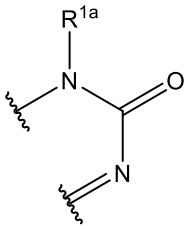
(e) el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace doble; A^1 es CR^{1b}; y A^2 es N; o

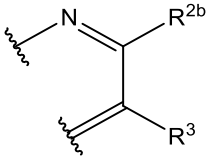
(f) el enlace entre A^1 y A^2 es un enlace simple; A^1 es –C(=O)–; y A^2 es NR^{2a}.

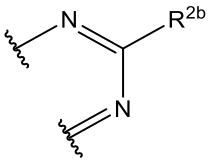
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

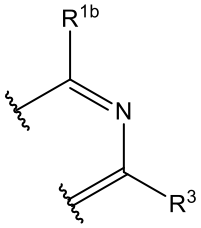


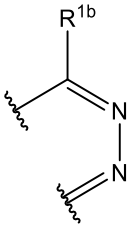
es (a) 

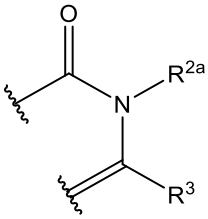
, 

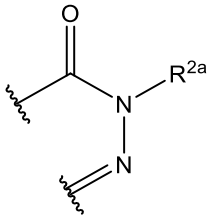
, 

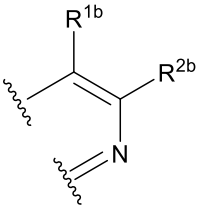
, 

, 

, 

, 

, o 

; o (b) 

.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y y el sistema de anillos fusionados que contiene A^1, A^2, y A^3 están unidos a W en una relación 1,3.

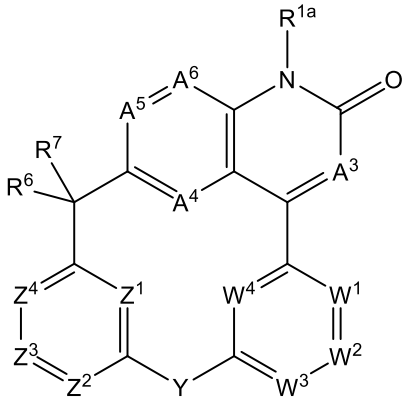
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde W es arilo de C_{6-12}, o W es fenilo, o es W es heteroarilo de 5-12 eslabones, o W es piridilo, opcionalmente en donde W está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^4, en donde W está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^4.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el grupo –(C(R^6)(R^7)(sistema de anillos fusionados que contiene A^4, A^5 y A^6)) e Y están unidos a Z en una relación 1,3.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde Z es arilo de C_{6-12}, o Z es fenilo, o es Z es heteroarilo de 5-12 eslabones, o Z es piridilo, opcionalmente en donde Z está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^5, en donde Z está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^5.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el

compuesto es un compuesto con la fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde:

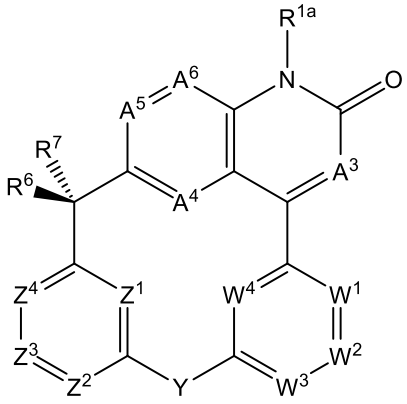
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S; y

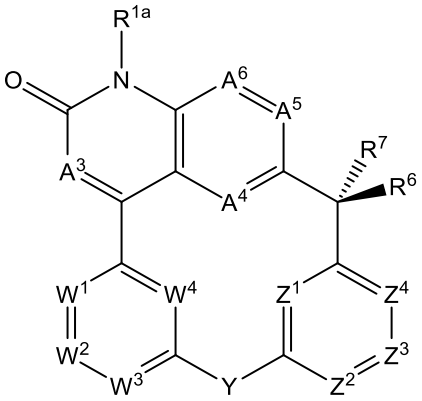
R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIa) o es un compuesto con la fórmula (IIb):



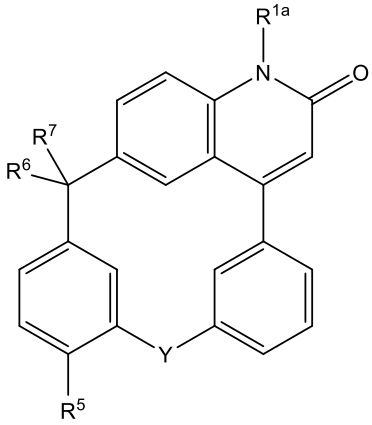
Fórmula (IIa)



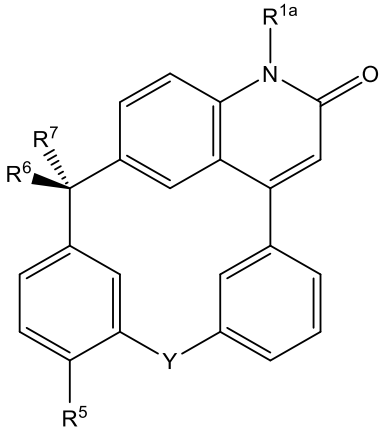
Fórmula (IIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

