

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 673**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                     |           |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| <b>C07D 403/12</b> | (2006.01) | <b>C07D 471/04</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 401/04</b> | (2006.01) | <b>C07D 487/02</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 401/06</b> | (2006.01) | <b>C07D 491/10</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 403/04</b> | (2006.01) | <b>C07D 498/10</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 403/06</b> | (2006.01) | <b>C07D 513/10</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 403/14</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/397</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 413/04</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/4025</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 413/06</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/498</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 241/14</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/4985</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 417/06</b> | (2006.01) |                     |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2016 PCT/EP2016/073962**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17060406**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2016 E 16778024 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.11.2021 EP 3359533**

54 Título: **Derivados de quinoxalina y piridopirazina como inhibidores de PI3K $\beta$**

30 Prioridad:

**09.10.2015 EP 15189163**  
**16.06.2016 EP 16174710**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.04.2022**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ANGIBAUD, PATRICK, RENÉ;**  
**QUEROLLE, OLIVIER, ALEXIS, GEORGES;**  
**BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE;**  
**MEYER, CHRISTOPHE;**  
**WILLOT, MATTHIEU, PHILIPPE, VICTOR;**  
**MEERPOEL, LIEVEN y**  
**JOUSSEAUME, THIERRY, FRANÇOIS, ALAIN, JEAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 905 673 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinoxalina y piridopirazina como inhibidores de PI3K $\beta$

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de quinoxalina y piridopirazina sustituidos útiles como inhibidores de PI3K $\beta$ . La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como también al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

- 10 Existen tres clases de fosfoinositida-3-cinasas (PI3Ks): clase I, clase II y clase III. Las PI3K de clase I son las más asociadas con el cáncer humano [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las fosfoinositida-3-cinasas de clase I (PI3K) se dividen en 2 subclases: PI3K de clase I<sub>A</sub>, compuesta de una subunidad catalítica p110 (p110a, p110b o p110d) y una subunidad reguladora p85 (p85a, p55a y p50a, p85b o p55g), y PI3K de clase I<sub>B</sub> representada por la subunidad catalítica p110g y las subunidades reguladoras p101 y p84 [B. Vanhaesebroeck y M.D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research.*, 253, 239-254]. Las PI3K de clase I<sub>A</sub> se activan en una diversidad de tumores sólidos y no sólidos a través de la mutación o delección del supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) o en el caso de p110a activando mutaciones [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Las PI3K también se pueden activar por receptores tirosina cinasa (RTK); p110b puede activarse por receptores acoplados a proteína G [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075]. Una vez activadas, las fosfoinositida-3-cinasas catalizan la fosforilación de 4,5-difosfato de fosfatidilo, lo que conduce a la generación de fosfatidilo, 3, 4, 5-trifosfato (PIP3) [Zhao L., Vogt P. K. (2008) *Oncogene* 27, 5486–5496]. PTEN antagoniza la actividad de las PI3K a través de la desfosforilación de PIP3 [Myers M. P., Pass I., Batty I. H., Van der Kaay J., Stolarov J. P., Hemmings B. A., Wigler M. H., Downes C. P., Tonks N. K. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13513–13518]. El PIP3 generado por la activación de PI3K o sostenido por la inactivación de PTEN se une a un subconjunto de dominios de unión a lípidos en dianas aguas abajo tales como el dominio de homología a pleckstrina del oncogen Akt, recluyéndolo así a la membrana plasmática [Stokoe D., Stephens L. R., Copeland T., Gaffney P. R., Reese C. B., Painter G. F., Holmes A. B., McCormick F., Hawkins P. T. (1997) *Science* 277, 567–570]. Una vez en la membrana plasmática, Akt fosforila varias moléculas efectoras que participan en numerosos procesos biológicamente relevantes, tales como el metabolismo, la diferenciación, la proliferación, la longevidad y la apoptosis [D. R. Calnan y A. Brunet (2008) *Oncogene* 27; 2276].

- 30 Varios estudios sugieren un papel clave para p110b en tumores deficientes en PTEN. Por ejemplo, el knockout genético de p110b, pero no de p110a, es capaz de bloquear la formación de tumores y la activación de Akt provocada por la pérdida de Pten en la próstata anterior en un modelo de ratón [Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. *Nature* 2008; 454:776–9]. Además, otros estudios han demostrado que un subconjunto de líneas celulares tumorales humanas deficientes en PTEN es sensible a la inactivación de p110b en lugar de p110a [Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*; 105 13057]. La deficiencia de PTEN ya sea por inactivación genética o expresión reducida ocurre con frecuencia en cánceres humanos tales como GBM, cáncer de endometrio, pulmón, mama y cáncer de próstata, entre otros [K.D Courtney, R.B. Corcoran y J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology.*, 28; 1075].

- 40 Estos estudios sugieren que el tratamiento de cáncer deficiente en PTEN con agentes que inhiben p110b puede ser terapéuticamente beneficioso. Además de su papel en el cáncer, p110b puede ser una diana para la terapia antitrombótica. Se ha informado en modelos de ratón que la inhibición de PI3K $\beta$  puede prevenir los contactos de adhesión estable de integrina  $\alpha_{IIb}\beta_3$  que eliminan la formación de trombos oclusivos sin prolongar el tiempo de sangrado [S. P. Jackson *et al.* (2005) *Nature Medicine.*, 11, 507-514].

- 45 Además de ello, la vía fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa (PI3K)/AKT es frecuentemente activada durante el progreso del cáncer de próstata (PCa) a través de la pérdida o mutación del gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). Después de la vía del receptor de andrógeno (AR), es el segundo impulsor principal del crecimiento de PCa. La combinación con terapia hormonal mejoró la eficacia de agentes dirigidos a PI3K/AKT en modelos de PCa PTEN-negativos. La regulación ascendente de los genes dirigidos a AR tras la inhibición de PI3K/AKT sugiere una interferencia compensatoria entre las rutas de PI3K-AR que, para un tratamiento de eficacia óptima, podría requerir el codireccionamiento del eje AR [Marques RB, et al., High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models. *Eur Urol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Por lo tanto, los inhibidores de PI3K $\beta$  pueden combinarse ventajosamente con terapias antiandrógenas que incluyen antagonistas del receptor de andrógenos e inhibidores de la biosíntesis de andrógenos en cánceres de próstata negativos a PTEN.

El documento WO 2012/116237 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3 cinasa.

El documento WO 2011/123751 describe compuestos heterocíclicos como inhibidores selectivos de la actividad de PI3K.

El documento WO 2011/022439 describe entidades heterocíclicas que modulan la actividad de PI3 cinasa.

El documento WO 2008/014219 describe derivados de tiozolidinadiona en calidad de inhibidores de PI3 cinasa.

El documento WO 2013/028263 se refiere a derivados de pirazolopirimidina en calidad de inhibidores de PI3 cinasa.

5 El documento WO 2012/047538 se refiere a derivados de bencimidazol en calidad de inhibidores de PI3 cinasa.

El documento WO 2013/095761 se refiere a derivados de imidazopiridina en calidad de inhibidores de PI3 cinasa.

El documento US 2013/0157977 se refiere a derivados de ácido bencimidazol-borónico en calidad de inhibidores de PI3 cinasa.

10 El documento WO 2009/021083 describe derivados de quinoxalina como inhibidores de PI3 cinasa en donde la característica estructural distinguible de los compuestos de la invención es el resto fenil-L.

El documento WO 2007/103756 describe la preparación de tiazolonas para su uso como inhibidores de PI3 cinasa.

El documento WO 2011/041399 describe bencimidazolil(morfolinil)purinas y compuestos relacionados como inhibidores de PI3K $\delta$  y su preparación y uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3K.

15 El documento WO 2009/088990 describe la preparación de pirazolopirimidinas y otros compuestos heterocíclicos como moduladores de PI3 cinasa terapéuticos.

El documento WO2016/097347 se refiere a derivados de imidazopiridazina sustituidos útiles como inhibidores de PI3K $\beta$ .

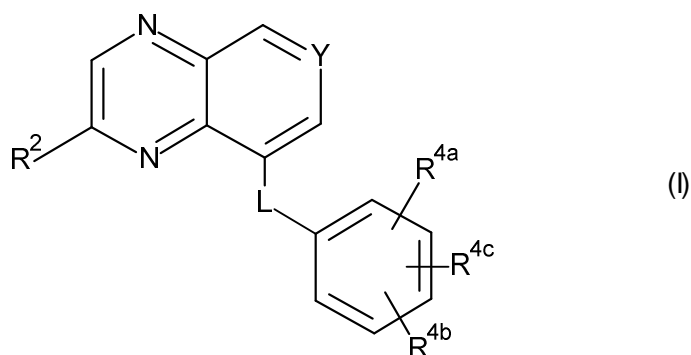
El documento WO2016/097359 se refiere a derivados de imidazopiridazina unidos a heterociclilo útiles como inhibidores de PI3K $\beta$ .

20 Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de nuevos inhibidores de PI3K $\beta$  cinasa, abriendo con ello nuevas avenidas para el tratamiento o la prevención del cáncer, en particular cánceres deficientes en PTEN, más en particular cáncer de próstata. Por consiguiente, proporcionar tales compuestos es un objeto de la presente invención.

#### Sumario de la invención

25 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PI3K $\beta$ . Los compuestos de acuerdo con la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

Esta invención concierne a compuestos de Fórmula (I)



30 sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa  $-\text{CH}(\text{alquil C}_{1-4})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{alquil C}_{1-4})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquil C}_{1-4})-\text{CH}(\text{alquil C}_{1-4})-$ ,  $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$ , o  $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$ ;

X representa O, S, o  $\text{NR}^{1b}$ ;

$\text{R}^{1a}$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con un  $-\text{OH}$ ;

$\text{R}^{1c}$  representa hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

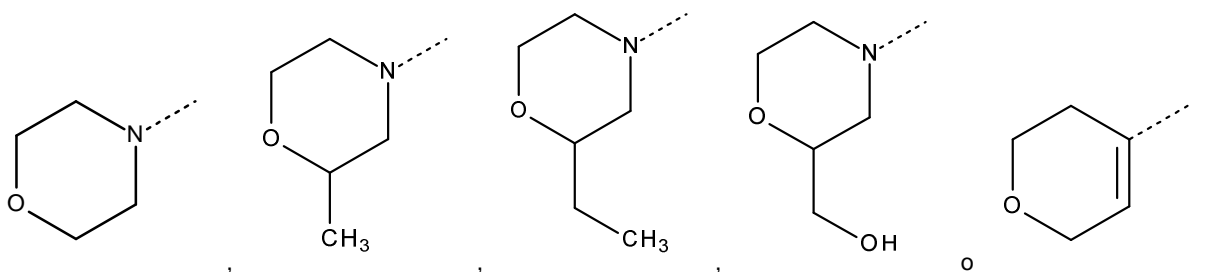
5  $\text{R}^{1b}$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ , o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y

$-\text{NR}^{6c}\text{R}^{6d}$ ;

o  $\text{R}^{1b}$  se toma junto con  $\text{R}^{1a}$  o  $\text{R}^{1c}$  para formar  $-(\text{CH}_2)_3-$ ;

o  $\text{R}^{1b}$  se toma junto con  $\text{R}^{1c}$  para formar  $-(\text{CH}_2)_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_4-$ ;

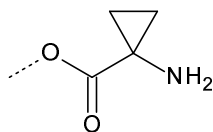
10  $\text{R}^2$  representa



cada uno de  $\text{R}^{6a}$  y  $\text{R}^{6b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

15 cada uno de  $\text{R}^{6c}$  y  $\text{R}^{6d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$ , y  $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;

20  $\text{R}^3$  representa  $\text{R}^7$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{5c}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Het}^2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}-\text{Het}^1$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}-\text{Het}^1$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})-\text{Het}^2$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{5d}\text{R}^{5e}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Het}^1$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{C}(\text{OH})(\text{alquil C}_{1-4})_2$ , halo, o  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor,  $-\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$ ,  $\text{Het}^1$ ,  $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{O}$ -



$(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alquil  $\text{C}_{1-4}$ -Ar,  $-\text{O}$ -alquil  $\text{C}_{1-4}$ -OH, y  $-\text{O}$ -alquil  $\text{C}_{1-4}$ - $\text{NH}_2$ ;

cada uno de  $\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{5b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,

alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con uno o más átomos de halo, y

25 alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,  $-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{O}$ -alquil  $\text{C}_{1-4}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}$ -alquil  $\text{C}_{1-4}-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$ ,  $-\text{O}$ -alquil  $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$  y  $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;

$\text{R}^{5c}$  representa hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

cada uno de  $\text{R}^{5d}$  y  $\text{R}^{5e}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

30 alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

5 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6e</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

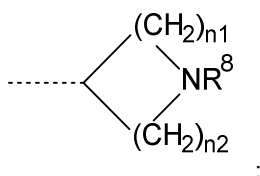
10 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

15 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

20 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



25 n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

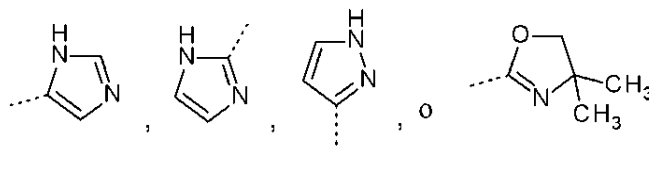
R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

35 Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

R<sup>7</sup> representa



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

La presente invención también se refiere a métodos para preparar compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

- 5 Se encontró que los compuestos de la presente invención inhibían PI3K $\beta$  per se o pueden someter el metabolismo a una forma (más) activa *in vivo* y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.
- 10 A la vista de la farmacología antes mencionada de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para uso como un medicamento.

En particular, los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento del cáncer.

- 15 La presente invención concierne también al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K $\beta$ , para el tratamiento o la prevención de cáncer.

- 20 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, se definen más detalladamente diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de esta forma puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

#### Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

- 25 Cuando cualquier variable ocurra más de una vez en cualquier componente o en cualquier fórmula (por ejemplo, la Fórmula (I)), su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los demás casos.

- 30 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, se pretende que indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente resistente para superar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico.

- 35 Cuando dos o más sustituyentes estén presentes en un resto, estos pueden, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, reemplazar hidrógenos en el mismo átomo o pueden reemplazar átomos de hidrógeno en átomos diferentes en el resto.

Será evidente para el experto que, a menos que se indique otra cosa o sea evidente por el contexto, un sustituyente en un grupo heterociclilo puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo.

- 40 El sufijo "C<sub>x-y</sub>" (en que x e y son números enteros), tal como se utilizan en esta memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> contiene de 3 a 6 átomos de carbono, etc.

El término "halo", como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto.

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa en esta memoria un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Así, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.

El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferentemente desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Grupos alquilo C<sub>1-4</sub> pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en esta memoria. Cuando se usa en esta memoria un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener.

Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo).

El término "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los ejemplos compuestos en los que R<sup>1b</sup> y R<sup>1a</sup> se toman juntos para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- son los compuestos 1-4, 10, 14-19, 23-52, 54-55, 57-58, 62-67, 69-72, 75-77, 93-96, 101-103, 106-107, 112, 249-255.

Los ejemplos de compuestos en los que R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> se toman juntos para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- son los compuestos 244-245.

En el caso en el que L representa -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, se pretende que el átomo de C con los dos hidrógenos (-CH<sub>2</sub>-) esté unido al anillo fenilo en la estructura de fórmula (I).

En el caso en el que L representa -CH<sub>2</sub>-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, se pretende que el átomo de C con el sustituyente de alquilo C<sub>1-4</sub> (-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-) esté unido al anillo fenilo en la estructura de fórmula (I).

En el caso en el que L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-, se pretende que "X" esté unido al anillo fenilo en la estructura de fórmula (I).

En el caso en el que L representa -X-CHR<sup>1c</sup>-, se pretende que el átomo de C con el sustituyente R<sup>1c</sup> (-CHR<sup>1c</sup>-) esté unido al anillo fenilo en la estructura de fórmula (I).

En una realización, la expresión "al menos un heteroátomo" está restringida a "1, 2 o 3 heteroátomos", en una realización particular a "1 o 2 heteroátomos", en una realización más particular a "1 heteroátomo".

Los ejemplos de un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N (por ejemplo, en el Anillo A), incluyen, azetidínilo, morfolínilo, piperidínilo, pirrolidínilo, 1,1-dióxido-tietanilo, 1,1-dióxido-tiomorfolínilo, piperazinilo, dioxolanilo, oxazolidínilo, oxetanilo y tetrahidrofuránilo.

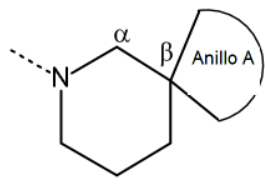
Los ejemplos de un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N (por ejemplo, en Het<sup>1</sup>), incluyen, azetidínilo, morfolínilo, piperidínilo, pirrolidínilo, 1,1-dióxido-tietanilo, 1,1-dióxido-tiomorfolínilo, piperazinilo, dioxolanilo, oxazolidínilo, oxetanilo, tetrahidrofuránilo, 4,5-dihidro-1,3-oxazolilo y hexahidro-1H-1,4-diazepínilo.

Los ejemplos de un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N (por ejemplo, en Het<sup>1</sup>), incluyen, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazinilo y octahidro-pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo.

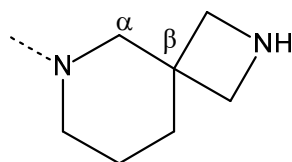
Het<sup>1</sup> que representa un heterociclilo bicíclico, en particular, es un heterociclilo bicíclico condensado.

Het<sup>1</sup> se puede unir al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo de anillo disponible según sea apropiado, si no se especifica otra cosa. En una realización particular, Het<sup>1</sup> está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno.

- 5 Será evidente que cuando dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en la definición de Het<sup>1</sup> se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A, se forma un resto espiro. Por ejemplo, cuando Het<sup>1</sup> representa 1-piperidinilo, en donde dos sustituyentes en el átomo de carbono en posición  $\beta$  se toman juntos para formar, junto con el átomo de carbono común al que están unidos, el Anillo A, se forma el siguiente resto espiro:

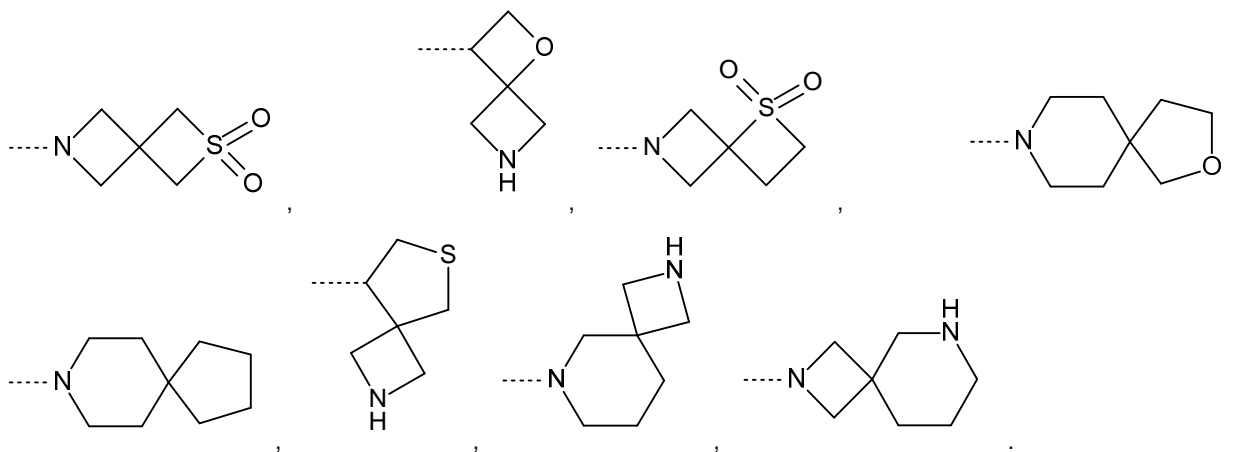


en particular, si en el ejemplo anterior el anillo A representa 3-azetidino, se forma el siguiente resto espiro:



10

Ejemplos de estos restos espiro incluyen



15

Siempre que los sustituyentes estén representados por una estructura química, "---" representa el enlace de unión al resto de la molécula de fórmula (I).