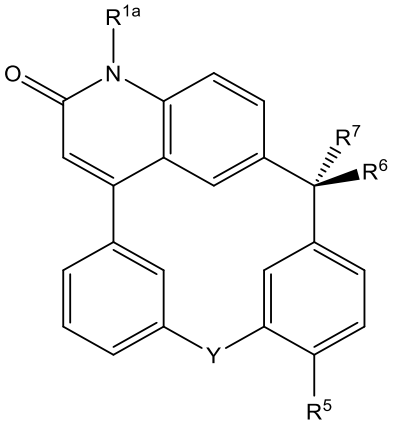
12. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (II-1), (IIa-1), (IIb-1), (II-2), (IIa-2), o (IIb-2):



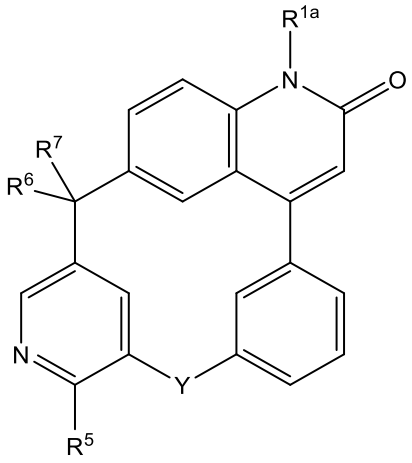
Fórmula (II-1)



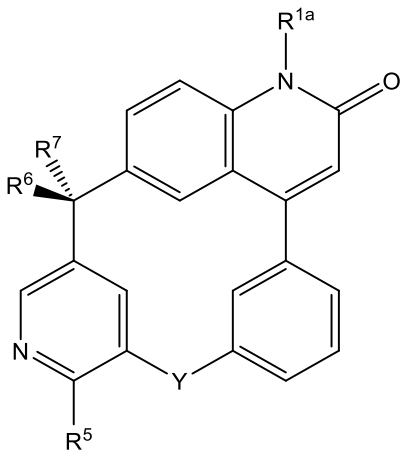
Fórmula (IIa-1)



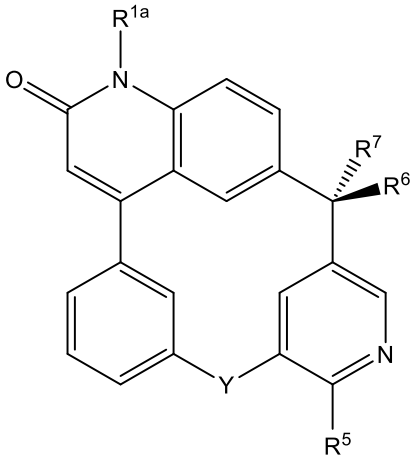
Fórmula (IIb-1)



Fórmula (II-2)



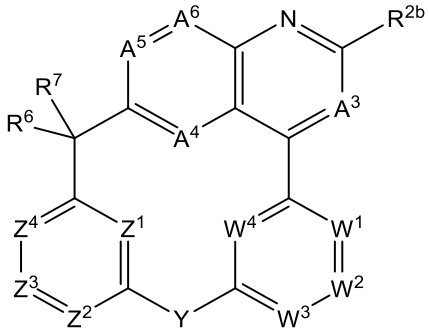
Fórmula (IIa-2)



Fórmula (IIb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (III):



Fórmula (III)

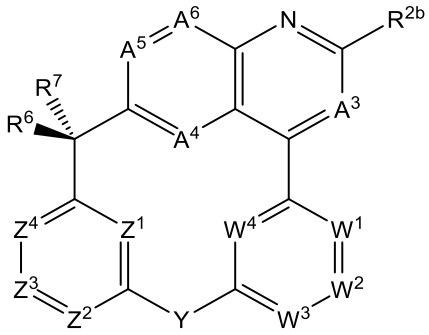
en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S;

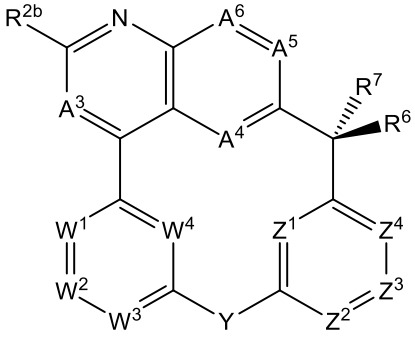
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} y (O);
o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IIIa) o es un compuesto con la fórmula (IIIb):



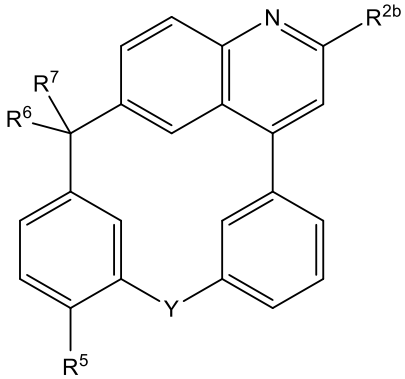
Fórmula (IIIa)



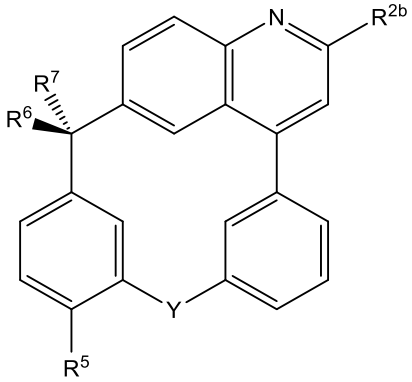
Fórmula (IIIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