Cuando uno de los sistemas de anillo esté sustituido con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes pueden reemplazar, a menos que se indique de otro modo o resulte claro del contexto, cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno del sistema del anillo.

20

El término "sujeto", tal como se emplea en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activos que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser



humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

5 Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en esta memoria, se refiera a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

10 La expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en esta memoria, pretende incluir los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

Tal como se utiliza en esta memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como enlaces en cuña o en cuña con trazo discontinuo, o indicado de otra manera como que tienen una configuración particular (por ejemplo, R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómeros posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

15 En lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria, la expresión "compuesto de Fórmula (I)" pretende incluir los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo.

Los términos y expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" en lo que antecede y en lo que sigue en esta memoria se utilizan de manera indistinta.

20 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

25 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

30 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o la configuración Z. Sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas, siempre que sea químicamente posible.

35 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o

40 (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada.

45 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50 %, preferentemente menos de un 20 %, más preferentemente menos de un 10 %, aún más preferentemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y aún más preferentemente menos de un 1 %, de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Estas formas, en la medida en que puedan existir, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un compuesto sencillo puede existir tanto en su forma estereoisomérica como tautomérica. Por ejemplo, será evidente para el experto



que cuando  $R^7$  representa , también está incluido .

5 Para los usos terapéuticos, las sales de los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de los mismos, son aquellos en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

10 Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y sus solvatos sean capaces de formar. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado de este tipo. Ácidos apropiados comprende, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, p. ej., ácidos clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico; u ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cicláamico, salicílico, p-aminosalicílico y pamoico. En cambio, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

20 Los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina y lisina. Inversamente, la forma de sal se puede convertir, mediante tratamiento con un ácido, en la forma de ácido libre.

30 El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar, así como N-óxidos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos y alcoholatos.

Los compuestos de la invención, tal como se preparan en los procedimientos descritos más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar una de otra siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I), y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado a partir del grupo constituido por  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona a partir del grupo constituido por  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es  $^2\text{H}$ .

En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

50 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH;

5 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

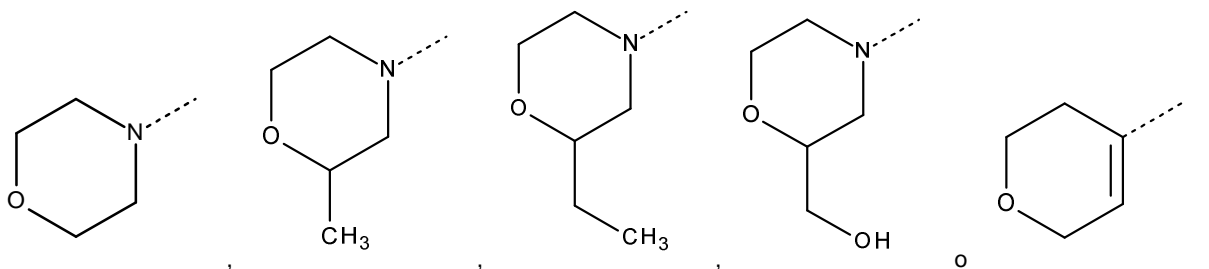
R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y

-NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

10 o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

R<sup>2</sup> representa

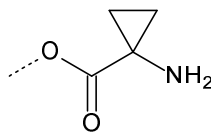


cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 cada uno de R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa

20 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-



CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>-Ar, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

25 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OH, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

30 alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

5 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6e</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

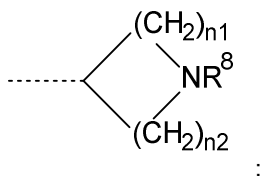
10 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

15 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

20 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



25 n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

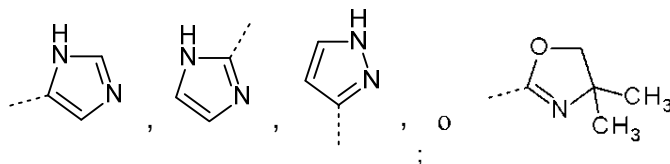
R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

35 Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

R<sup>7</sup> representa



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

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

5 Y representa  $CR^3$  o N;

L representa  $-CH(\text{alquilo } C_{1-4})-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$ ,  $-CH(\text{alquilo } C_{1-4})-CH(\text{alquilo } C_{1-4})-$ ,  $-CHR^{1a}-X-$ , o  $-X-CHR^{1c}-$ ;

X representa O, S, o  $NR^{1b}$ ;

$R^{1a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{1c}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

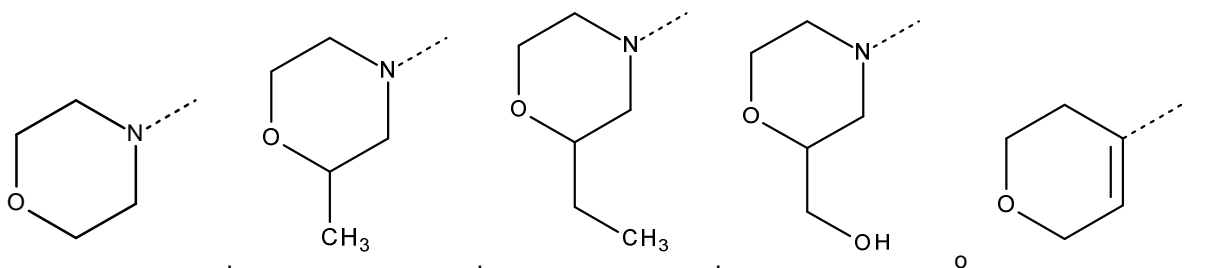
10  $R^{1b}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ , o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ , y

$-NR^{6c}R^{6d}$ ;

o  $R^{1b}$  se toma junto con  $R^{1a}$  o  $R^{1c}$  para formar  $-(CH_2)_3-$ ;

o  $R^{1b}$  se toma junto con  $R^{1c}$  para formar  $-(CH_2)_2-$  o  $-(CH_2)_4-$ ;

15  $R^2$  representa

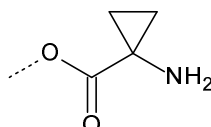


cada uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo  $C_{1-4}$ ;

20 cada uno de  $R^{6c}$  y  $R^{6d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ , y  $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ;

$R^3$  representa  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-C(=O)-Het^1$ ,  $-C(=O)-NH-Het^2$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(OH)(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ , halo, o  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-$



25  $CH(NH_2)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)$ -alquilo  $C_{1-4}$ -Ar,  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ -OH, y  $-O$ -alquilo  $C_{1-4}$ - $NH_2$ ;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

- 5 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 10 cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

- 15 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

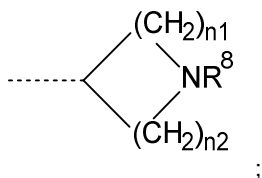
- 20 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

- 25 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;
- 30

cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



- 35 n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

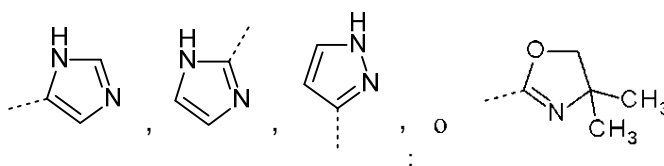
R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

5 p representa 1 o 2;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

R<sup>7</sup> representa



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

10 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa -CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

15 R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

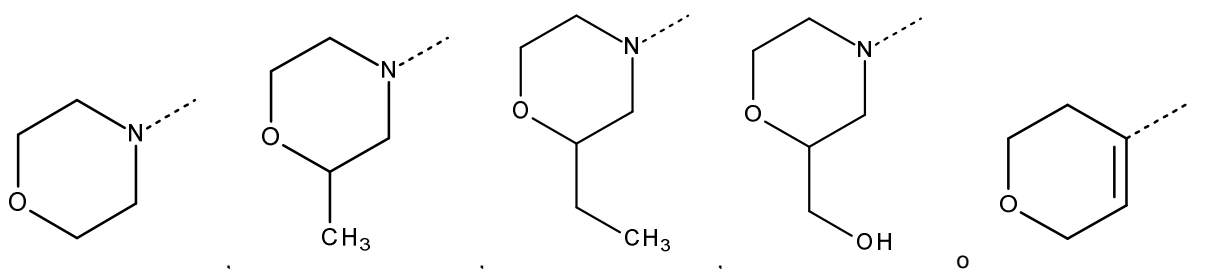
R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

20 o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

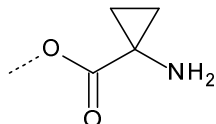
R<sup>2</sup> representa



25 cada uno de R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-



CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, , -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

5 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

15 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

20 cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

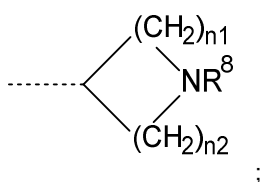
cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

25 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

30 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

35 Het<sup>2</sup> representa





n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

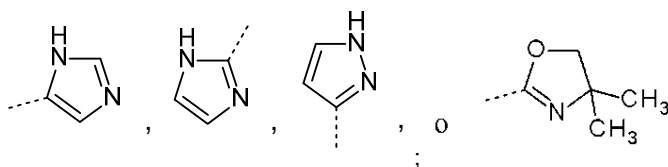
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 5 el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

- 10 R<sup>7</sup> representa



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

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

- 15 Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa -CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH;

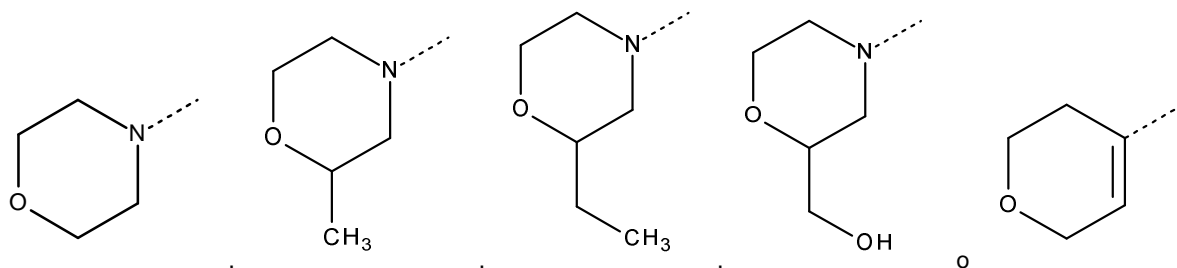
R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 20 R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

R<sup>2</sup> representa



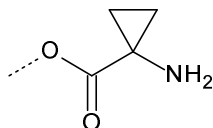
- 25

cada uno de R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-N(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-N(alquil C<sub>1-4</sub>)-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>,

-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa

- 5 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-



CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, , -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

- 10 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

- 15 alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

- 20 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -(C=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

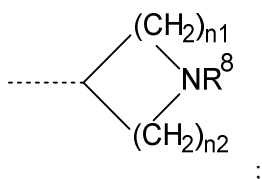
- 25 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

- 30 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

- 35 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

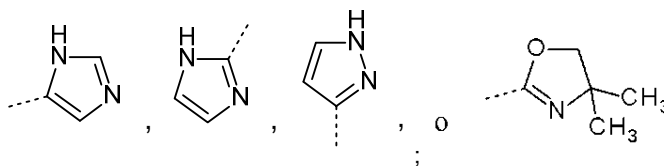
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

5 R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

10 p representa 1 o 2;

R<sup>7</sup> representa



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

15 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa -CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH;

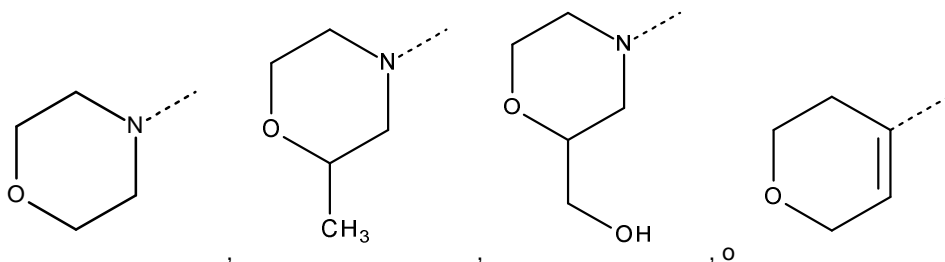
20 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>, -C(=O)-NH-alquilo C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH,

5 -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-OH;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

10 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OH, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -(C=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

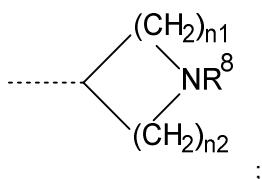
cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

25 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 9 miembros bicíclico que contiene al menos un átomo de N;

30 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>); o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



n1 representa 1;

n2 representa 1 o 2;

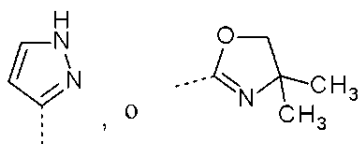
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

5 R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

el Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, y S(=O)<sub>p</sub>;

p representa 2;

R<sup>7</sup> representa



10

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

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

15 L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

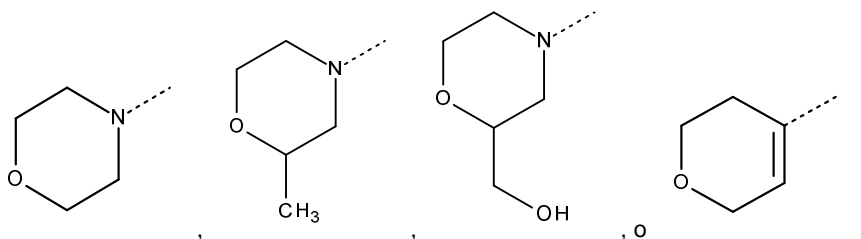
R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

5 cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

15 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -(C=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6e</sup>R<sup>6h</sup>;

20 cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente -NH<sub>2</sub>;

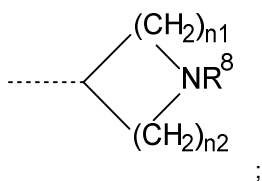
cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

25 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5, o 6 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo parcialmente saturado de 9 miembros bicíclico que contiene al menos un átomo de N;

30 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, y -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>); o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



35 n1 representa 1;

n2 representa 1;

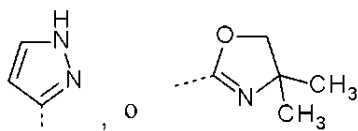
R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

el Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, y S(=O)<sub>p</sub>;

p representa 2;

R<sup>7</sup> representa



5 ; y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes limitaciones:

10 (i) L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

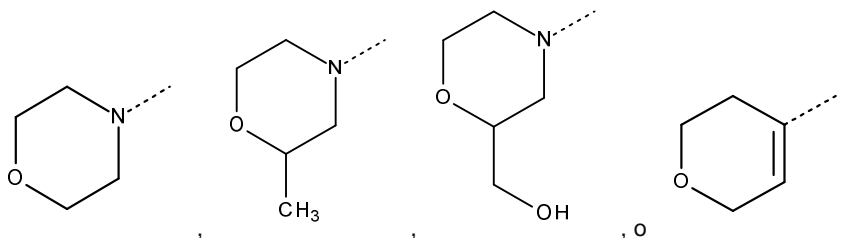
(ii) R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

15 (iii) R<sup>2</sup> representa



(iv) R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

20 (v) cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

25 (vi) cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 (vii) cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente -NH<sub>2</sub>;

(viii) cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

(ix) Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo parcialmente saturado de 9 miembros bicíclico que contiene al menos un átomo de N;

5 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, y -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>); o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

10 (x) cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

(xi) n1 representa 1;

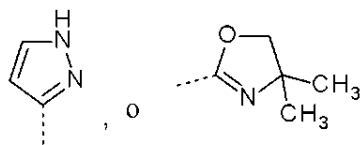
n2 representa 1;

(xii) R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

15 (xiii) el Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, y S(=O)<sub>p</sub>;

(xiv) p representa 2;

(xv) R<sup>7</sup> representa



20 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

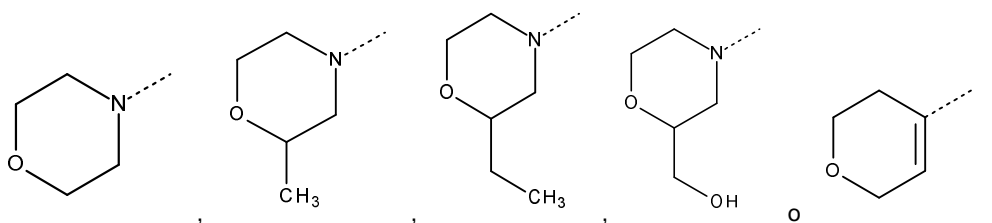
25 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y

-NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

30 R<sup>2</sup> representa



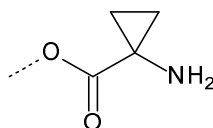


cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

5

R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-



CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar, , -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>;

10 cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

15

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

20

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

25

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

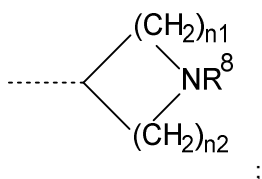
30 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

35

cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

40 Het<sup>2</sup> representa



n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

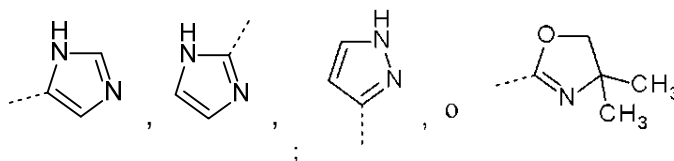
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

- 5 el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

- 10 Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

R<sup>7</sup> representa



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

- 15 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

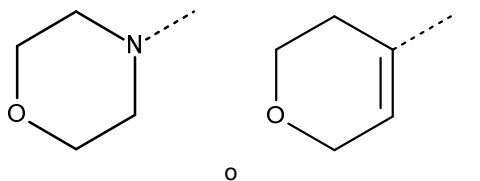
R<sup>1a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; en particular alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 20 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

R<sup>2</sup> representa



- 25 R<sup>3</sup> representa -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

- 5 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

- 10 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

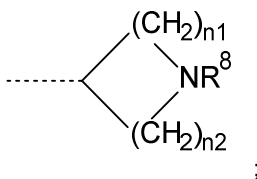
- 15 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

- 20 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

- 25 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



n<sub>1</sub> representa 1 o 2;

- 30 n<sub>2</sub> representa 1 o 2;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 35 el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

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

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

5 X representa NR<sup>1b</sup>;

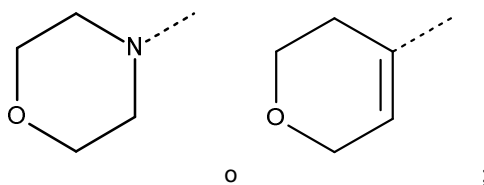
R<sup>1a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; en particular alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

10 R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

15 cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, y halo;

20 Het<sup>1</sup> representa un heterocicilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

25 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

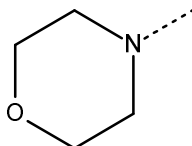
L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

5 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6e</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

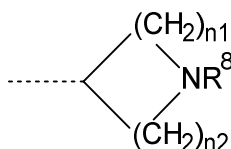
15 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterocicilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

20 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterocicilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

25 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



n1 representa 1 o 2;

30 n2 representa 1 o 2;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterocicilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

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

- 5 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

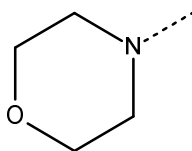
L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

- 10 R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>;

- 15 cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

- 20 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

- 25 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

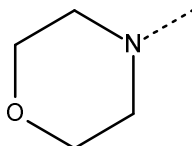
L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-;

X representa NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 30 R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; en particular hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

5 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

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

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-CH_2-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ , o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y

$-NR^{6c}R^{6d}$ ;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar  $-(CH_2)_3-$ ;

15 Het<sup>1</sup> representa un heterocicilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

20 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $-NR^{9a}R^{9b}$ , alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2$ -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo C<sub>1-4</sub>) y  $-N$ (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterocicilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

30 R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y  $-NR^{6c}R^{6d}$ .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>1b</sup> siempre se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

- 10 X representa NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

- 20 X representa NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Y representa CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> representa -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y representa N.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-.



En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

X representa NR<sup>1b</sup>.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno.

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>1b</sup> no se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup>.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

- 20 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y

-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A.

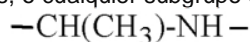
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

- 35 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L representa -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en



cualquiera de las otras realizaciones, en la que L representa  $\text{R}$  (estereoquímica R).

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en

cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het<sup>1</sup> como se define en cualquiera de las otras realizaciones está unido al resto de la molécula a través de un átomo de N.

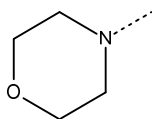
5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het<sup>1</sup> es piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het<sup>1</sup> es piperazin-1-ilo sustituido con dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het<sup>1</sup> es piperazin-1-ilo sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub> en la posición 3 y un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub> en la posición 5.

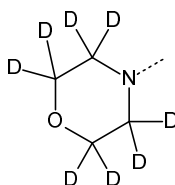
15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>2</sup> representa

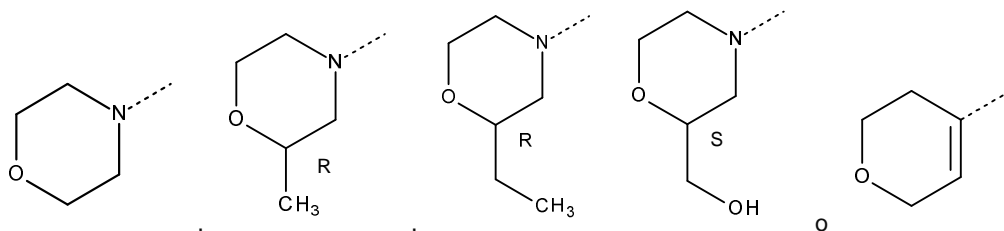


20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>2</sup> representa

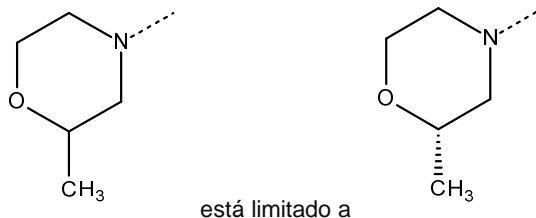


25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>2</sup> representa



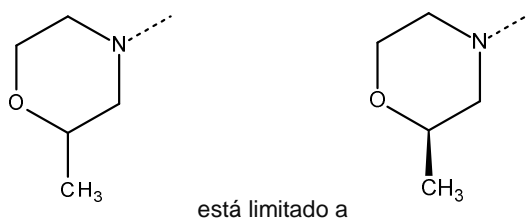
30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>2</sup> que representa

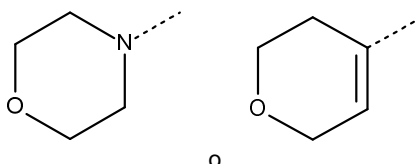


5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R<sup>2</sup> que representa

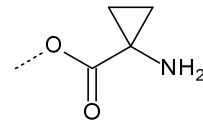


10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>2</sup> representa



15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>3</sup> representa  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)$ -alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ , alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)$ -alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-C(OH)(alquilo C_{1-4})_2$ , halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste

en hidroxilo, flúor,  $-NR^{5f}R^{5g}$ , Het<sup>1</sup>,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)$ -alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)$ -alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,  $-O$ -alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y  $-O$ -alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>.



20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>3</sup> es distinto de R<sup>7</sup>.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 12, 14, 39, 117, 158, 184 y 276, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 12, 14, 39, 117, 158, 184, 328, 211 y 276, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 117, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

5 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 117.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 184, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 184.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 276, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 276.

15 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 158, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 158.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 14, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

20 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 14.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 12, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 12.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 39, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 39.

30 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 328, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 328.

35 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 211, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto 211.

Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente quedan incluidas en el alcance de esta invención.

### Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

5 En esta sección, al igual que en todas las otras secciones, a menos que el contexto lo indique de otro modo, referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los otros sub-grupos y ejemplos de los mismos según se define en esta memoria.

10 La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe aquí en lo que sigue y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o que se preparan por procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno. Por ejemplo, el experto se dará cuenta de que algunos de los esquemas generales en los que Y es Y<sup>1</sup>, dependiendo de las condiciones de reacción, también pueden aplicarse para casos en los que Y representa -(C=O)-O-H o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con OH.

15 Alternativamente, compuestos de la presente invención también se pueden preparar mediante protocolos de reacción análogos tal como se describe en los esquemas de reacción que figuran más adelante, combinados con procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

20 El experto apreciará que en las reacciones descritas en los Esquemas, aunque esto no siempre se muestra explícitamente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo) cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual. Los grupos protectores se podrán eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Esto se ilustra en los ejemplos específicos. Por ejemplo, un experto apreciará que, por ejemplo, la preparación del compuesto 17 de acuerdo con el Esquema 1, requiere la escisión del *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en medios ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico 4 N en acetonitrilo a 0 °C o a temperatura ambiente. Por ejemplo, el compuesto 244 se obtiene después de la escisión del *tert*-butildimetilsililo en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Por ejemplo, el compuesto 79 se prepara de acuerdo con el Esquema 3 a partir del compuesto 78 mediante una reacción de aminación catalizada por paladio usando *N*-*boc*-1,2-diaminoetano seguido de la escisión del *tert*-butoxicarbonilo (Boc) con ácido trifluoroacético como la fuente de ácido.

30 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de gas de N<sub>2</sub>.

Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento posterior de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o los productos de una reacción química tal como, por ejemplo, la desactivación, cromatografía en columna, extracción).

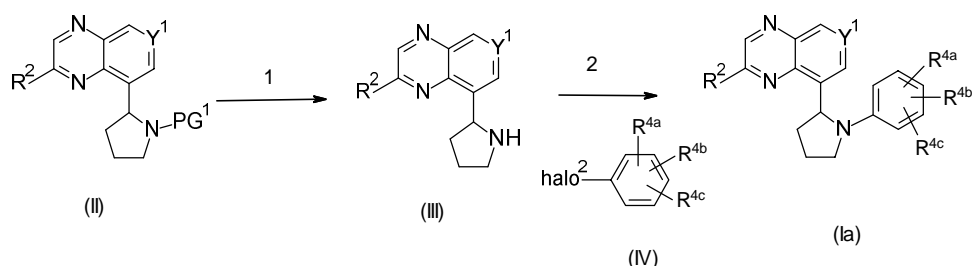
35 El experto comprenderá que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede utilizar un calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

El experto apreciará que otra secuencia de las reacciones químicas mostradas en los Esquemas a continuación, también puede dar como resultado el compuesto deseado de fórmula (I).

40 La persona experta reconocerá que los compuestos intermedios y los compuestos finales mostrados en los esquemas que figuran más adelante se pueden funcionalizar adicionalmente de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L se define como se muestra en el esquema 1 e Y es Y<sup>1</sup> que es N o CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>,

45 -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ia), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1 en el que PG<sup>1</sup> es un grupo protector tal como, por ejemplo, un *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y halo<sup>2</sup> se define como Cl, Br o I. Todas las demás variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



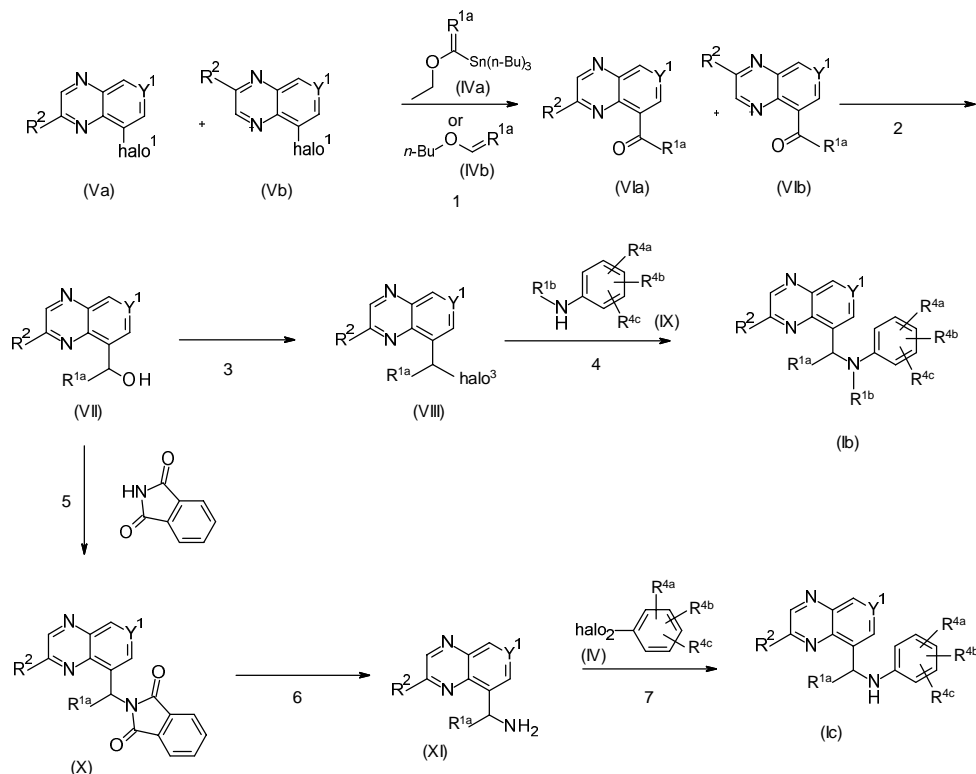
Esquema 1

En el esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA), un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM), a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;

2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, Xanthphos o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L se define como se muestra en el esquema 2 e Y es Y<sup>1</sup> que es N o CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo, y R<sup>1a</sup> se define como alquilo C<sub>1-4</sub>, representándose dichos compuestos por la fórmula (Ib) e (Ic), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2 en el que halo<sup>1</sup> se define como Cl, Br e I, y halo<sup>3</sup> se define como Cl o Br. "n-Bu" significa n-butilo. Todas las otras variables en el Esquema 2 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema 2

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

5 1: En el caso del reactivo (IVa), en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) ( $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ ), un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente o abierto; después, en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl acuoso, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;

10 En el caso del reactivo (IVb), en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (DPPP), una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C; después, en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C;

2: en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de metanol y diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, en presencia o no de un aditivo adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de cerio (III);

15 3: en presencia de un reactivo de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, tribromuro de fósforo o cloruro de tionilo, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 10 °C o temperatura ambiente;

4: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50 o 60 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

20 5: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato di-terc-butilo, una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;

6: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidrazina monohidrato, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C;

25 7: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, cloro[2-(dodiclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (precatalizador de primera gen. Brettphos), una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-metil-2-butanol, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente.

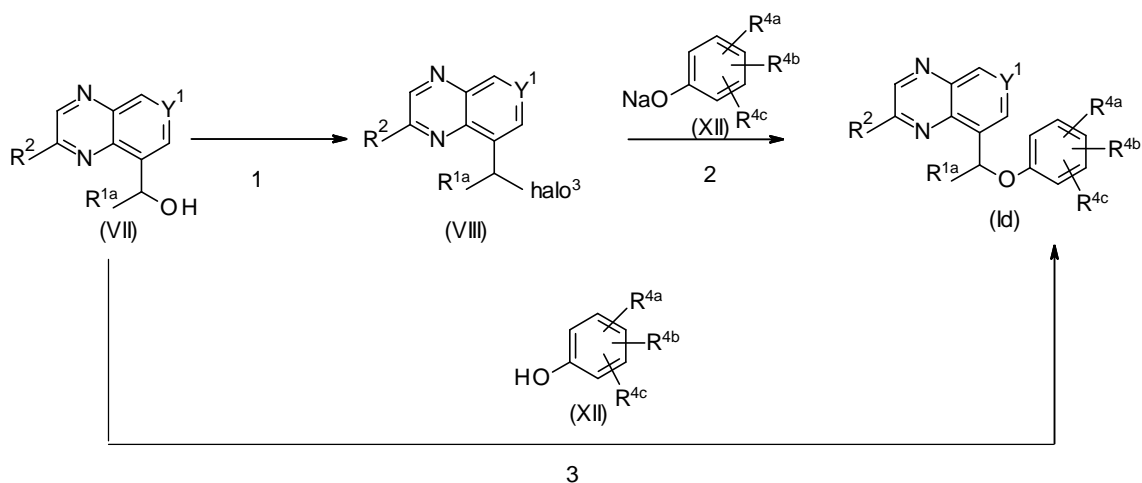
En general, compuestos de fórmula (I) en la que

L se define como se muestra en el esquema 3;

30 Y es  $\text{Y}^1$  que es N o  $\text{CR}^3$  en la que  $\text{R}^3$  se define como -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -(C=O)-O-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -(C=O)- $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ , -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo;

$\text{R}^{1a}$  se define como alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o hidrógeno para la etapa 1 y 2, y se define de acuerdo con el alcance de la presente invención para la etapa 3);

35 representándose dichos compuestos por la fórmula (Id), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3, en la que halo<sup>1</sup> se define como Cl, Br o I y halo<sup>3</sup> se define como Cl o Br. Todas las demás variables en el Esquema 3 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema 3

En el esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en presencia de un reactivo de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, tribromuro de fósforo o cloruro de tionilo, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 10 °C o temperatura ambiente;

2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50 o 60 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

10 3: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de di-terc-butilo, una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;

Como alternativa, en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, cianoetiltributilfosforano, un disolvente, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 60 °C, en un recipiente cerrado herméticamente.

15 En general, compuestos de fórmula (I) en la que

L se define como se muestra en el esquema 4;

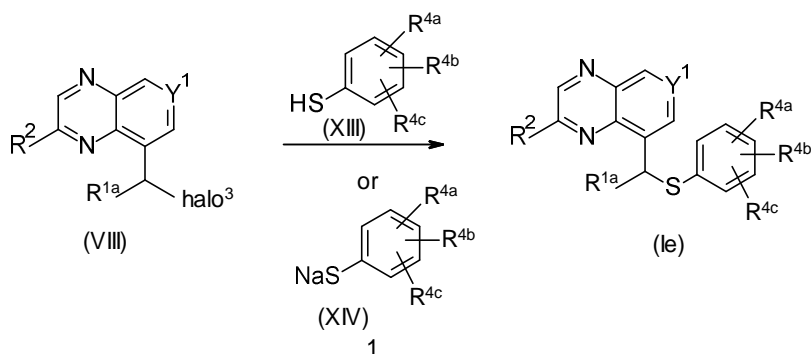
Y es Y<sup>1</sup> que es N o CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>,

-(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo;

R<sup>1a</sup> se define como alquilo C<sub>1-4</sub> o hidrógeno;

20 representándose dichos compuestos por la fórmula (Ie), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4 en el que halo<sup>3</sup> se define como Cl o Br. Todas las demás variables en el Esquema 4 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



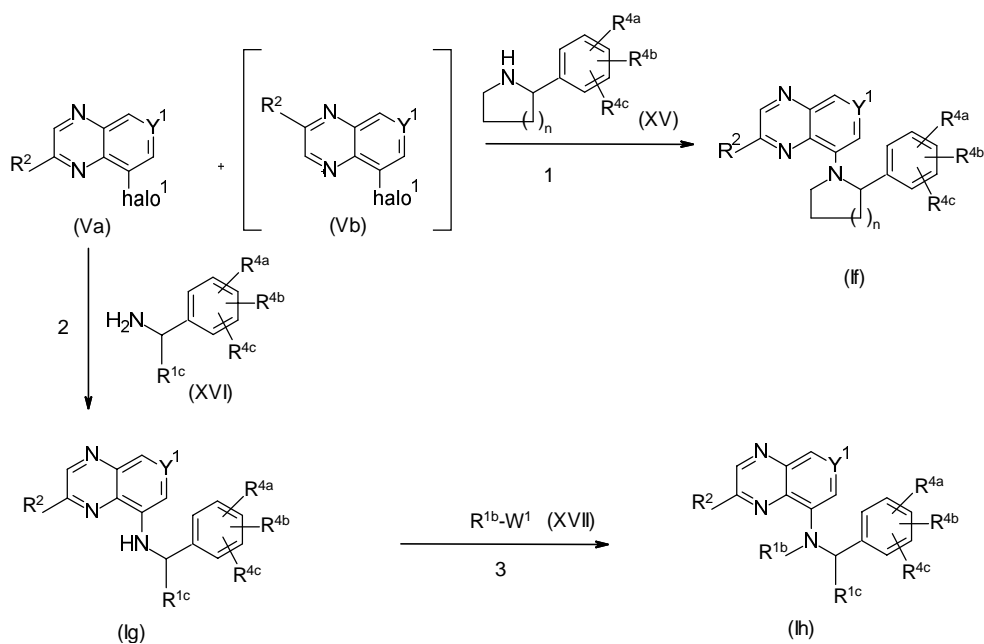


Esquema 4

En el esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50 o 60 °C, en un recipiente cerrado herméticamente.