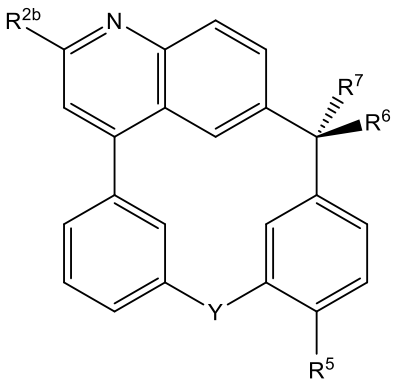
15. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (III-1), (IIIa-1), (IIIb-1), (III-2), (IIIa-2), (IIIb-2), (III-3), (IIIa-3), o (IIIb-3):



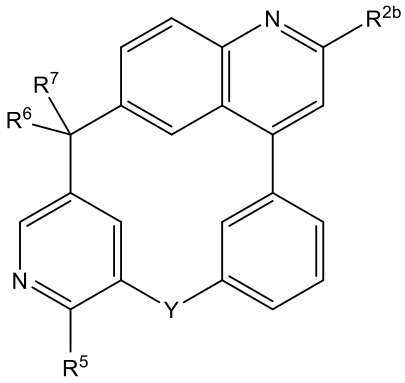
Fórmula (III-1)



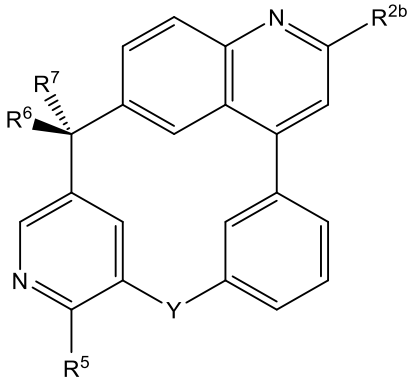
Fórmula (IIIa-1)



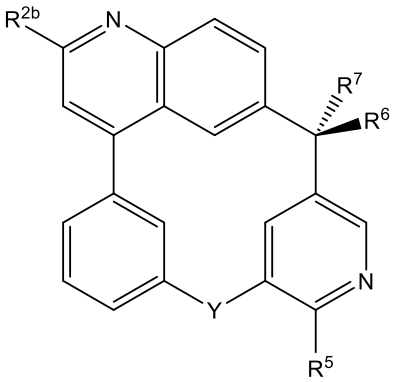
Fórmula (IIIb-1)



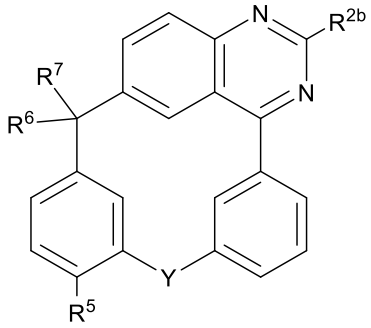
Fórmula (III-2)



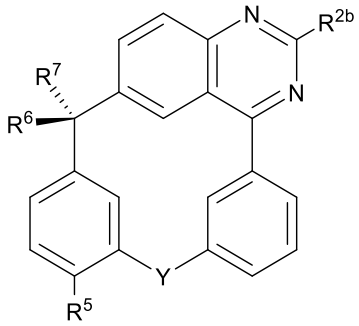
Fórmula (IIIa-2)



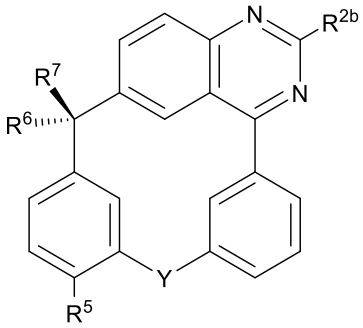
Fórmula (IIIb-2)



Fórmula (III-3)



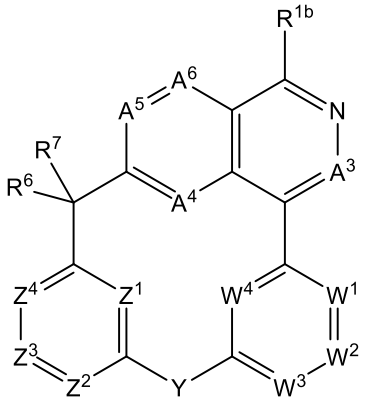
Fórmula (IIIa-3)



Fórmula (IIIb-3)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV):



Fórmula (IV)

en donde:

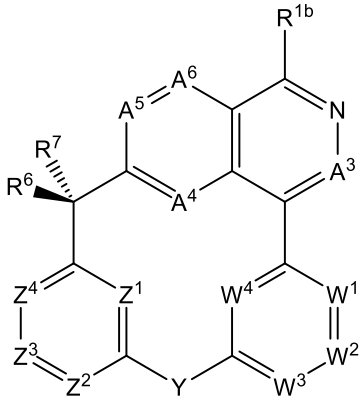
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos es O, NR^{4A}, o S;

Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos es O, NR^{5A}, o S; y

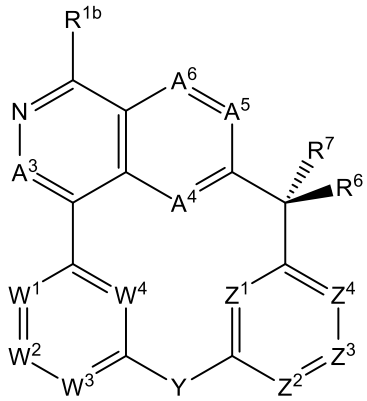
R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} y (O);