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L se define como se muestra en el esquema 5 e Y es Y<sup>1</sup> que es N o CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo, representándose dichos compuestos por la fórmula (If), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5 en el que halo<sup>1</sup> se define como Cl, Br o I, W<sup>1</sup> es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, Cl, Br o I, y n es 0, 1 o 2. Además, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son diferentes de hidrógeno para el fin del Esquema 5. Todas las otras variables en el Esquema 5 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

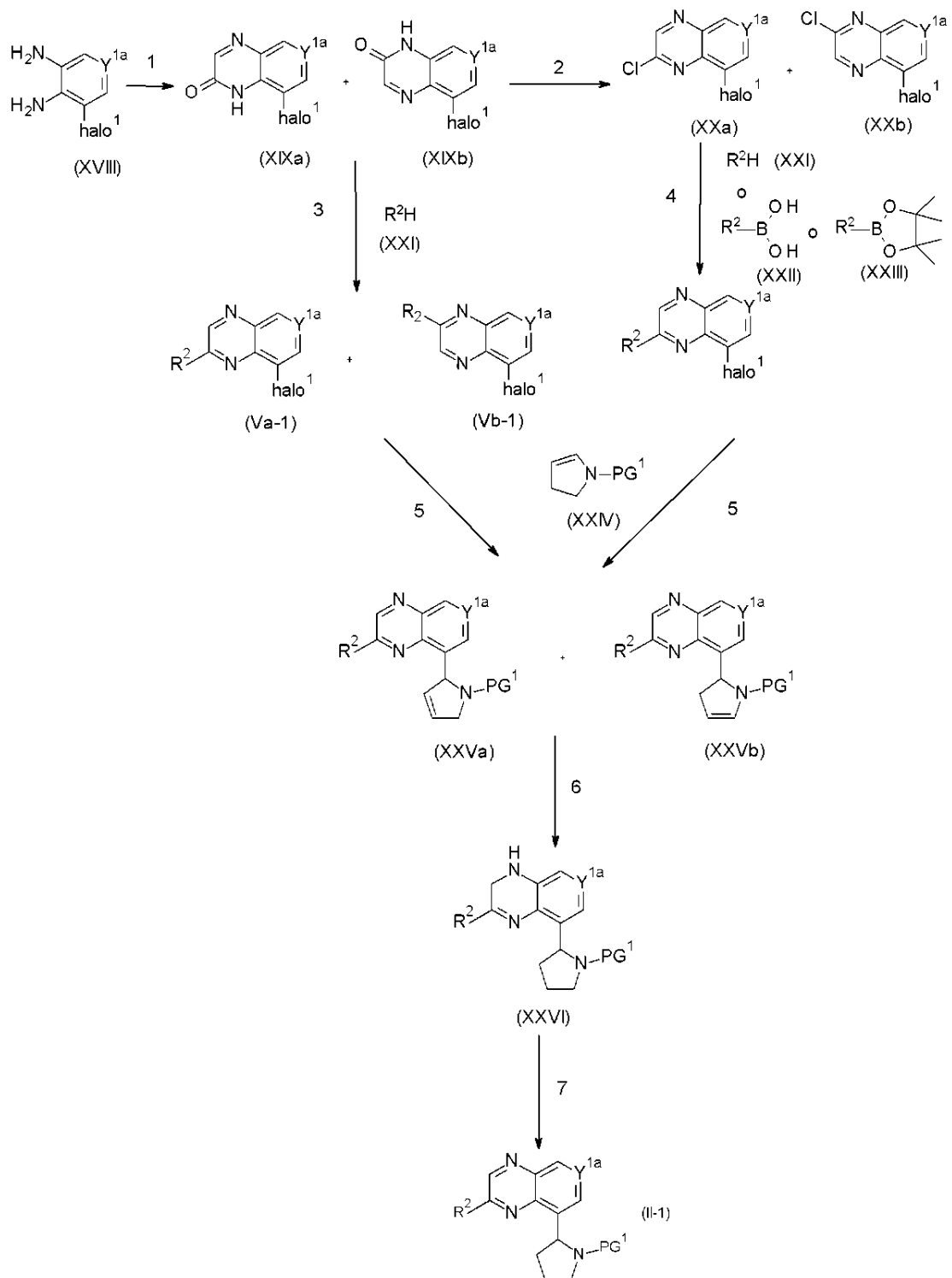


Esquema 5

En el esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (precatalizador de primera gen. Brettphos), con o sin un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2,6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, alcohol *terc*-amílico (2-metil-2-butanol) o tolueno, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

- 5 2: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (precatalizador de primera gen. Brettphos) o acetato de paladio, con o sin un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2,6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo o 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, alcohol *tert*-amílico, tolueno o dioxano, a una temperatura adecuada con variación de 80 a 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;
- 3: en presencia de un agente de desprotonación adecuado, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.
- 10 Un subgrupo de los Intermedios de fórmula (II) usados en el Esquema 1 anterior, nombrados por la presente Intermedios de fórmula (II-1) en la que L se limita de acuerdo con el esquema 6 e Y es Y<sup>1a</sup> que es N, -C-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C-(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6 en el que PG<sup>1</sup> es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un Boc, y halo<sup>2</sup> se define como Cl, Br o I. Todas las demás variables en el Esquema 6 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema 6

En el esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, ácido 2,2-dihidroxi acético, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de agua y metanol, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;

5 Como alternativa, en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, un una solución de glioxalato de etilo en tolueno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada, tal como un disolvente a reflujo;

2: en presencia de un reactivo de cloración adecuado, tal como, por ejemplo, tricloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ), a una temperatura adecuada, tal como 80 °C;

10 3: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de fosforil bromo-trispirrolidino-fosfonio, una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;

4: en el caso de un intermedio de fórmula (XXI): en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como un disolvente a reflujo;

15 en el caso de un intermedio de fórmula (XXII) o en el caso de un intermedio de fórmula (XXIII): en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano, base adecuada tal como, por ejemplo, fosfato potásico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

20 5: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;

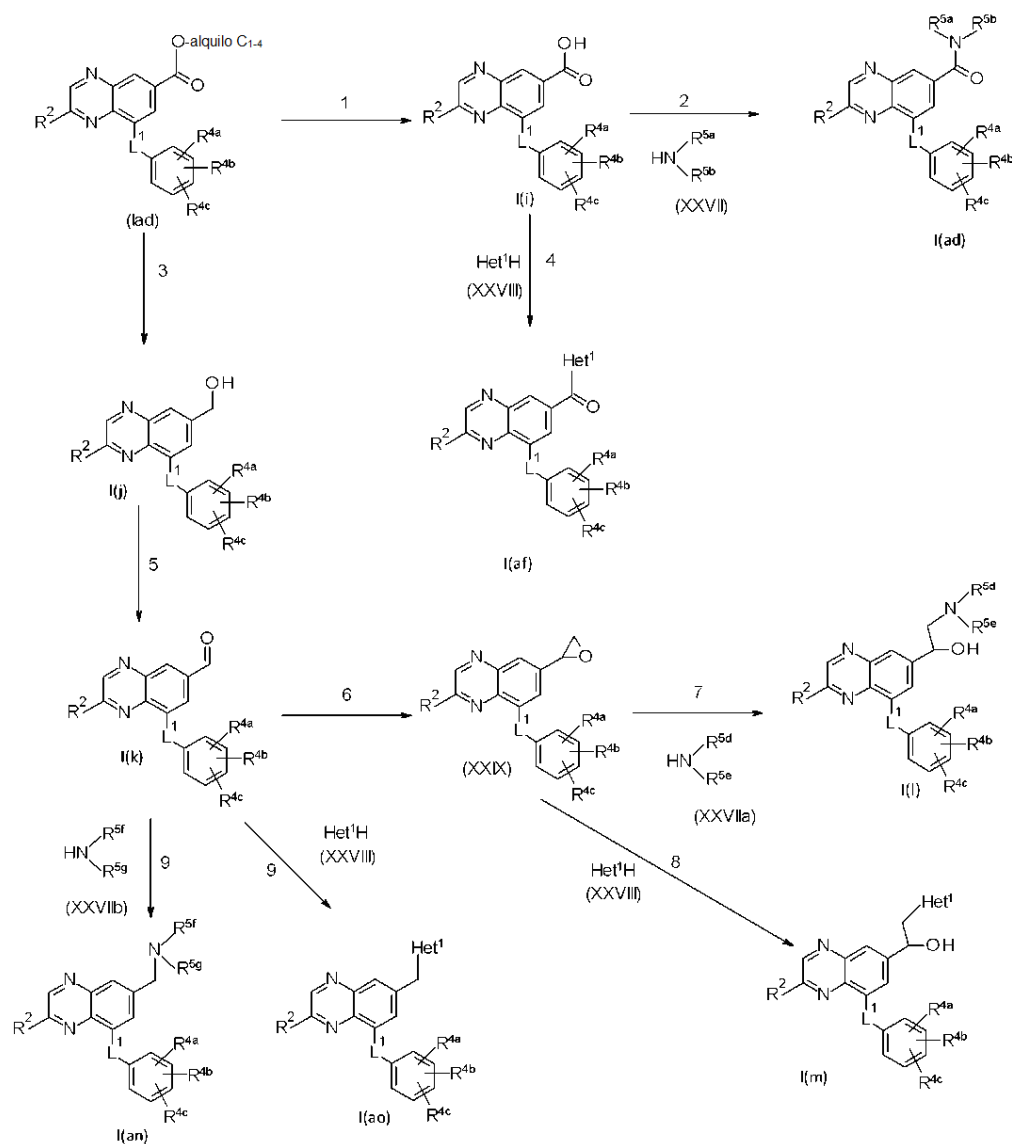
6: en presencia de hidrógeno, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, óxido de platino (IV), un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;

25 7: en presencia de un reactivo de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, óxido de manganeso, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L es  $\text{L}^1$  que es  $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$  o  $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$ ; e Y es  $\text{Y}^a$  que es  $\text{CR}^3$  en la que  $\text{R}^3$  se define como  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{5d}\text{R}^{5e}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Het}^1$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$  o

30  $-\text{CH}_2-\text{Het}^1$ , representándose dichos compuestos respectivamente por los compuestos de fórmula (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Iad), I(ae), I(an) e I(ao), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7.

Todas las otras variables en el Esquema 7 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



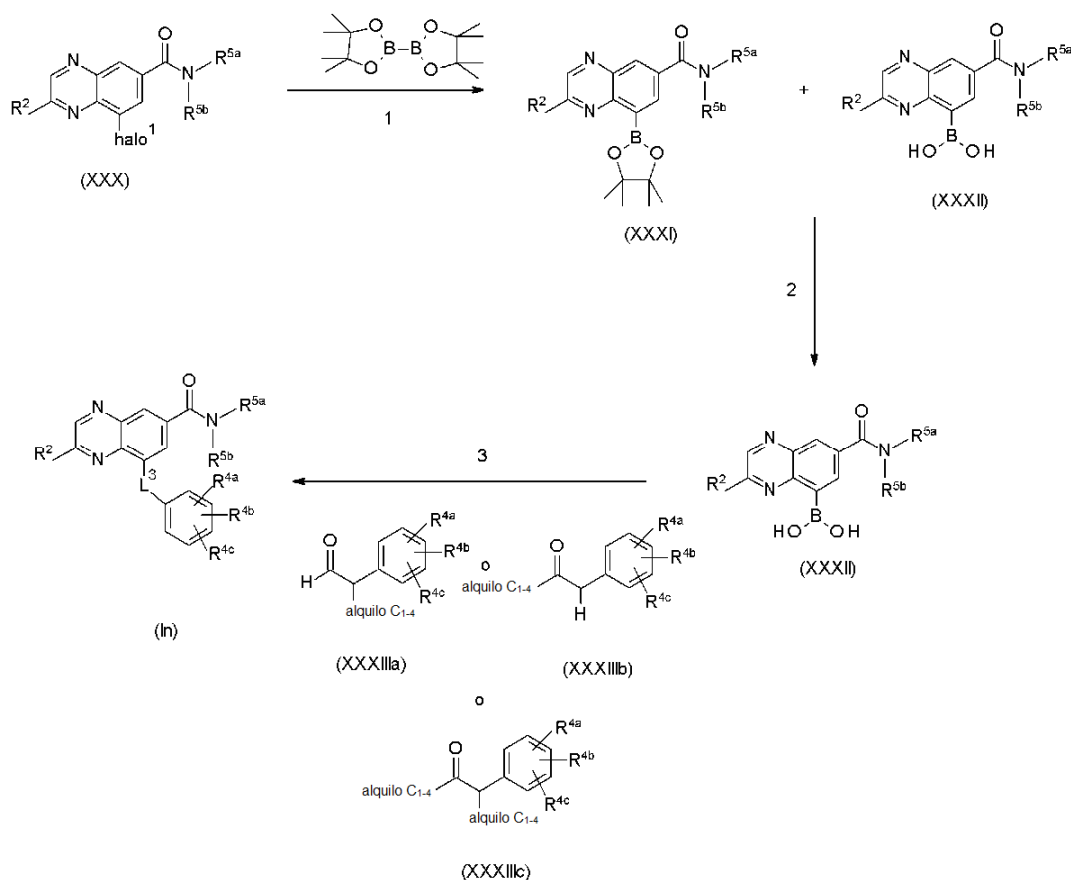
Esquema 7

En el esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de litio monohidrato o carbonato sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de agua y tetrahidrofurano o una mezcla de agua, metanol y tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50 °C o temperatura ambiente;
- 2: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio, hexafluorofosfato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilén]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) o 1,1'-carbonildiimidazol, una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o metiltetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 3: en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, -70 °C;

- 4: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, HBTU, COMU, HATU o 1,1'-carbonyldiimidazol, una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o metiltetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 5 5: en presencia de un reactivo de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 6: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro trimetilsulfonio, un reactivo de desprotonación adecuado, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 70 °C;
- 10 7: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;
- 8: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 100 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;
- 15 9: en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico, eventualmente una base adecuada, tal como, por ejemplo, acetato sódico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.

20 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L es L<sup>3</sup> definido como -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, o -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)- e Y se define como CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> se define como -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, representándose dichos compuestos por la fórmula (In), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8 en el que halo<sup>1</sup> se define como Cl, Br o I. Todas las demás variables en el Esquema 8 se definen como anteriormente o de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema 8

En el esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, Bis(pinacolato)diboro, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base adecuada, tal como, por ejemplo, acetato potásico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 100 °C;

10 2: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, peryodato sódico, un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de agua y tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;

3: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, *N*-tosilhidrazina, una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, que varía entre 80 °C y 110 °C.

15 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L es L<sup>2</sup> que es -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-; y en la que Y es Y<sup>2</sup> que es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> es define como -CH(OH)alquilo C<sub>1-4</sub> o -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, representándose dichos compuestos respectivamente por la fórmula (Io) e (Ip), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 9.

Para el fin del Esquema 9, halo<sup>4</sup> se define como Cl o Br;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

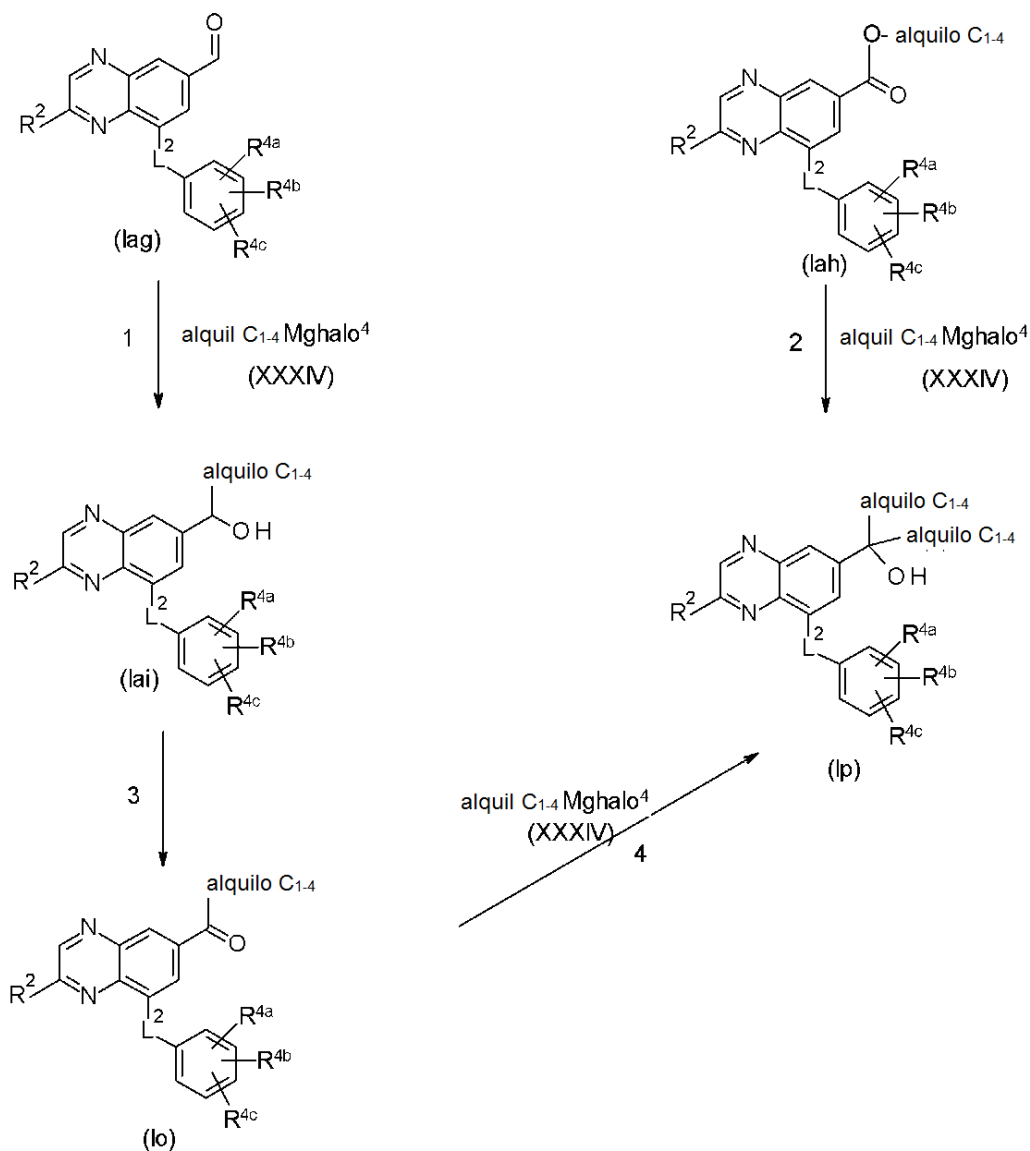
20 R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

Todas las otras variables en el Esquema 9 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



5 Esquema 9

En el esquema 9, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 10 °C;

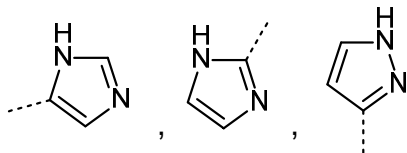
10 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 10 °C;

3: en presencia de un reactivo de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;

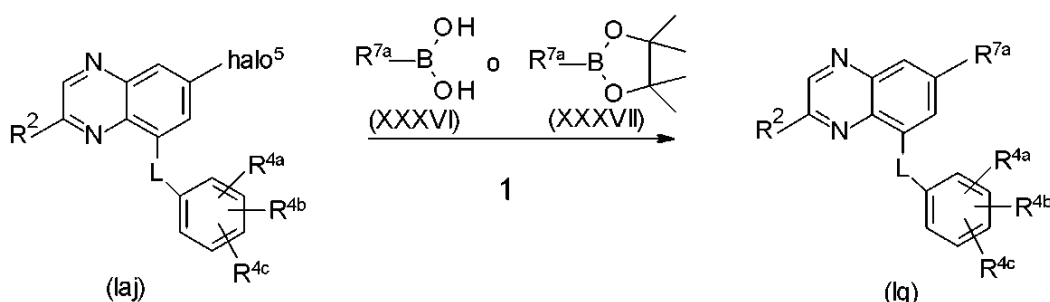


4: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 10 °C.

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es Y<sup>3</sup> que es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> está restringido a R<sup>7a</sup> que se define como



5 , representándose dichos compuestos por la fórmula (Iq), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10 en el que halo<sup>5</sup> se define como Cl, Br o I. Todas las demás variables en el Esquema 10 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

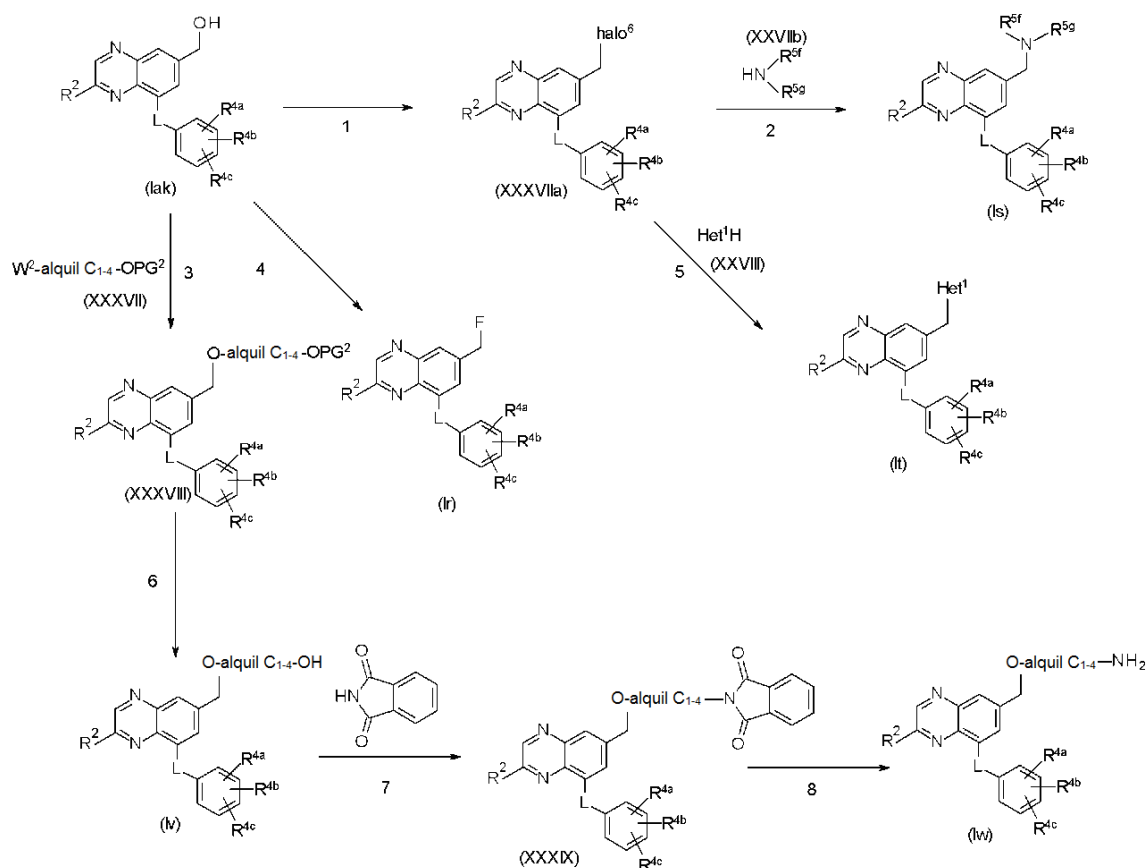


Esquema 10

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

10 1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 95 °C, y eventualmente seguido de la escisión de grupos protectores usando los métodos del estado de la técnica.

15 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es Y<sup>4</sup> que es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> se define como CH<sub>2</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, representándose dichos compuestos respectivamente por la fórmula (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv) e (Iw), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11 en el que halo<sup>6</sup> se define como Cl o Br, W<sup>2</sup> como un grupo saliente, tal como, por ejemplo, Cl o Br y PG<sup>2</sup> un grupo protector, tal como, por ejemplo, un *terc*-Butildimetilsililo (TBDMS). Todas las otras variables en el Esquema 11 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema 11

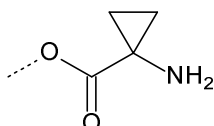
En el esquema 11, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un reactivo de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C;
- 10 3: en presencia de un reactivo de desprotonación adecuado, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 4: en presencia de un reactivo de fluoración adecuado, tal como, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 15 5: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C;
- 6: en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;
- 20 7: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato di-terc-butilo, una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;

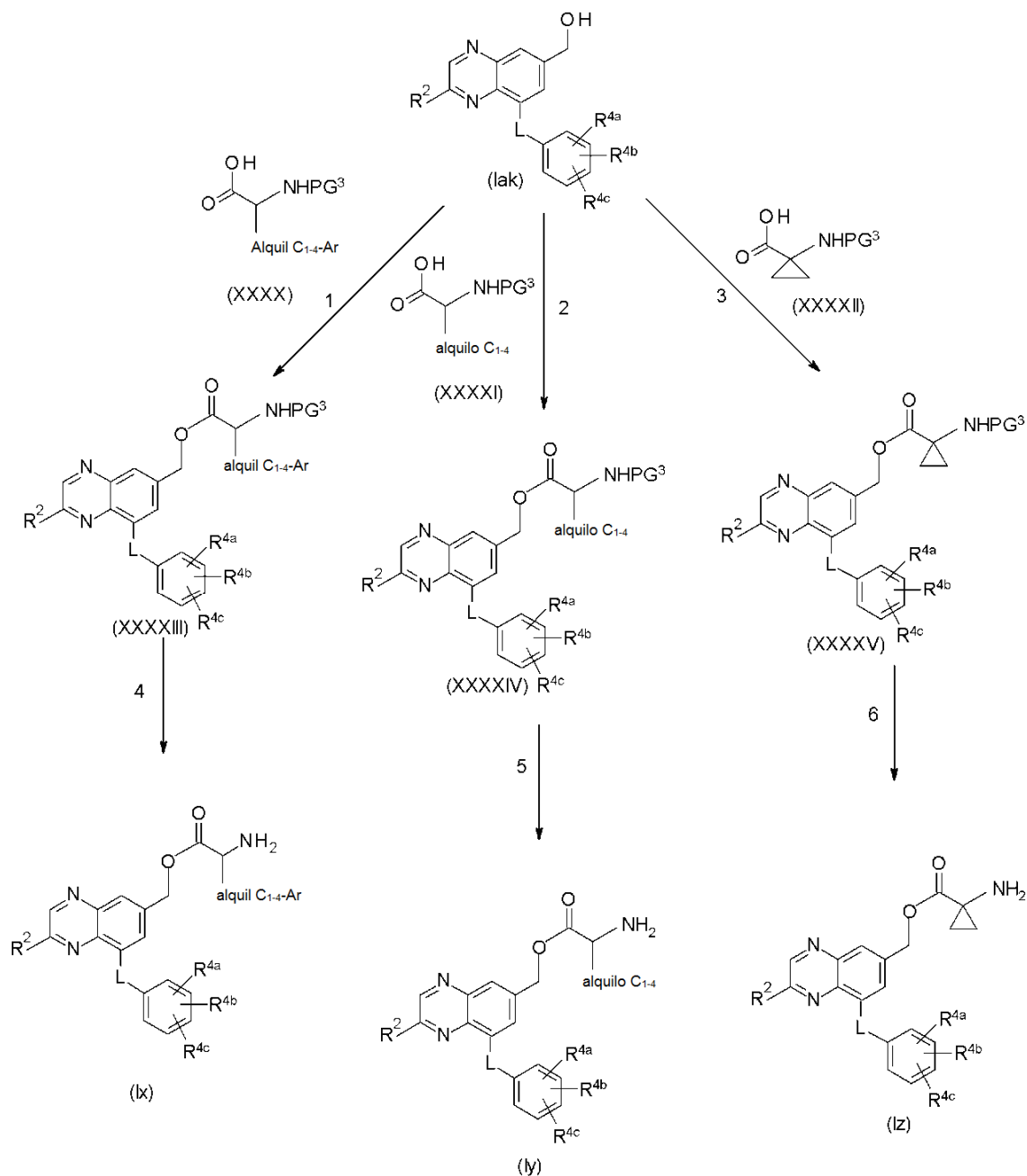
8: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidrazina monohidrato, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 80 °C.

5 Los compuestos de fórmula (l) en la que Y es Y<sup>5</sup> que es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> se define como alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub> pueden prepararse a partir del aldehído l(k) usando acoplamiento, tal como olefinación de Wittig o Horner Emmons con el compañero de acoplamiento apropiado seguido de reducción del doble enlace.

En general, los compuestos de fórmula (l) en la que Y es Y<sup>6</sup> que es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> se define como alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>-Ar y



10 , representándose dichos compuestos respectivamente por la fórmula (lx), (ly) e (lz), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12 en el que PG<sup>3</sup> se define como un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc. Todas las otras variables en el Esquema 12 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



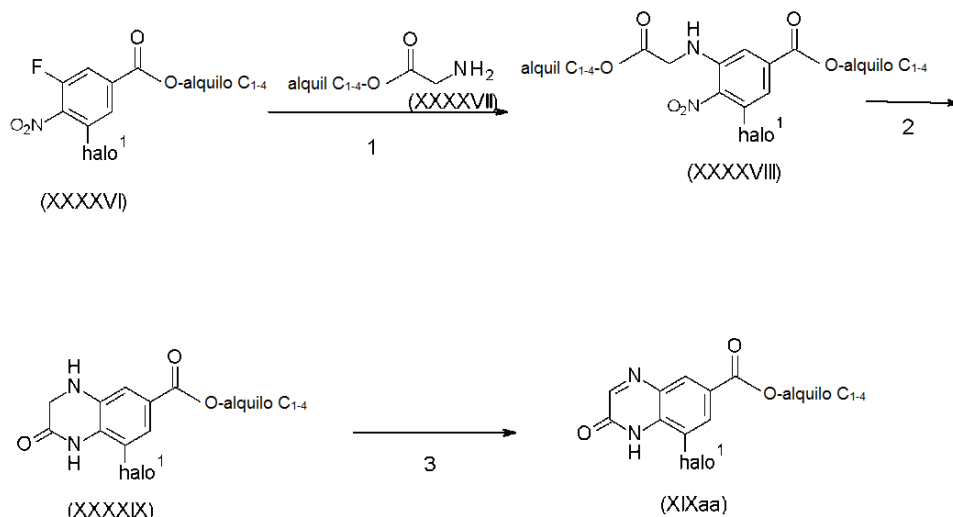
Esquema 12

En el esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1*H*-1,2,3-Triazolo[4,5-*b*]piridinio, 3-óxido, un aditivo adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilaminopiridina, una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, de DMF;

2: en presencia de un ácido, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano o metanol. Como alternativa, en presencia de paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado, tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno.

Los intermedios fórmula (XIXaa) cuando Y es Y<sup>7</sup> que es CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -(C=O)-O-alkilo C<sub>1-4</sub> usados en el Esquema 6 anterior pueden prepararse, como alternativa, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 13 en el que halo<sup>1</sup> se define como anteriormente. Todas las otras variables en el Esquema 13 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



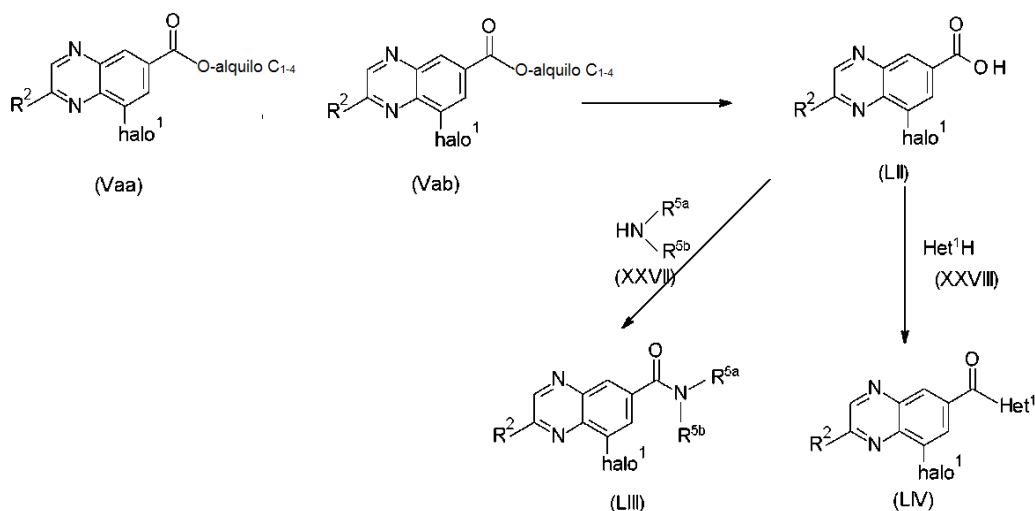
5

### Esquema 13

En el esquema 13, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;
- 10 2: en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de estaño (II) dihidrato, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada, tal como 80 °C;
- 3: en presencia de un reactivo de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.

- 15 En general, los compuestos de fórmula (I), en la que Y es Y<sub>1</sub> que es N o CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -alkilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alkilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo, representándose dichos compuestos por la fórmula (Ic), ya descritos en el esquema 2, pueden prepararse, como alternativa, de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 14. Todas las variables en el Esquema 14 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema 14

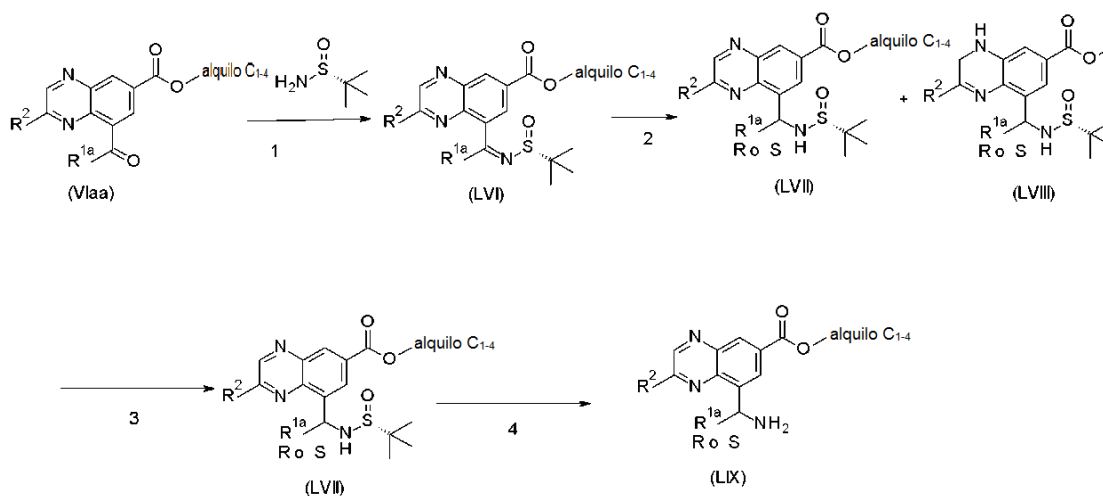
En el esquema 14, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, cianometiltributilfosforano, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 60 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente;

Como alternativa, en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo, una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, tributilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura a 0 °C durante la adición de reactivos y después, aumentar a 30 °C;

2: en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido tioglicólico, una base adecuada, tal como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.

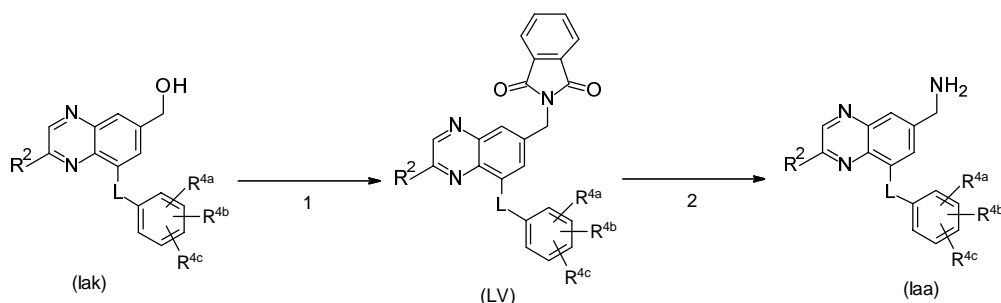
Los intermedios de fórmula (LIII) y (LIV), en la que Y es Y<sup>8</sup> que es CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -(C=O)-O-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, que puede usarse como material de partida en los Esquemas 2 y 5 anteriores, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 15. Todas las variables en el Esquema 15 se definen como anteriormente o de acuerdo con el alcance de la presente invención.



## Esquema 15

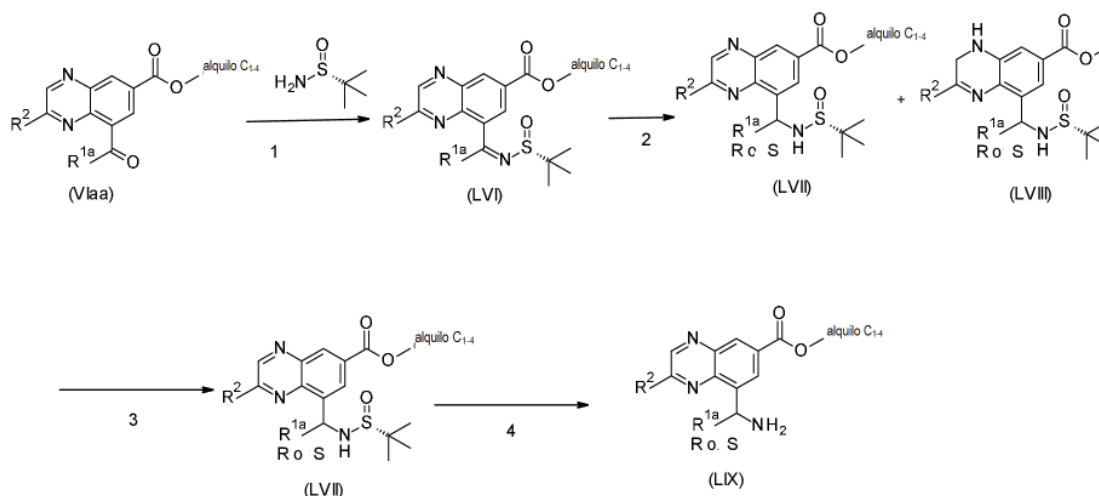
En el esquema 15, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de litio monohidrato o hidróxido sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de agua y tetrahidrofurano o una mezcla de agua, etanol y tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;
- 2: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, HBTU o 1,1'-carbonildiimidazol, una base adecuada, tal como, por ejemplo, <sup>2</sup>diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o metiltetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.
- 10 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es Y<sup>9</sup> que es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> se define como -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, representándose dichos compuestos por la fórmula (Iaa), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 16. Todas las variables en el Esquema 16 se definen como arriba o de acuerdo con el alcance de la presente invención.



## Esquema 16

- 15 En el esquema 16, se aplican las siguientes condiciones de reacción:
- 1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato di-*tert*-butilo, una fosfina adecuada, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 40 °C;
- 20 2: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidrazina monohidrato, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 70 °C.
- Los intermedios de fórmula (LIX) (subgrupo de intermedios de fórmula (XI) usados en el Esquema 2 anterior) en la que Y es Y<sup>10</sup> que es CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -(C=O)-O-alkilo C<sub>1-4</sub>, pueden prepararse en forma enantioméricamente pura de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 17. Todas las variables en el Esquema 17 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



Esquema

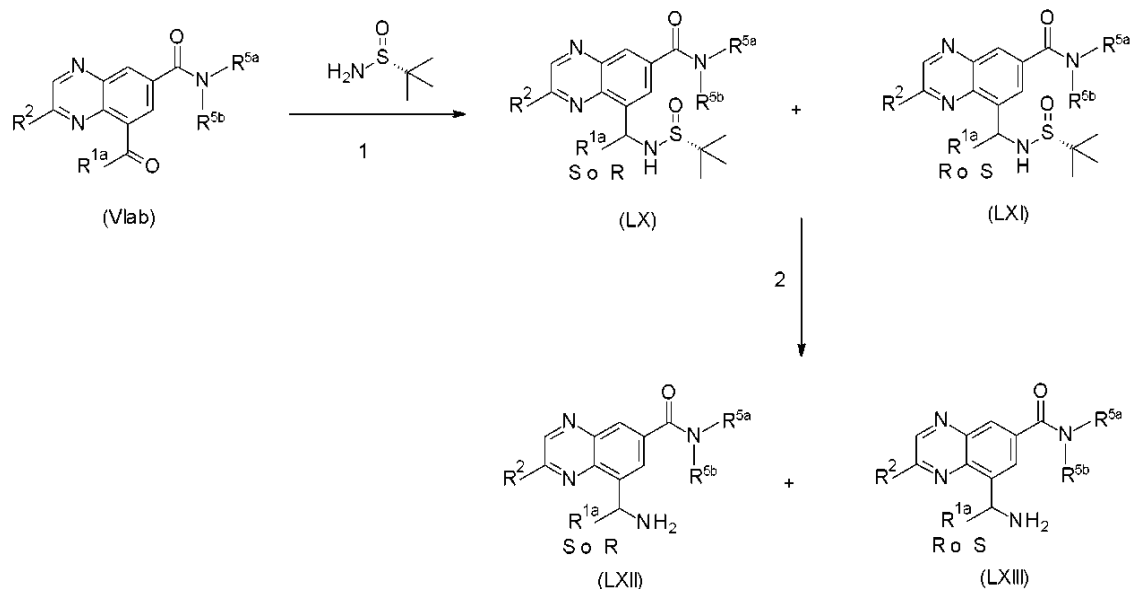
17

En el esquema 17, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, etóxido de titanio (IV), un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o ciclopentil metil éter, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 2: en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico, un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de metanol y diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, -15 °C;
- 10 3: en presencia de un reactivo de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;
- 15 4: en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de acetonitrilo y 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula (LXII) y (LXIII) (subgrupos de intermedios de fórmula (XI) usados en el Esquema 2 anterior) en la que Y es  $Y^{11}$  que es  $CR^3$  en la que  $R^3$  se define como  $-(C=O)-O-NR^{5a}R^{5b}$ , pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 18. Todas las variables en el Esquema 18 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.





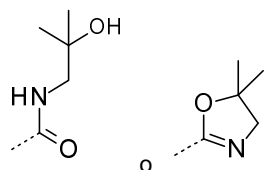
Esquema 18

En el esquema 18, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, etóxido de titanio (IV), un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o ciclopentil metil éter, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, que varía de temperatura a disolvente a reflujo; después, en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, que varía entre -50 °C y la temperatura ambiente;

2: en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

10 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L es L<sup>1</sup> que es -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-; e Y es Y<sup>12</sup> que es CR<sup>3</sup> en la



que R<sup>3</sup> se define como (lab) o (lac), representándose dichos compuestos respectivamente por la fórmula (lab) e (lac), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 19.