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IVa) o es un compuesto con la fórmula (IVb):



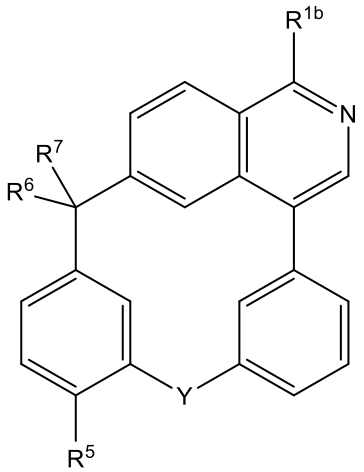
Fórmula (IVa)



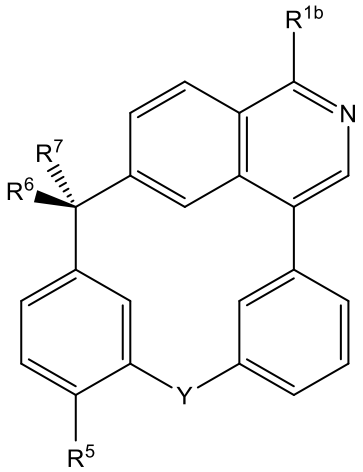
Fórmula (IVb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

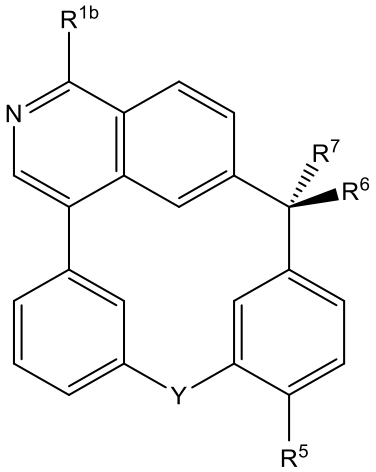
18. El compuesto de la reivindicación 16, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (IV-2), (IVa-2), o (IVb-2):



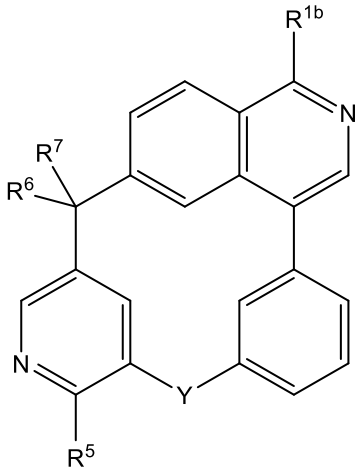
Fórmula (IV-1)



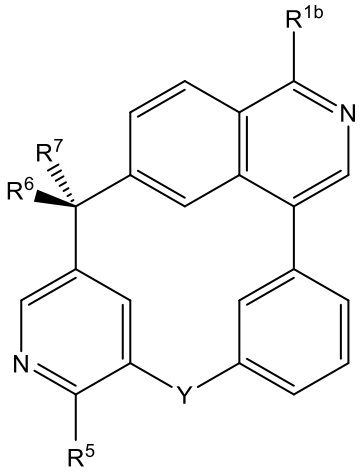
Fórmula (IVa-1)



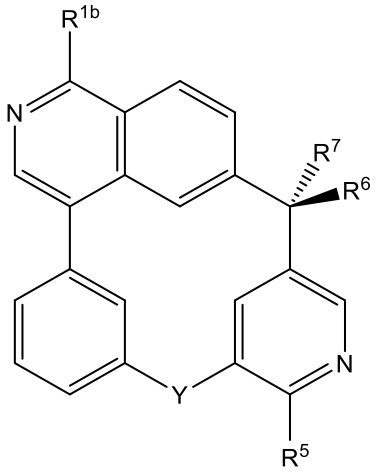
Fórmula (IVb-1)



Fórmula (IV-2)



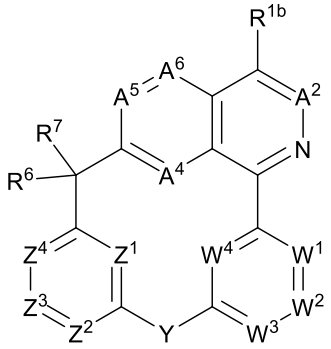
Fórmula (IVa-2)



Fórmula (IVb-2)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (V):



Fórmula (V)

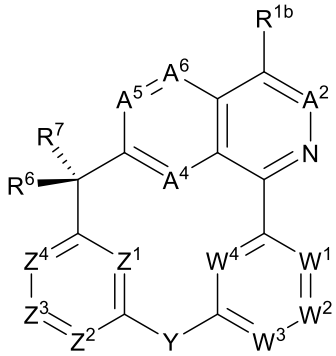
en donde:

W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2 tomados junto son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos son O, NR^{4A}, o S;

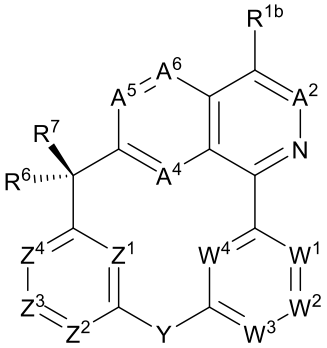
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroarilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);
o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