Para el fin del Esquema 19, X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

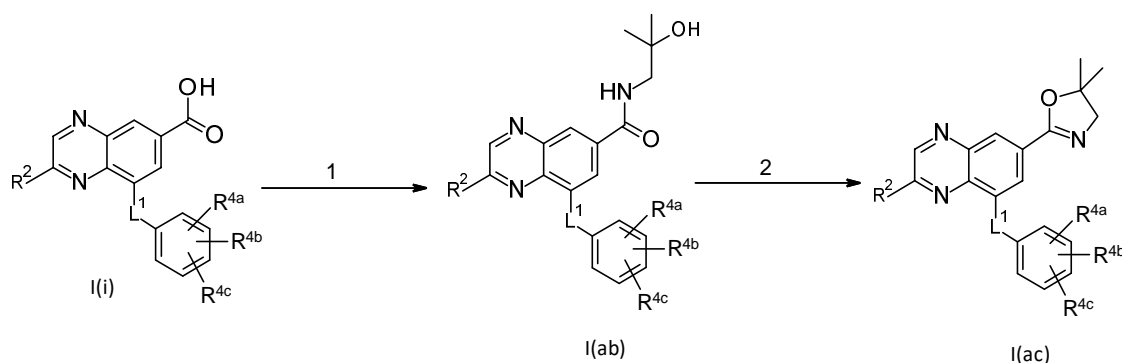
R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y

-NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

20 o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

Todas las otras variables en el Esquema 19 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



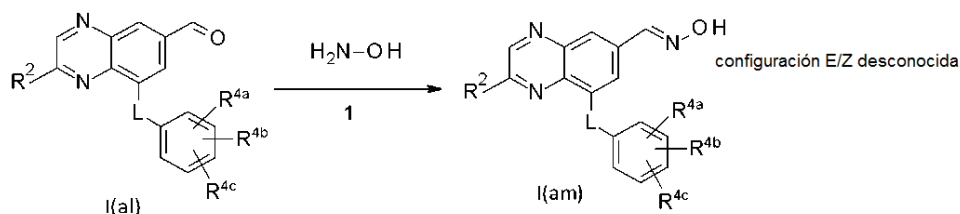
Esquema 19

En el esquema 19, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 1: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, HBTU o 1,1'-carbonildiimidazol, una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o metiltetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente;

10 2: en presencia de un reactivo de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es Y<sup>13</sup> que es CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -CH=N-OH, representándose dichos compuestos respectivamente por la fórmula I(am), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 20, en el que todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



15

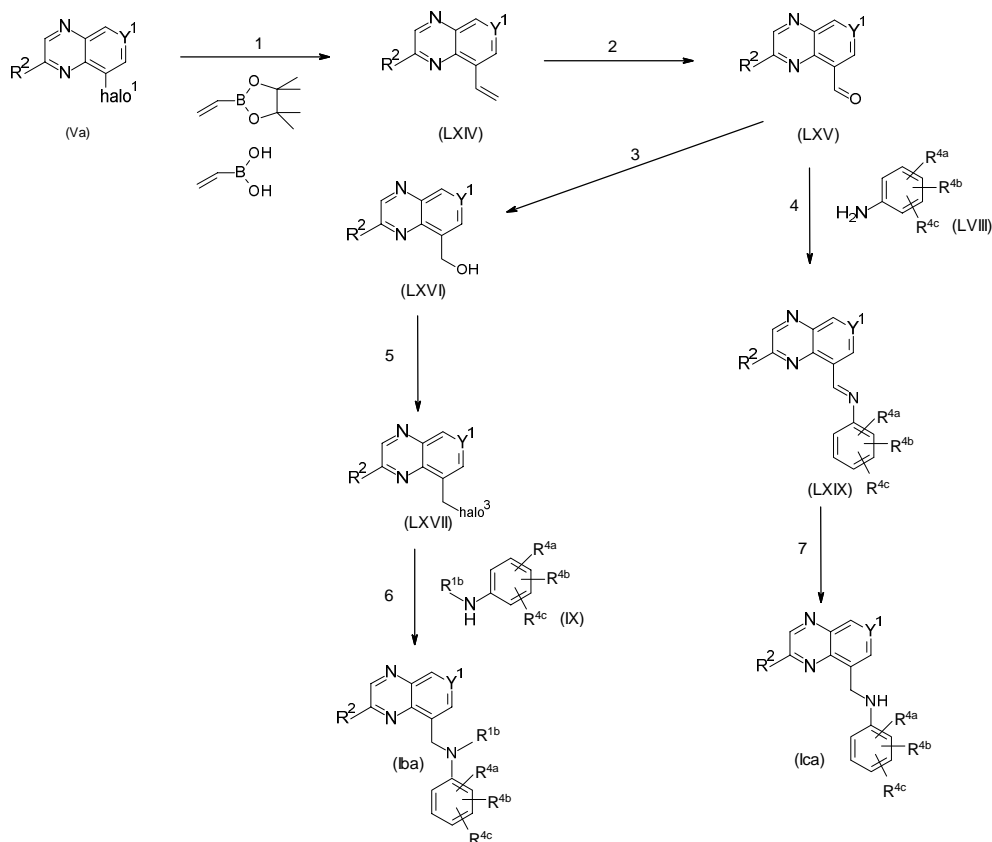
Esquema 20

En el esquema 20, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 100 °C.

20 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L se define como -CH<sub>2</sub>-X-; e Y es Y<sup>1</sup> que es N o CR<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se define como -alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> o halo; representándose dichos compuestos respectivamente por la fórmula I(ba) e I(ca), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 21.

Todas las otras variables en el Esquema 21 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

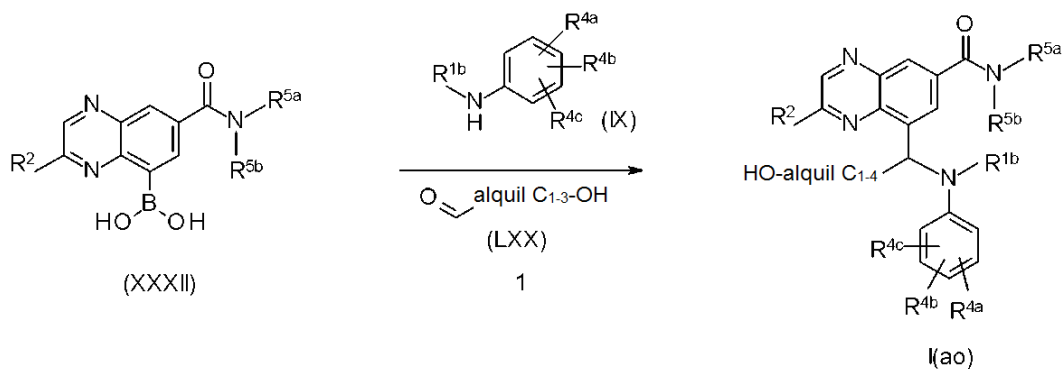


Esquema 21

En el esquema 21, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 5 1: en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano, una base adecuada, tal como, por ejemplo, fosfato potásico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como 90 °C, opcionalmente en un reactor sellado;
- 10 2: en presencia de un agente oxidativo adecuado, tal como, por ejemplo, tetóxido de osmio y peryodato sódico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;
- 3: en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de metanol y diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, en presencia o no de un aditivo adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de cerio (III);
- 4: en presencia de 4 Å de tamices moleculares, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en un reactor sellado;
- 15 5: en presencia de un reactivo de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, tribromuro de fósforo o cloruro de tionilo, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 10 °C o temperatura ambiente;
- 6: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50 o 60 °C, en un recipiente cerrado herméticamente;
- 20 7: en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano;

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L se define como  $-\text{CH}(\text{alquil C}_{1-4}\text{-OH})\text{-X-}$ , e Y se define como  $\text{CR}^3$  en la que  $\text{R}^3$  se define como  $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ ; representándose dichos compuestos por la fórmula I(ao), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 22. Todas las otras variables en el Esquema 22 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



5

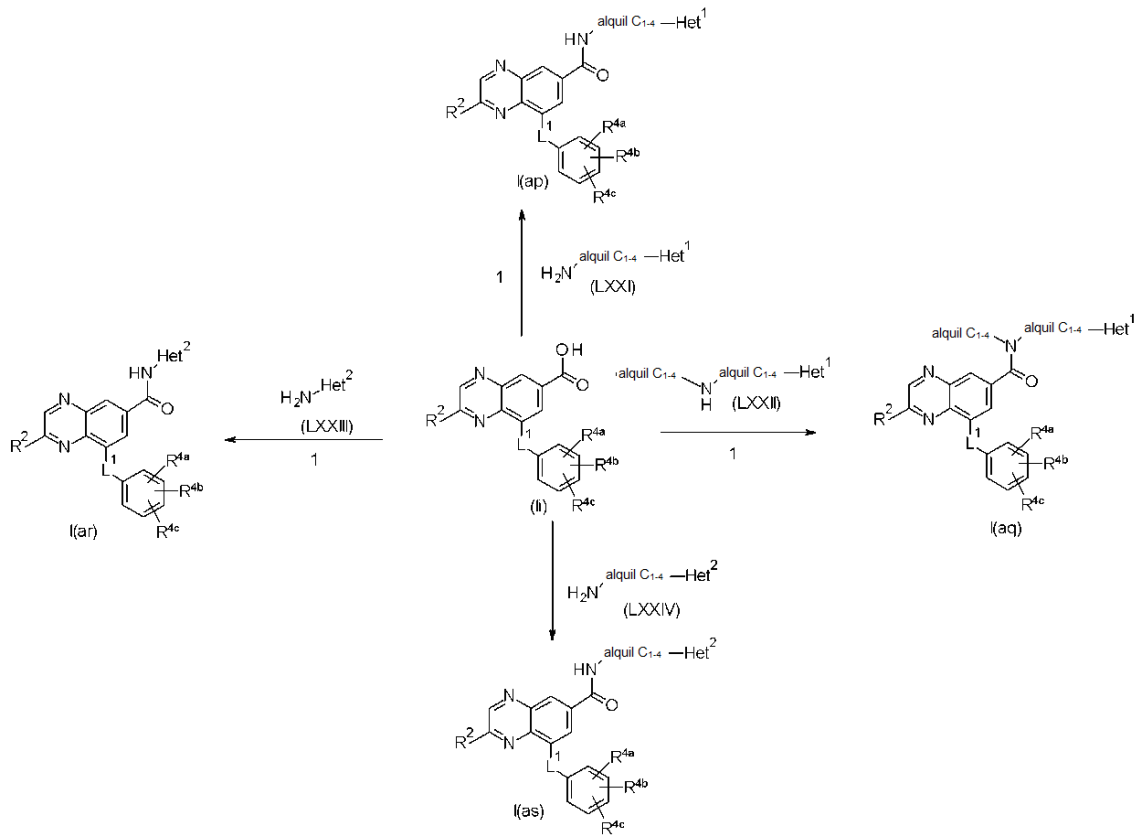
Esquema 22

En el esquema 22, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluoroisopropanol.

10 En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L es L<sup>1</sup> que es  $-\text{CHR}^{1a}\text{-X-}$  o  $-\text{X-CHR}^{1c}\text{-}$ ; e Y es Y<sup>a</sup> que es  $\text{CR}^3$  en la que  $\text{R}^3$  se define como  $-(\text{C}=\text{O})\text{-NH-alquil C}_{1-4}\text{-Het}^1$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{-N}(\text{alquil C}_{1-4})\text{-alquil C}_{1-4}\text{-Het}^1$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NHHet}^2$  o como  $-(\text{C}=\text{O})\text{-NH-alquil C}_{1-4}\text{-Het}^2$ , representándose dichos compuestos respectivamente por los compuestos de fórmula I(ap), I(aq), I(ar), e I(as), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 23.

Todas las otras variables en el Esquema 23 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

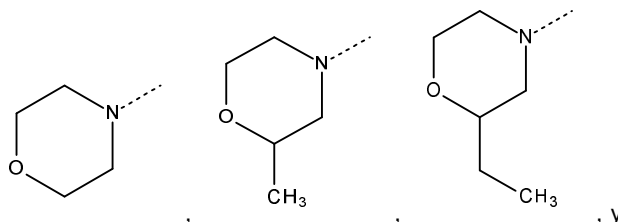


Esquema 23

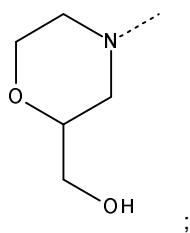
En el esquema 23, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- 1: en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio, hexafluorofosfato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilén]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) o 1,1'-carbonildiimidazol, una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropilamina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o metiltetrahidofurano, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

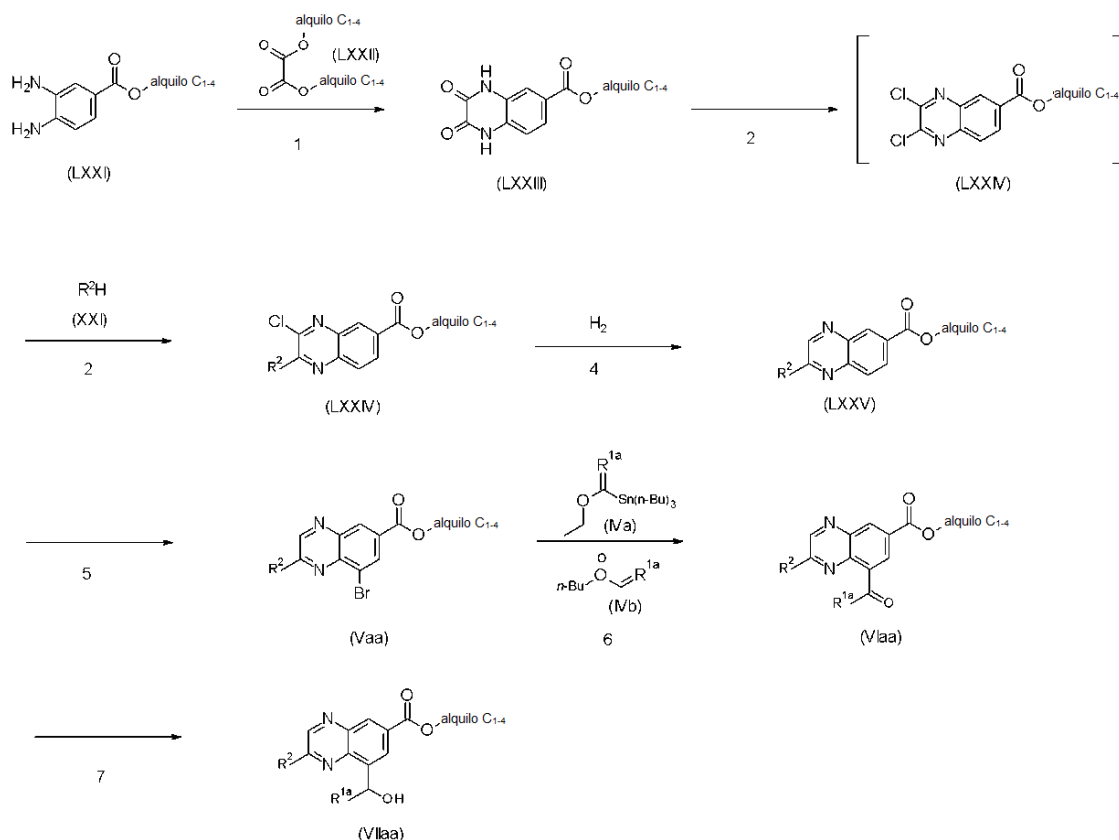
Un subgrupo de los Intermedios de fórmula (VII) usados en el Esquema 2 anterior, denominados por la presente



Intermedios de fórmula (VIIaa), en la que R<sup>2</sup> se restringe a



5 e Y se restringe a -C(=O)-O-alkilo C<sub>1-4</sub>, puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 24. Todas las otras variables en el Esquema 24 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



#### Esquema 24

En el esquema 24, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada, tal como reflujo;

2: en presencia de un reactivo de cloración adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, un aditivo adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano a una temperatura adecuada, tal como 80 °C;

5 3: en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trimetilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano;

4: en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono (Pd/C), en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano;

10 Después, tras la filtración del catalizador, el filtrado se trata con un agente de oxidación adecuado, tal como dióxido de manganeso, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, de 30 a 40 °C;

5: en presencia de un agente de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, dimetildibromohidantoína, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, de 30 a 40 °C;

15 6: En el caso del reactivo (IVa), en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente o abierto; después, en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl acuoso, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente;

20 En el caso del reactivo (IVb), en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (DPPP), una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, a una temperatura adecuada, tal como 100 °C; después, en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C;

7: en presencia de un agente reductor enantioselectivo, tal como, por ejemplo, (-)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como -35 °C.

25 En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificar posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, lavado y cromatografía.

30 Las formas quiralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, las formas quiralmente puras de los compuestos intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de compuestos quiralmente puros de Fórmula (I). También son útiles las mezclas enantioméricas de los productos intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

### Farmacología

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de PI3Kβ cinasa, opcionalmente, también tienen actividad inhibitoria de PI3Kδ.

35 Por lo tanto, se anticipa que los compuestos de acuerdo con la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares; en particular cáncer.

40 Debido a que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3Kβ, exhiben utilidad terapéutica en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento de neoplasmas susceptibles, particularmente los neoplasmas que exhiben una deficiencia de PTEN.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "deficiente en PTEN" o "deficiencia en PTEN" debe describir tumores con deficiencias de la función supresora de tumores de PTEN (Homología de Fosfatasa y Tensina). Una deficiencia de este tipo incluye mutación en el gen PTEN, reducción o ausencia de proteínas PTEN cuando se compara con PTEN de tipo salvaje, o mutaciones o ausencia de otros genes que provocan la supresión de la función PTEN.

"Neoplasma susceptible", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a neoplasmas que son susceptibles a tratamiento por parte de un inhibidor de cinasa, y particularmente a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento por un inhibidor de PI3Kβ. Neoplasmas que han sido asociados con una actividad inapropiada de la fosfatasa PTEN, y particularmente neoplasmas que exhiben mutaciones de PTEN, o una mutación de un activador aguas arriba de la PI3Kβ cinasa o la sobre-

expresión de un activador aguas arriba de la PI3K $\beta$  cinasa y, por lo tanto, son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PI3K $\beta$ , son conocidos en la técnica, e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. De acuerdo con una realización, se puede utilizar la descripción del tratamiento de un neoplasma susceptible de manera indistinta con la descripción del tratamiento de un cáncer.

5 De acuerdo con una realización, "neoplasias susceptibles" incluyen neoplasias deficientes en PTEN enumeradas a continuación: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer ovárico, cáncer  
10 pancreático, cáncer de próstata, cáncer sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de tricoleucitos, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia de linfocitos T linfoblástica aguda, Plasmacitoma, leucemia Inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del Manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, Eritroleucemia, linfoma maligno,  
15 linfoma de hodgkin, linfoma no de hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer del cuello uterino, cáncer vulvar, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

20 De acuerdo con una realización alternativa, la expresión "neoplasma susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata hormonorrefractario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama tripnegativo, y glioma.

En una realización, la expresión "neoplasma susceptible" incluye y se limita a cáncer de próstata, en particular cáncer de próstata hormonorrefractario.

25 Los compuestos de la presente invención también pueden tener aplicaciones terapéuticas para sensibilizar células tumorales para la radioterapia y quimioterapia.

Así pues, los compuestos de la presente invención pueden usarse como un "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden proporcionarse combinados con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

30 El término "radiosensibilizador", tal como se utiliza en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con radiación ionizante.

35 El término "quimiosensibilizador", tal como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con fármacos quimioterapéuticos.

40 En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores, que incluyen: radiosensibilizaciones de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan el oxígeno o que, alternativamente, se comportan como agentes biorreductores bajo hipoxia; radiosensibilizaciones de células no hipóxicas (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerosas y, con ello, fomentan la ruptura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales de reparación del ADN; y diversos otros mecanismos de acción potenciales han sido hipotetizados para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

45 Muchos protocolos de tratamiento del cáncer en la actualidad emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

50 La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de los distintos tipos de cáncer emplea la luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofina-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.