20. El compuesto con la fórmula 19, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (Va) o la fórmula (Vb):



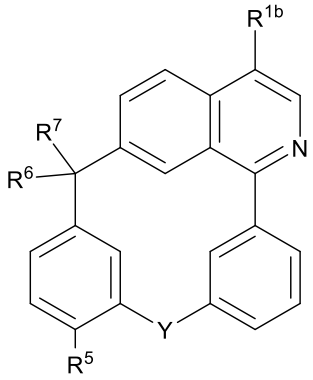
Fórmula (Va)



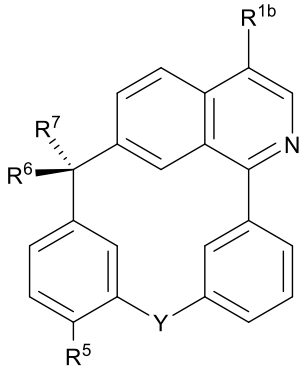
Fórmula (Vb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

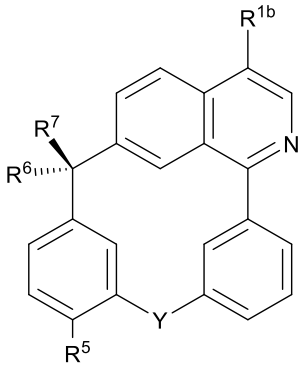
21. El compuesto de la reivindicación 19, en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (V-1), (Va-1), o (Vb-1):



Fórmula (V-1)



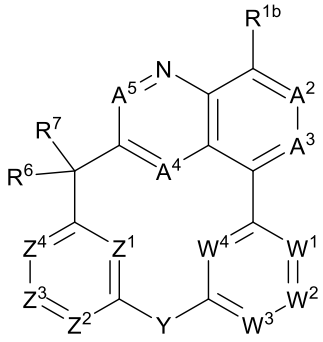
Fórmula (Va-1)



Fórmula (Vb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (VI):



Fórmula (VI)

en donde:

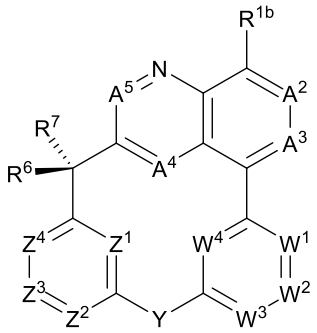
W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente N o CR^4, o W^1 y W^2

tomados junto son O, NR^{4A}, o S, o W^2 y W^3 tomados juntos son O, NR^{4A}, o S;

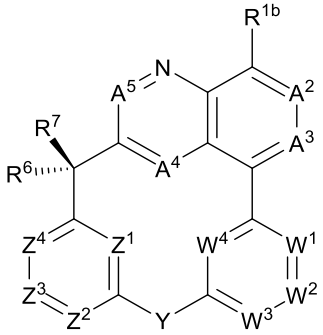
Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N o CR^5, o Z^2 y Z^3 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S, o Z^3 y Z^4 tomados juntos son O, NR^{5A}, o S; y

R^{4A} y R^{5A} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, arilo de C_{6-12}, o heteroarilo de 5-12 eslabones del R^{4A} y el R^{5A} está opcionalmente sustituido independientemente con 1-6 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroarilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O);
o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de estos.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el compuesto es un compuesto con la fórmula (VIa) o la fórmula (VIb):



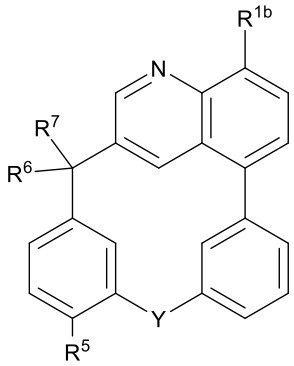
Fórmula (VIa)



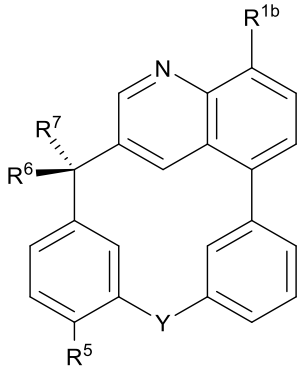
Fórmula (VIb)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

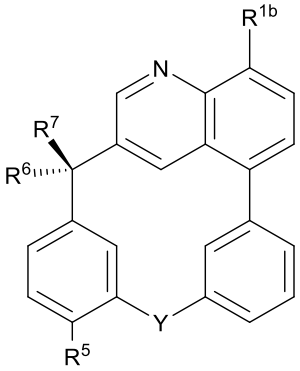
24. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (VI-1), (VIa-1), o (VIb-1):



Fórmula (VI-1)



Fórmula (VIa-1)



Fórmula (VIb-1)

o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^{1a} es independientemente R^9.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^{1a} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, o cicloalquilo de C_{3-6}, en donde el alquilo de C_{1-6}, o cicloalquilo de C_{3-6} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde R^{1a} es hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, o cicloalquilo de C_{3-4}, en donde el alquilo de C_{1-3}, o cicloalquilo de C_{3-4} están

opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, (O), $–C(O)R^{12}$, $–C(O)OR^{12}$, $–OC(O)R^{12}$, $–OC(O)OR^{12}$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^{12}$, $–NR^{10}C(O)OR^{12}$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^{12}$, $–S(O)_pR^{12}$, y $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

28. El compuesto de la reivindicación 26, en donde R^{1a} es:

(a) hidrógeno, $–CH_3$, $–CD_3$, $–CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, 2,3-dihidroxipropilo o ciclopropilo; o

(b) $–CH_3$, $–CD_3$, o ciclopropilo; o

(c) $–CH_3$ o $–CD_3$; o

(d) R^{1a} es ciclopropilo.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 13-15, 19-20 o 22-23, en donde R^{2b} es R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 13-15, 19-20 o 22-23, en donde R^{2b} es:

(a) R^9, $–OR^9$, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$; o

(b) hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxi, alcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi C_{3-6}, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

en donde R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 3-6 eslabones; o

(c) hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, cicloalquilo de C_{3-4}, alcoxi de C_{1-3}, cicloalcoxi de C_{3-4}, heterocicloalcoxi de C_{3-4}, halo, CN, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}R^{11}$;

en donde R^{10} y R^{11}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, heterocicloalquilo de 3-4 eslabones, o junto con el N al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4-6 eslabones; o

(d) hidrógeno, $–CH_3$, $–CD_3$, $–CH_2CH_3$, $–CD_2CD_3$, isopropilo, ciclopropilo, $–OCH_3$, –

OCD_3, $–OCH_2CH_3$, $–OCD_2CD_3$, isopropoxi, ciclopropoxi, 3-oxetanilalcoxi, cloro, CN, morfolino, piperazinilo, 3-oxetanilamino o $-C(O)NH_2$; o

(e) R^{2b} es $-NH_2$.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 13-15, 19-20 o 22-23, en donde R^{2b} es un grupo funcional electroatrayente, opcionalmente en donde R^{2b} es:

(a) halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$; o

(b) cloro, CN, $–C(O)H$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)OH$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)N(H)CH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2N(H)CH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17 o 22-23, en donde A^3 es CR^3, opcionalmente en donde R^3 es (a) independientemente R^9, $–OR^9$, halo, o CN; o (b) hidrógeno.

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17, 19-20 o 22-23, en donde A^4 es CR^8.

34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17, 19-20 o 22-23, en donde A^4 es N.

35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17, 19-20 o 22-23, en donde A^5 es CR^8.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17, 19-20 o 22-23, en donde A^5 es N.

37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17, 19-20 o 22-23, en donde A^6 es CR^8.

38. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 13-14, 16-17, 19-20 o 22-23, en donde A^6 es N.

39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde:
(a) A^4 es N, y no más de uno de A^5 y A^6 es N; o
(b) A^5 es N, y no más de uno de A^4 y A^6 es N; o
(c) A^6 es N, y no más de uno de A^4 y A^5 es N; o
(d) A^4, A^5 y A^6 son cada uno independientemente CR^8.

40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde R^8 es independientemente R^9, $-OR^9$, halo o CN, en donde opcionalmente R^8 es hidrógeno.

41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde Y es un enlace.

42. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde Y es un enlazador que tiene una longitud de hasta 5 átomos, hasta 4 átomos, hasta 3 átomos o hasta 2 átomos.

43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 o 42, en donde Y está en la dirección de Z-Y-W.

44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, 42 o 43, en donde Y es un alquileno de C_{1-6}, en donde uno o más $–CH_2–$ están opcionalmente reemplazados independientemente por –O–, –C(O)–, $–N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)–$, $–C(O)N(R^{10})–$, $–N(R^{10})C(O)N(R^{11})–$, $–S(O)_p–$, $–N(R^{10})S(O)_2–$, $–S(O)_2N(R^{10})–$, o $–N(R^{10})S(O)_2N(R^{11})–$.

45. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40 o 42-44, en donde:
Y es $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_p(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2N(R^{11})(CR^{16}R^{17})_n–$; y en donde:
R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno,

halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, o heterocicloalcoxi de 3-6 eslabones, o junto con el C al que está unido cada uno se combinan para formar un C(O), cicloalquilo de C_{3-6}, o heterocicloalquilo de 3-6 eslabones;

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;

donde la suma de m y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada p es independientemente un número entero de 0, 1 o 2; y

cada q es independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

opcionalmente donde m es 0, 1 o 2; y

donde opcionalmente n es 0, 1 o 2.

46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde Y es:

(a) $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})S(O)_2(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mS(O)_2N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$; o

(b) $–(CR^{16}R^{17})_q–$, $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$, $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$, o $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$; o

(c) $–(CR^{16}R^{17})_q–$; o

(d) $–(CR^{16}R^{17})_mO(CR^{16}R^{17})_n–$; o

(e) $–(CR^{16}R^{17})_mN(R^{10})C(O)(CR^{16}R^{17})_n–$; o

(f) $–(CR^{16}R^{17})_mC(O)N(R^{10})(CR^{16}R^{17})_n–$.

47. El compuesto de la reivindicación 45 o la reivindicación 46 en donde:

(a) R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, CN, NO_2, alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-3}, alquinilo de C_{2-3}, haloalquilo de C_{1-3}, hidroxialquilo de C_{1-3}, heteroalquilo de C_{1-3}, cicloalquilo de C_{3-5}, heterocicloalquilo de 3-5 eslabones, alcoxi de C_{1-3}, haloalcoxi de C_{1-3}, hidroxialcoxi de C_{1-3}, heteroalcoxi de C_{1-3}, o heterocicloalcoxi de 3-5 eslabones, o junto con el C al que cada uno está unido se combinan para formar un C(O), cicloalquilo de C_{3-5}, o heterocicloalquilo de 3-5 eslabones; o

(b) R^{16} y R^{17}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, cloro, hidroxi, CN, NO_2, metilo, etilo, isopropilo, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2OH$, $–(CH_2)_2OH$, $–(CH_2)_2OCH_3$, ciclopropilo, 3-oxetanilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, $–OCF_3$, $–OCH_2CF_3$, $–O(CH_2)_2OH$, $– O(CH_2)_2OCH_3$, o 3-oxetanilalcoxi, o junto con el C al que cada uno está unido se combinan para formar un C(O), ciclopropilo o heterocicloalquilo de 3-5 eslabones.