- 5 Los radiosensibilizadores se pueden administrar en unión con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros compuestos, incluyendo: compuestos que fomentan la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades.
- 10 Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes incluidos: compuestos que favorecen la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Se ha observado que los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamil, son útiles combinados con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para favorecer la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles al fármaco.
- 15 La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para uso como un medicamento.
- La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para su uso en la inhibición de la actividad de PI3K $\beta$  cinasa y opcionalmente también para su uso en la inhibición de PI3K $\delta$ .
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", englobando este término también "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos".
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.
- 25 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PI3K $\beta$ .
- La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por PI3K $\beta$ , y opcionalmente PI3K $\delta$ .
- 30 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.
- La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K $\beta$ .
- 35 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K $\beta$  y opcionalmente también para la inhibición de PI3K $\delta$ .
- La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y de N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.
- 40 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y de N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.
- 45 Los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.
- En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) y de los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se proporciona un método de acuerdo con la divulgación para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método para prevenir que los animales de sangre caliente,

incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

5 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración tópica o sistémica, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

10 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéutica eficaz estaría comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, al que aquí también se alude como el ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente sobre una base de caso por caso, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y del trastorno o enfermedad particular que esté siendo tratado.

15 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

20 Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I), de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, puede administrarse al paciente un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un agente terapéutico al paciente junto con una sola composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula o puede administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

35 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.

40 Para facilitar la administración, los compuestos de la presente pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular, los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, puede formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

45 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria, en particular para la administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites y alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en

las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en un aceite para una acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de éstos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos y agentes de suspensión que sean adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como un ungüento. Sales por adición de ácidos o bases de compuestos de Fórmula (I), debido a su solubilidad incrementada en agua frente a la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y múltiples segregados de las mismas.

Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) y de los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. Asimismo, los codisolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre un 0.05 y un 99 % en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 70 % en peso, aún más preferentemente entre un 0.1 y un 50 % en peso de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y entre un 1 y un 99.95 % en peso, más preferentemente entre un 30 a un 99.9 % en peso, aún más preferentemente entre un 50 y un 99.9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para su uso como un medicamento, más específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer o de enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más de otros agentes medicinales, más concretamente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- 5 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- 10 - anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 15 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- 20 - antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 25 - agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multikinasa), inhibidores mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- 30 - inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- yondelis;
- 35 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatin;
- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- 40 - retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido arsénico;

- Asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (p. ej., darbepoyetina alfa); interleuquina 11; oprelvekina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;
- un inhibidor 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa de citocromo esteroide P450 (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona;
- inhibidores de la glicólisis, tales como la 2-desoxiglucosa;
- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos e inhibidores de la cinasa mTOR;
- inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K;
- inhibidores de la autofagia, tales como la cloroquina y la hidroxiclороquina;
- anticuerpos que reactivan la respuesta inmunitaria frente a los tumores, por ejemplo, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4), y MPDL3280A (anti-PD-L1).

Los compuestos de la invención también pueden combinarse ventajosamente con terapias antiandrogénicas que incluyen antagonistas del receptor de andrógenos e inhibidores de la biosíntesis de andrógenos en cánceres de próstata negativos a PTEN.

La presente invención se refiere también a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como un preparado combinado para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendido en el intervalo de 1/10 a 10/1, más concretamente de 1/5 a 5/1, aún más concretamente de 1/3 a 3/1.

- El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para el cisplatino en una dosis de aproximadamente 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para el carboplatino de aproximadamente 300  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- 5 El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área específica corporal, por ejemplo, 75 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- El compuesto camptotecina se administra convenientemente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para el irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- 10 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para el etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para la vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para la vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- 15 El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 700 a 1500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , par gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200  $\text{mg}/\text{m}^2$  y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- 20 Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para el clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2  $\text{mg}/\text{kg}$ , para la carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  por ciclo de tratamiento.
- 25 El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área superficial corporal, por ejemplo, de 15 a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45  $\text{mg}/\text{m}^2$ , y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15  $\text{mg}/\text{m}^2$ , por ciclo de tratamiento.
- 30 El agente antiestrogénico se administra convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.
- 35 Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, o tal como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, particularmente 2 a 4  $\text{mg}/\text{m}^2$ , por ciclo de tratamiento.
- 40 Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el periodo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.
- 45

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

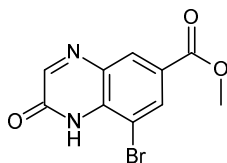
En lo sucesivo en el presente documento, el término "BOC", "Boc" o "boc" significa *tert*-butoxicarbonilo, "DCM" significa diclorometano, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "ACN" significa acetonitrilo, "THF" significa tetrahidrofurano, "Me-THF" significa metiltetrahidrofurano, "DMF" significa dimetilformamida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "H<sub>2</sub>O" significa agua, "DMA" significa dimetilacetamida, "DME" significa etilenglicol dimetil éter, "Et<sub>2</sub>O" significa éter dietílico, "iPrOH" significa isopropanol, "K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" significa carbonato potásico, "K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>" significa fosfato potásico, "NH<sub>4</sub>OH" significa solución acuosa de amoníaco, "NaHCO<sub>3</sub>" significa bicarbonato sódico, "NaOH" significa hidróxido sódico, "NaCl" significa cloruro sódico, "NH<sub>4</sub>Cl" significa cloruro de amonio, "celite®" significa tierra de diatomeas, "NMP" significa *N*-metilpirrolidina, "LiCl" significa cloruro de litio, "NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>" significa bicarbonato de amonio, "KOAc" significa acetato potásico, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "iPrNH<sub>2</sub>" significa isopropilamina, "MgSO<sub>4</sub>" significa sulfato de magnesio, "Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" significa sulfato sódico, "N<sub>2</sub>" significa nitrógeno, "HCl" significa ácido clorhídrico, "cuant." significa cuantitativo, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "NaBH<sub>4</sub>" significa borohidruro sódico, "LiAlH<sub>4</sub>" significa hidruro de litio y aluminio, "MnO<sub>2</sub>" significa óxido de manganeso (IV), "CO<sub>2</sub>" significa dióxido de carbono, "CO" significa monóxido de carbono, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "HBTU" significa hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio, hexafluorofosfato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, "PPh<sub>3</sub>" significa trifenilfosfina, "Pd(OAc)<sub>2</sub>" significa acetato de paladio (II), "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), "Pd.Cl<sub>2</sub>(dppf).DCM" significa aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano, "BrettPhos" significa 2-(dodiclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, "ta" significa temperatura ambiente, "OR" significa rotación óptica, "precatalizador de primera gen. BrettPhos" significa cloro[2-(dodiclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), "Xantphos" significa 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, "de" significa exceso diastereomérico, "ee" o "e.e." significa exceso enantiomérico, "P.F." significa punto de fusión, "DSC" significa calorimetría diferencial de barrido, "K" significa Kofler; "COMU" significa hexafluorofosfato de (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio, "HATU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, "MeTHF" significa 2-metiltetrahidrofurano.

Cuando se indica un estereocentro con "RS", esto significa que se obtuvo una mezcla racémica.

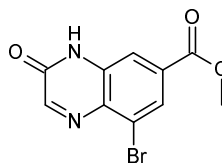
### A. Preparación de los intermedios

#### Ejemplo A1

Preparación del intermedio 1a y el intermedio 1b



intermediario 1a



intermediario 1b

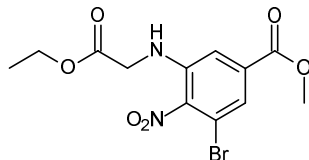
A -40 °C, se añadió gota a gota ácido 2,2-dihidroxi-acético (85.61 g; 930 mmol) en H<sub>2</sub>O (35 ml) a una solución de 3,4-diamino-5-bromobenzoato de metilo (190 g; 775.28 mmol) en MeOH (2 l). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para dar 214 g (98 %) de una mezcla de dos intermedios 1a y 1b (proporción ~85/15 por <sup>1</sup>H RMN).

Vía alternativa:

Se añadió una solución de glioxalato de etilo (6.6 ml; 66.1 mmol; 50 % en tolueno) a una solución de 3,4-diamino-5-bromobenzoato de metilo (8.1 g; 33.05 mmol) en EtOH (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar 7.3 g (78 %) de una mezcla de los intermedios 1a y 1b.

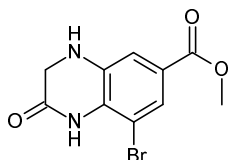
40

Preparación alternativa del intermedio 1a



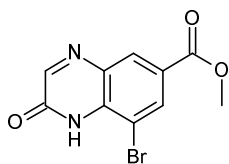
Preparación del intermedio 1c:

- 5 A una solución de 3-bromo-5-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (2 g; 7.2 mmol) y clorhidrato de glicina etil éster (1.1 g; 7.9 mmol) en DMA (20 ml) se le añadió DIPEA (4.9 ml; 28.8 mmol) a ta. La mezcla se agitó a TA durante 2 días. Se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío para dar 3.3 g del intermedio en bruto. Se realizó una purificación por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 µm, 40 g, fase móvil: gradiente del 100 % de heptano al 70 % de heptano, 30 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se evaporaron para dar 2.1 g (81 %) del intermedio 1c.



Preparación del intermedio 1d:

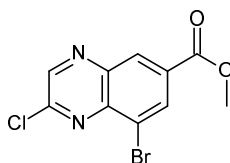
- 10 El intermedio 1c (200 mg; 0.55 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (315 mg; 1.66 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas y se enfrió a ta. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH y se secó (vacío, 60 °C, durante una noche) para dar 90 mg (57 %) del intermedio 1d.



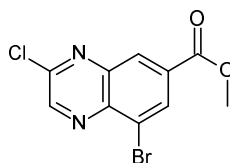
Preparación del intermedio 1a:

- 15 A una solución del intermedio 1d (90 mg; 0.32 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió dióxido de manganeso (110 mg; 1.26 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 horas. Se añadió de nuevo dióxido de manganeso (55 mg; 0.63 mmol) y la solución se agitó durante una noche a ta. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con DCM y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 58 mg (65 %) del intermedio 1a.

Preparación del intermedio 2a y el intermedio 2b



intermediario 2a



intermediario 2b

- 20 Una mezcla del intermedio 1a y 1b (85/15) (25 g; 75.07 mmol) se añadió lentamente a POCl<sub>3</sub> (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Se evaporó POCl<sub>3</sub> y se añadió DCM al residuo. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de 9/1 de éter de petróleo/EtOAc a 4/1 de éter de petróleo/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 17 g (75 %) del intermedio 2a y 3 g (13 %) del intermedio 2b.

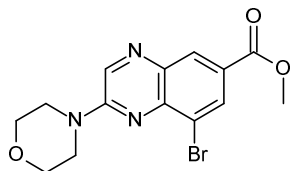
25 Vía alternativa:

Una mezcla del intermedio 1a (5 g; 17.7 mmol) en POCl<sub>3</sub> (75 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se recogió en hielo-agua y DCM. La mezcla se basificó lentamente con una solución acuosa al 10 % de

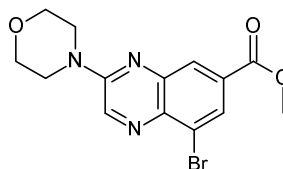


$K_2CO_3$  y se agitó a ta durante 2 h. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4.89 g (92 %, sólido de color beige) del intermedio 2a.

Preparación del intermedio 3a y el intermedio 3b



intermediario 3a



intermediario 3b

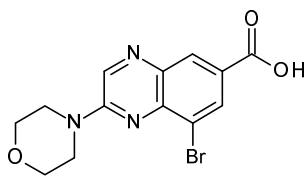
- 5 Se añadió trietilamina (95.4 ml; 660 mmol) a una mezcla de los intermedios 1a y 1b (75 g; 132.47 mmol) (relación 1a/1b no determinada) en THF (3 l) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadieron morfolina (55.8 ml; 634 mmol) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (135.2 g; 290 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con  $H_2O$ . El sólido (amarillo) se filtró, se lavó con ACN, después  $Et_2O$  y se secó al vacío para dar 80 g (85 %) de una mezcla de los intermedios 3a y 3b (relación ~4/1 por  $^1H$  RMN).
- 10

Vía alternativa:

- Una mezcla del intermedio 2a (3.3 g; 10.94 mmol) y morfolina (2.9 ml; 32.83 mmol) en THF (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), después agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó para dar 3.7 g (95 %) del intermedio 3a.
- 15

Preparación alternativa del intermedio 3a:

El intermedio 186 se disolvió en diclorometano (10 volúmenes) y se añadió dimetil dibromohidantoína (0.8 equivalentes). Después de reaccionar a 30-40 °C durante 30 horas, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se concentró para dar el intermedio 3a con un rendimiento cuantitativo (78 de pureza).

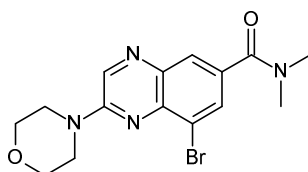


- 20 Preparación del intermedio 4:

- Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (5.96 g; 141.97 mmol) in  $H_2O$  (60 ml) a una solución de una mezcla de los intermedios 3a y 3b (5/1) (10 g; 28.39 mmol) en THF (200 ml) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. A 0 °C, la solución se acidificó lentamente con una solución acuosa 3 N de HCl y se agitó a 10 °C durante 1 h. El precipitado se filtró, después se lavó con agua y se secó para dar 7.4 g (70 %, sólido de color amarillo. 91 % de pureza evaluada por LC/MS) del intermedio 4. P.F.: >260 °C (Köfler).
- 25

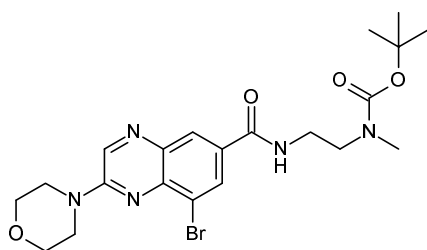
Vía alternativa:

- Se añadió una solución acuosa 3 M de NaOH (11.6 ml; 34.8 mmol) a una mezcla de los intermedios 3a y 3b (4.08 g; 11.6 mmol) en EtOH (60 ml) y THF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se evaporó al vacío. El residuo se acidificó con una solución acuosa 0.5 N de HCl para dar un precipitado. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua, después éter dietílico y se secó al vacío para dar 3.86 g (99 %, sólido de color amarillo) del intermedio 4.
- 30



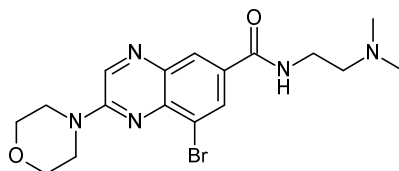
Preparación del intermedio 5:

- 5 A 10 °C, se añadió en porciones HBTU (10.7 g; 28.1 mmol) a una mezcla del intermedio 4 (9.5 g; 28.1 mmol), DIPEA (12.3 ml; 70.2 mmol) y dimetilamina (2 M en THF) (21.1 ml; 42.1 mmol) en DMF (180 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante el fin de semana. La solución se vertió en hielo-agua, se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con éter dietílico, se filtró y se secó para dar 9.5 g (93 %) del intermedio 5.



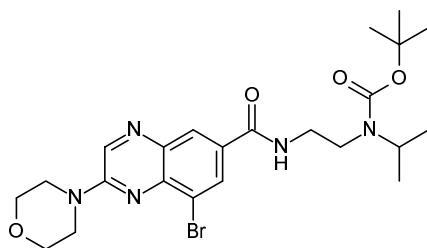
Preparación del intermedio 217

- 10 El intermedio 217 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 4 y éster terc-butílico del ácido *N*-(2-aminoetil)-*N*-metil carbámico como materiales de partida (720 mg g; 49 %).



Preparación del intermedio 237

El intermedio 237 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 4 y *N,N*-Dimetiletilendiamina como materiales de partida (420 mg g; 70 %).

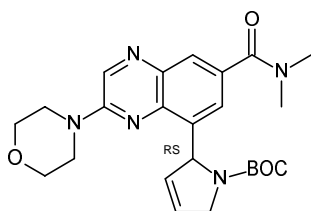


Preparación del intermedio 238

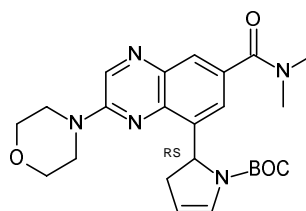
- 15 El intermedio 238 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 4 y éster terc-butílico del ácido 2-Amino-etil)isopropil-carbámico como materiales de partida (5.6 g; 81 %).

Ejemplo A2

Preparación del intermedio 6a y el intermedio 6b

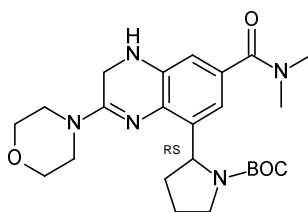


intermediario 6a



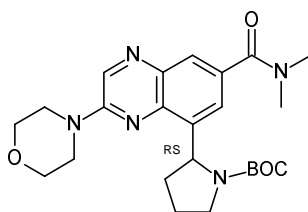
intermediario 6b

- 5 En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 5 (8 g; 21.9 mmol), N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol (5.3 ml; 30.67 mmol) y  $K_2CO_3$  (9.08 g; 65.71 mmol) en DMF anhidra (200 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $N_2$ . Se añadieron  $PPh_3$  (1.15 g; 4.38 mmol) después  $Pd(OAc)_2$  (492 mg; 2.19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a ta, se vertió en  $H_2O$  y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (12 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu m$ ; 120 g; gradiente: del 0.1 % de  $NH_4OH$ , 96 % de DCM, 4 % de MeOH al 0.1 % de  $NH_4OH$ , 92 % de DCM, 8 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 6.2 g (62 %, 50/50 por LCMS) de una mezcla de los intermedios 6a y 6b.



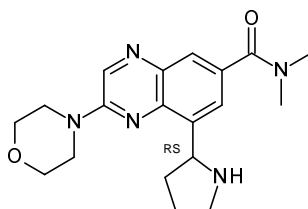
- 10 Preparación del intermedio 7:

Una mezcla de los intermedios 6a y 6b (7 g; 15.43 mmol) y óxido de platino (IV) (713 mg; 3.09 mmol) en EtOH (200 ml) se hidrogenó a ta bajo una presión de 1.2 bar de  $H_2$  durante 4 h. La reacción se filtró a través de un lecho de celite®, se aclaró con MeOH y el filtrado se evaporó para dar 6.8 g (97 %) del intermedio 7. Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.



- 15 Preparación del intermedio 8:

Una mezcla del intermedio 7 (6.8 g; 14.86 mmol), óxido de manganeso (3.9 g; 44.58 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite®, se aclaró con MeOH y el filtrado se evaporó para dar 7 g (cuant.) del intermedio 8. Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.



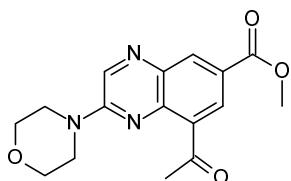
Preparación del intermedio 9:

- 20 El experimento se realizó dos veces en 3.5 g del intermedio 8:

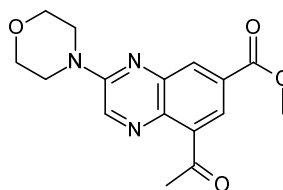
5 A 10 °C, se añadió gota a gota HCl (4 M en 1,4-dioxano) (9.6 ml; 38.41 mmol) a una solución del intermedio 8 (3.5 g; 7.68 mmol) en DCM (115 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se recogió con DCM y hielo-agua, se basificó con NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. Los residuos combinados (5.46 g obtenidos de 2 experimentos) se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 μm; 120 g; fase móvil: 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 3.94 g (72 %) de compuesto intermedio 9.