(c) R^{16} y R^{17} son cada uno hidrógeno.

48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 45-47, en donde Y es $–(CH_2)O–$, o Y es $–O(CH_2)–$, o Y es $–(CH_2)_2O–$, o Y es $–O(CH_2)_2–$, o Y es $–(CH_2)_2–$.

49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-23 o 25-48, en donde al menos uno de W^1, W^2, W^3 y W^4 es N, opcionalmente, en donde:

W^1, W^2 y W^3 son cada uno independientemente CR^4, y W^4 es N;

W^1, W^2 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^3 es N;

W^1, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^2 es N; o

W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4 y W^1 es N.

50. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-23 o 25-48, en donde W^1, W^2, W^3 y W^4 son cada uno independientemente CR^4.

51. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-50, en donde:

(a) R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, ciclolalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, heterocicloalcoxi 3-6 eslabones, o $–NR^{14}R^{15}$, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, hidroxialcoxi de C_{1-6}, heteroalcoxi de C_{1-6}, cicloalcoxi de C_{3-6}, o heterocicloalcoxi 3-6 eslabones, del R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de

C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O); o

(b) R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, alcoxi de C_{1-6}, o haloalcoxi de C_{1-6}, en donde cada alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, alcoxi de C_{1-6}, o haloalcoxi de C_{1-6} del R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxialquilo de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 eslabones, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, y (O); o

(c) R^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, cicloalquilo de C_{3-5}, alcoxi de C_{1-3} o haloalcoxi de C_{1-3}; o

(d) cada R^4 es independientemente hidrógeno.

52. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-23 o 25-51, en donde al menos uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 es N, opcionalmente, en donde:

Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno independientemente CR^5, y Z^4 es N;

Z^1, Z^2 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^3 es N;

Z^1, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^2 es N; o

Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5 y Z^1 es N.

53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-23 o 25-51, en donde Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^5.

54. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 52-53, en donde R^5, en cada aparición, es independientemente R^9, $–OR^9$, halo, CN, NO_2, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$; o R^5, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, CN, NO_2, $–C(O)CH_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, o $–S(O)_2N(CH_3)_2$; o cada R^5 es independientemente hidrógeno, halo o CN; o cada R^5 independientemente es hidrógeno.

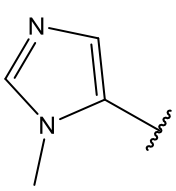
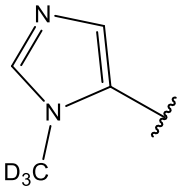
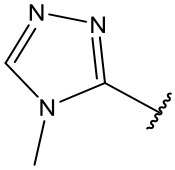
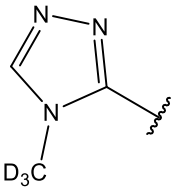
55. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 52-53, en donde R^5 es independientemente un grupo funcional electroatrayente, opcionalmente en donde R^5 es independientemente cloro o R^5 es independientemente CN.

56. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en donde R^7 es un imidazolilo, un triazolilo, un tetrazolilo, un oxazolilo, un tiazolilo, un oxadiazolilo, un tiadiazolilo, un piridilo o un pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–NR^{10}C(O)OR^9$, $–NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}S(O)_2R^9$, $–S(O)_pR^9$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

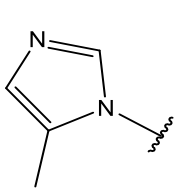
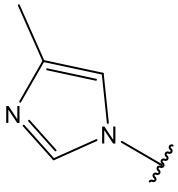
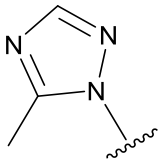
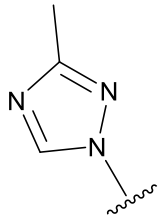
opcionalmente R^7 es imidazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$;

opcionalmente R^7 es imidazolilo unido a *C* o un triazolilo unido a *C*, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$.

57. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en donde R^7 es un imidazolilo unido a *N* o un triazolilo unido a *N*, opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2, R^9, $–OR^9$, $–C(O)R^9$, $–C(O)OR^9$, $–C(O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}C(O)R^9$, $–S(O)_pR^9$, o $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$; opcionalmente donde R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo o un triazolilo sustituido con metilo, o

R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo en *C* o un triazolilo sustituido con metilo en *C*, opcionalmente en donde R^7 es  ,  ,  o  ;

o R^7 es un imidazolilo sustituido con metilo en *N* o un triazolilo sustituido con metilo en

N; opcionalmente en donde R^7 es:  o  , o R^7 es  o  .

58. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–OC(O)R^9$, $–OC(O)OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}OR^9$, $–NR^{10}C(O)R^9$, o $–NR^{10}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, o donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, $–NR^{10}R^{11}$, o $–NR^{10}OR^9$, o donde R^6 es CN, R^9, $–OR^9$, o $–NR^{10}R^{11}$, opcionalmente donde R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-3}, en donde el alquilo de C_{1-3} es opcionalmente sustituido con CN, y opcionalmente donde R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6}.

59. El compuesto de la reivindicación 58, en donde R^6 es hidrógeno, $-CH_3$, hidroxi, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$o $-NH(OCH_3)$, o R^6 es hidroxi, o R^6 es hidrógeno, o R^6 es NH_2, o R^6 es $-NH(CH_2CH_2)Cl$, $-NH(CH_2CH_2)F$, o morfolino unido a N.

60. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59, en donde:
el compuesto tiene un MW de no más de 1 000 g/mol; o
el compuesto tiene un MW de no más de 900 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 600 g/mol, o no más de 500 g/mol; o
el compuesto tiene un MW de no más de 600 g/mol; o
el compuesto tiene un MW de no más de 500 g/mol.

61. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, y 77, o una forma aceptable desde un punto de vista

terapéutico de estos.

62. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 78 a 91, los compuestos 92 a 135, incluidos los estereoisómeros (*R*) o (*S*) y sus racematos, y formas aceptables desde un punto de vista farmacéuticos de estos.

63. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-62, en donde la forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto es exclusiva de una forma de sal.

64. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde el compuesto es un racemato o una mezcla de diastereómeros o estereoisómeros.

65. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde el compuesto es un solo enantiómero o un solo diastereómero.

66. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63 o 65, en donde el compuesto es un enantiómero (*R*).

67. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63 o 65, en donde el compuesto es un enantiómero (*S*).

68. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de esta, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-67, y un portador, excipiente o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

69. Un método para inhibir una farnesiltransferasa, que comprende poner en contacto la farnesiltransferasa con una cantidad eficaz del compuesto o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-67, o con la composición farmacéutica de la reivindicación 68, opcionalmente donde la farnesiltransferasa está presente en una célula,
opcionalmente en donde el contacto de la farnesiltransferasa tiene lugar en una célula,

opcionalmente en donde la célula está en un sujeto, opcionalmente en donde la célula es una célula de mamífero, opcionalmente en donde la célula es una célula humana, y
opcionalmente en donde el sujeto padece un cáncer que depende de una proteína farnesilada.

70. Un método para tratar el cáncer que depende de una proteína farnesilada en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico del compuesto o una forma aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-67, o la composición farmacéutica de la reivindicación 68, al sujeto que tiene cáncer que depende de una proteína farnesilada, opcionalmente en donde el sujeto es un ser humano.

71. El método de la reivindicación 69 o la reivindicación 70, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína H-Ras farnesilada, opcionalmente en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación en la proteína H-Ras, opcionalmente en donde la mutación de la proteína H-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína H-Ras mutante correspondiente;

opcionalmente donde la presencia o ausencia de la mutación H-Ras ha sido determinada por análisis de ácidos nucleicos obtenidos de una muestra del sujeto, opcionalmente donde la muestra es una biopsia de tejido o es una biopsia tumoral, opcionalmente donde la mutación H-Ras se determinó mediante secuenciación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), micromatriz de ADN, espectrometría de masas (MS), ensayo de polimorfismo de nucleótido único (SNP), cromatografía líquida de alta resolución desnaturalizante (DHPLC) o ensayo de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP).

72. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-71, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un cáncer que depende de la proteína N-Ras farnesilada, opcionalmente en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada tiene una mutación en la proteína N-Ras, opcionalmente en donde la

mutación de la proteína N-Ras es o comprende una modificación en un codón que codifica una sustitución de aminoácido en una posición específica seleccionada de G12, G13, Q61, Q22, K117, A146 y cualquier combinación de estos, en la proteína N-Ras mutante correspondiente;

opcionalmente en donde la presencia o ausencia de la mutación N-Ras comprende el análisis de ácidos nucleicos obtenidos de una muestra del sujeto, opcionalmente en donde la muestra es una mutación N-Ras se determinó mediante secuenciación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), micromatriz de ADN, espectrometría de masas (MS), ensayo de polimorfismo de nucleótido único (SNP), cromatografía líquida de alta resolución desnaturalizante (DHPLC) o ensayo de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), opcionalmente en donde la muestra es una biopsia de tejido o una biopsia de tumor.

73. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-72, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es melanoma, leucemia mielógena aguda (LMA), carcinoma de tiroides, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma rectal, carcinoma endometrial o carcinoma colorrectal.

74. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-72, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es carcinoma, melanoma, sarcoma o enfermedad granulomatosa crónica.

75. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-72, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres uroteliales, cánceres salivales, cánceres del tracto digestivo superior, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de páncreas.

76. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-72, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es cáncer de cabeza y cuello, opcionalmente donde el cáncer de cabeza y cuello es carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC); o

en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es carcinoma de

células escamosas (SCC), opcionalmente en donde el SCC es SCC de cabeza y cuello (HNSCC), SCC de pulmón (LSCC), SCC de tiroides (TSCC), SCC de esófago (ESCC), SCC de vejiga (BSCC) o carcinoma urotelial (UC), opcionalmente donde el SCC es HNSCC, opcionalmente donde el HNSCC es HNSCC de la tráquea, HNSCC del maxilar, HNSCC de la cavidad bucal.

77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-78, en donde el cáncer que depende de una proteína farnesilada es un tumor sólido.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos de una cualquiera de la fórmula (I), o una forma farmacéuticamente aceptable de estos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, métodos para preparar los mismos, y métodos para tratar el cáncer dependiente de una proteína farnesilada, utilizando los mismos.