## Ejemplo A3

Preparación del intermedio 10a y el intermedio 10b



intermediario 10a



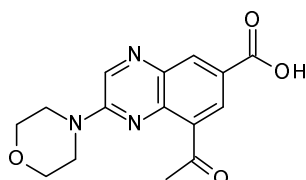
intermediario 10b

10 Se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (67.68 g; 187.40 mmol) a una solución de una mezcla de los intermedios 3a y 3b (60 g; 85.18 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1.2 l) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (3.59 g; 5.11 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después del enfriamiento a ta, se añadió una solución acuosa 3 M de HCl y la mezcla se agitó a ta durante 40 min. La mezcla se basificó lentamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por  
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: de 10/1 de DCM/EtOAc a 8/1 de DCM/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 10 g de una mezcla del intermedio 10a y el intermedio 10b y 30.5 g (54 %) del intermedio 10a. La mezcla de 10 g del intermedio 10a y el intermedio 10b se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de 10/1 de DCM/EtOAc a 4/1 de DCM/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.6 g (3 %) del intermedio 10b y 7 g de la mezcla (intermedio 10a y el  
20 intermedio 10b) (relación 1/1 por RMN).

Preparación alternativa:

25 A una solución de una mezcla de los intermedios 3a y 3b (75/25 evaluada por LC/MS) (195 g, 554 mmol) en DMSO (2000 ml) se le añadieron vinil butil éter (166 g, 1661. mmol) y TEA (400 ml, 2768 mmol, 0.7 g/ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (12.4 g, 55 mmol) y DPPP (45.6 g, 111 mmol). La mezcla se purgó se nuevo con N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C durante una noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió en porciones HCl (3 M, 1845 ml, 5536 mmol) en un lote de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se filtró. La torta se lavó con acetato de etilo (1000 ml), después se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1500 ml\*2) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (500 ml), y se evaporó para dar un sólido de color amarillo en bruto (200 g) que contenía principalmente el intermedio 10a. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo = 100 %). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a sequedad al vacío para dar 100 g (57 %) del intermedio 10a en forma de un sólido de color amarillo.

Como alternativa, la reacción anterior también se realizó usando EtOH como disolvente a una temperatura de 70 °C.

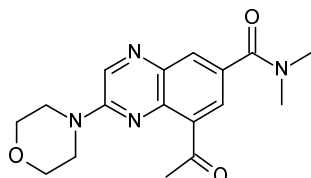


Preparación del intermedio 11:

35 El intermedio 11 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 4, usando el intermedio 10a como material de partida. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se recogió con éter dietílico, el precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 3 g (63 %, sólido de color amarillo) del intermedio 11. Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.

Vía alternativa:

Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (89 ml; 89.0 mmol) a una solución del intermedio 10a (9.35 g; 29.7 mmol) en THF (140 ml) y MeOH (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se evaporó hasta sequedad al vacío. El sólido obtenido se acidificó lentamente con una solución acuosa 1 N de HCl y se filtró. La torta se secó al vacío, después se recogió en EtOH y se evaporó al vacío para dar 8.90 g (cuant., sólido de color amarillo) del intermedio 11. Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.

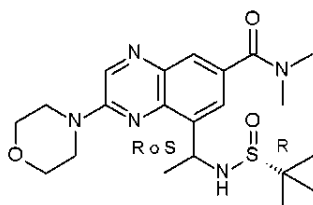


Preparación del intermedio 12:

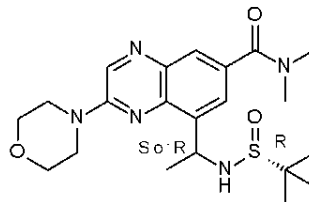
El compuesto intermedio 12 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 5, utilizando el compuesto intermedio 11 como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se evaporó al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se añadió una mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua (50/50). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de salmuera (3x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (14.2 g, espuma de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 µm; 300 g; fase móvil: 30 % de heptano, 70 % de EtOAc/MeOH (9/1)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 7.80 g (80 %, sólido de color amarillo) del intermedio 12.

Ejemplo A4

Preparación del intermedio 13a y el intermedio 13b

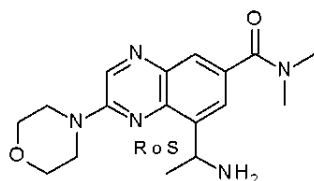


intermediario 13a



intermediario 13b

El intermedio 12 (1.30 g; 3.96 mmol) se añadió a una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1.44 g; 11.9 mmol) y etóxido de titanio (IV) (4.98 ml; 23.8 mmol) en THF (42 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (70 °C) durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (150 mg; 3.96 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente MeOH (burbujeando en la mezcla). Después, el producto en bruto se vertió en una solución acuosa saturada de NaCl y se filtró. La torta se aclaró con EtOAc y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío. El residuo (2.30 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular; 15-40 µm; 80 g; fase móvil: 70 % de heptano, 30 % de iPrOH/NH<sub>4</sub>OH (9/1)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (800 mg) se combinó con otro lote pequeño (34 mg) y la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular; 15-40 µm; 30 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de iPrOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 260 mg (15 %) del intermedio 13a y 175 mg (10 %) del intermedio 13b (primer producto eluido por cromatografía).

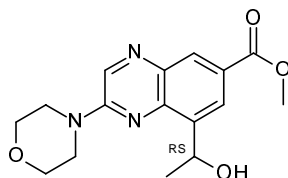


Preparación del intermedio 14:

Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (192  $\mu$ l; 767  $\mu$ mol) a una solución del intermedio 13a (334 mg; 767  $\mu$ mol) en 1,4-dioxano (7.6 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 20 mg del intermedio 13a y se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo (265 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular; 15-40  $\mu$ m; 10 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % (9/1) de MeOH/NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 95 mg (37 %, espuma de color amarillo) de la fracción 1 y 53 mg (21 %, espuma de color amarillo) de la fracción 2. La fracción 2 se purificó por SFC aquiral (CHIRALPAK AD-H; 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 37 mg (15 %, película de color amarillo) del intermedio 14.

La fracción 1 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular; 15-40  $\mu$ m; 10 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % (9/1) de MeOH/NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (espuma de color amarillo) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 59 mg (23 %, película de color amarillo pálido) del intermedio 14.

## Ejemplo A5



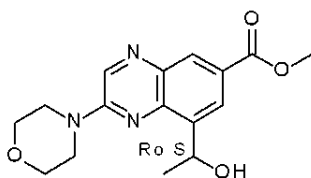
## Preparación del intermedio 15:

Se añadió cloruro de cerio (III) (8.2 g; 33.3 mmol) a una solución del intermedio 10a (10 g; 31.7 mmol) en MeOH (220 ml) y DCM (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (1.32 g; 34.9 mmol) (burbujeando en la mezcla). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30. Después, se añadieron DCM y agua. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (9.65 g) se recristalizó con MeOH y éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 7.98 g (79 %) de intermedio 15.

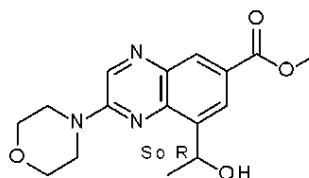
## Vía alternativa:

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (1.01 g; 26.6 mmol) a una solución del intermedio 10a (7.94 g; 22.2 mmol) en MeOH (140 ml) y DCM (70 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó lentamente con agua. Se añadió DCM y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo (7.9 g, sólido de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30  $\mu$ m; 300 g; gradiente: del 70 % de DCM, 30 % de EtOAc al 30 % de DCM, 70 % de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (5.35 g, sólido de color amarillo) se trituró en éter dietílico y se filtró para dar 4.95 g (70 %, sólido de color amarillo pálido) del intermedio 15.

## Preparación del intermedio 15a y el intermedio 15b



intermediario 15a

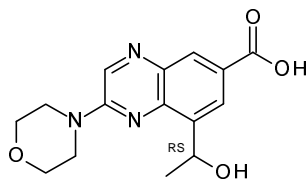


intermediario 15b

El intermedio 15a y el intermedio 15b se obtuvieron después de la SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5  $\mu$ m 250 x 30 mm, Fase móvil: 55 % de CO<sub>2</sub>, 45 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)) del intermedio 15. La cristalización de ACN y éter dietílico proporcionó 444 mg (22 %) del intermedio 15a (P.F.: 163 °C, DSC) y 593 mg (30 %) del intermedio 15b (P.F.: 146 °C, DSC).

## Preparación alternativa del intermedio 15b

El intermedio 10a y (-)-*B*-clorodiisopinocampenilborano (1.25 equiv.) se agitaron en diclorometano (10 volúmenes) a -35 °C. Después de la conversión completa, se añadió dietanolamina (2.7 equiv.) para eliminar los subproductos de boro. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas y el sólido formado se filtró y se descartó. El filtrado se lavó dos veces con agua, se concentró hasta 1-2 volúmenes y se añadió éter de petróleo. El sólido se filtró y se suspendió de nuevo en metil terc-butil éter. El procedimiento se ejecutó en una escala de 50 g, 200 g y 300 g del intermedio 10a con un rendimiento promedio del 93 % (e.e.: 90 %).

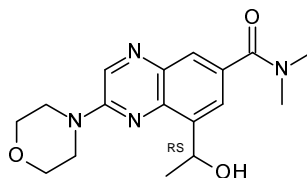


## Preparación del intermedio 16:

El compuesto intermedio 16 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 4, utilizando el compuesto intermedio 15 como material de partida. A 0 °C, la solución se acidificó con una solución acuosa 3 N de HCl lentamente y se agitó a 10 °C durante 1 h. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1.4 g (39 %) de intermedio 16. El filtrado se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar 1.8 g más (50 %, sólido de color amarillo) del intermedio 16. Los 2 lotes se combinaron para dar 3.2 g (89 % de rendimiento global) del intermedio 16 directamente usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Vía alternativa:

El intermedio 16 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 11 (preparación alternativa), usando el intermedio 15 como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se evaporó hasta sequedad al vacío. El sólido obtenido se acidificó lentamente con una solución acuosa 1 N de HCl y se filtró en una frita de vidrio para dar 1.4 g (100 %, sólido de color blanquecino) del intermedio 16.



## Preparación del intermedio 17:

El compuesto intermedio 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 5, utilizando el compuesto intermedio 16 como material de partida. El residuo se recogió en EtOAc y se añadió una mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x) y DCM/MeOH (9/1) (2x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se separaron por filtración y se evaporaron en vacío. El residuo (2.1 g, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30 µm; 80 g; gradiente: 100 % de DCM al 30 % de DCM, 70 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 220 mg (14 %, espuma de color naranja, no pura por RMN) del intermedio 17 y 905 mg (59 %, espuma de color amarillo) del intermedio 17.

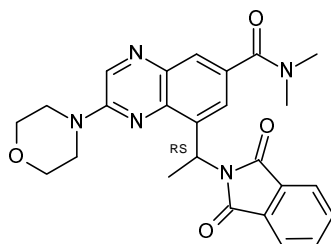
## 30 Vía alternativa:

El intermedio 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15 (ruta alternativa), usando el intermedio 12 como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se inactivó con agua y se calentó lentamente a ta. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x), después DCM/MeOH (9/1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (1.68 g, espuma de color amarillo pálido) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 µm; 50 g; eluyente: del 100 % de DCM al 96 % de DCM, 4 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.29 g (79 %, espuma de color amarillo pálido) del intermedio 17.

Vía alternativa:

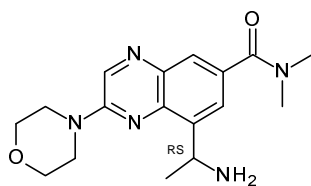
- 5 El compuesto intermedio 17 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 15, utilizando el compuesto intermedio 12 como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. Después, se añadieron DCM y hielo-agua y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió con éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó para dar 1.73 g (87 %) del intermedio 17.

Ejemplo A6



Preparación del intermedio 18:

- 10 Se añadieron ftalamida (2.54 g; 17.3 mmol), PPh<sub>3</sub> (4.53 g; 17.3 mmol) y azodicarboxilato di-terc-butilo (3.97 g, 17.3 mmol) a una solución del intermedio 17 (3.80 g; 11.5 mmol) en THF (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Después, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo (16 g, espuma de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30 µm; 300 g; gradiente: del 70 % de heptano, 30 % de EtOAc/MeOH (9/1) al 30 % de heptano, 70 % de EtOAc/MeOH (9/1)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 4.62 g (49 %, espuma de color pardo pálido) del intermedio 18.

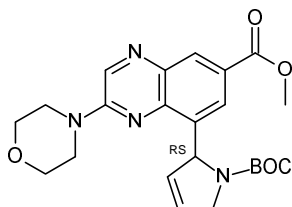


- 15 Preparación del intermedio 19:

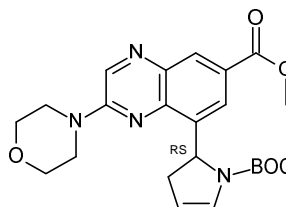
- 20 Se añadió hidrazina monohidrato (1.50 ml; 24.5 mmol) a una suspensión del intermedio 18 (2.35 g; 2.46 mmol) en EtOH (24 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El sólido se aclaró con EtOH y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo (2.35 g, sólido de color naranja) se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 2.27 g del intermedio 18, y el producto resultante se diluyó en DCM/MeOH (9/1). El precipitado se filtró en una frita de vidrio y el filtrado se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30 µm; 200 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de MeOH/NH<sub>4</sub>OH (9/1)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 835 mg (45 %, aceite de color pardo) del intermedio 19.

Ejemplo A7

- 25 Preparación del intermedio 20a y el intermedio 20b



intermediario 20a



intermediario 20b

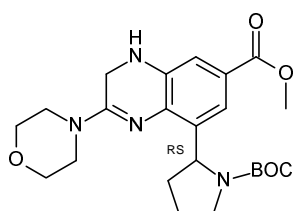
Una mezcla del intermedio 20a y el intermedio 20b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 3a como material de partida. El residuo (3.2 g) se purificó por



cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu$ m; 80 g; eluyente: 99 % de DCM, 1 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.9 g (79 %) de una mezcla del intermedio 20a y el intermedio 20b.

Vía alternativa:

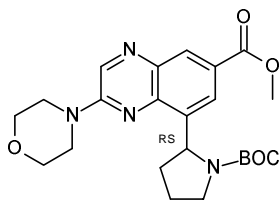
- 5 En recipientes de cristal sellados, una mezcla del intermedio 3a y el intermedio 3b (75/25) (10 g; 28.39 mmol), N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol (6.86 ml; 39.75 mmol) y  $K_2CO_3$  (11.8 g; 85.18 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se burbujeó con  $N_2$ . Después, se añadieron  $PPh_3$  (1.49 g; 5.68 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (640 mg; 2.84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100  $^\circ C$  durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (21 g) se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 20-45  $\mu$ m; 450 g; fase móvil: 62 % de heptano, 3 % de MeOH (+  $NH_4OH$  al 10 %), 35 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 2.3 g (17 %, impuro) del intermedio 20a y 8.2 g (59 %) del intermedio 20a.



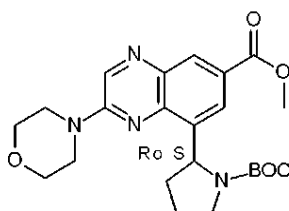
Preparación del intermedio 21:

- 15 El intermedio 21 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando el intermedio 20a como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. El intermedio 21 (11 g, 100 %) se usó directamente sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

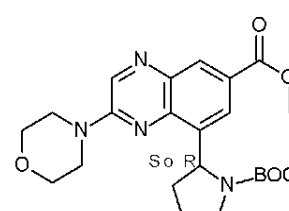
Preparación del intermedio 22a, el intermedio 22b y el intermedio 22c



Intermedio 22a

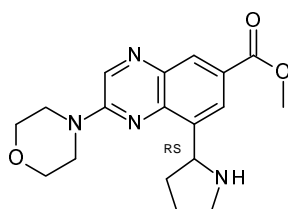


Intermedio 22b



Intermedio 22c

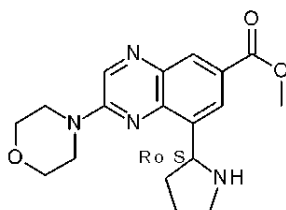
- 20 El intermedio 22a se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del intermedio 8, usando el intermedio 21 como material de partida. El residuo (12 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu$ m; 800 g; fase móvil: 99 % de DCM, 1 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar respectivamente 3.7 g (31 %) del intermedio 22a y 7.3 g adicionales (61 %) del intermedio 22a. Esta última fracción se purificó por SFC quiral (Whelk O1 (S,S) 5  $\mu$ m; 250\*21.1 mm; fase móvil: 60 % de  $CO_2$ , 40 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 3.45 g (29 %) del intermedio 22b y 3.38 g (28 %) del intermedio 22c.



- 25 Preparación del intermedio 23:

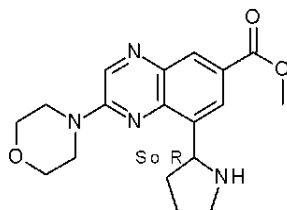
El intermedio 23 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 9, usando el intermedio 22a como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se vertió en DCM y una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  después, se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica se separó, se secó con

MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 3.5 g (90 %) de intermedio 23.



Preparación del intermedio 24:

5 El intermedio 24 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 23, usando el intermedio 22b como material de partida. Se obtuvieron 8.4 g (88 %) del intermedio 24.

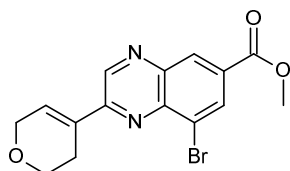


Preparación del intermedio 25:

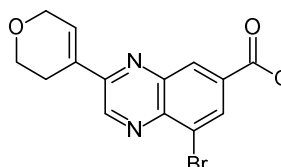
El intermedio 25 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 23, usando el intermedio 22c como material de partida. Se obtuvieron 21.68 g (75 %) del intermedio 25.

Ejemplo A8

10 Preparación del intermedio 26a y el intermedio 26b



intermediario 26a

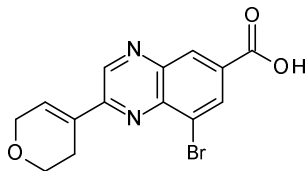


intermediario 26b

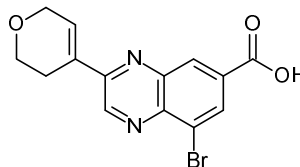
15 En un tubo Schlenk, una mezcla del intermedio 2a (4.0 g; 13.27 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (3.34 g; 15.92 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8.45 g; 39.80 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y H<sub>2</sub>O (8 ml) se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N<sub>2</sub> (3x). Después, se añadió Pd.Cl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0.54 g; 0.66 mmol). La mezcla se desgasificó cuidadosamente al vacío y se llenó de nuevo con N<sub>2</sub> (3x), y después se agitó a 80 °C durante 8 h.

20 Después del enfriamiento a ta, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo (de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30 µm; 200 g; eluyente: del 100 % de DCM al 85 % de DCM, 15 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se concentró hasta la precipitación. El sólido se filtró y se secó para dar 2.7 g (58 %, sólido de color beige) de una mezcla del intermedio 26a y 26b (92/8 evaluada por <sup>1</sup>H RMN). El filtrado se evaporó al vacío para dar 455 mg más (10 %, sólido de color pardo pálido) de una mezcla del intermedio 26a y 26b (80/20 evaluada por <sup>1</sup>H RMN).

## Preparación del intermedio 27a y el intermedio 27b



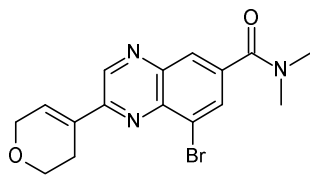
intermediario 27a



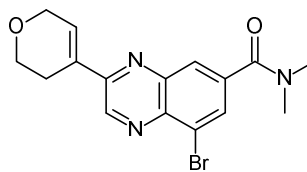
intermediario 27b

5 En un matraz de fondo redondo, a 0 °C, a una mezcla del intermedio 26a y 26b (2.7 g; 7.35 mmol; 92/8) en EtOH (50 ml) y THF (50 ml) se le añadió NaOH acuoso 1 M (14.7 ml, 14.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó permitiendo que la temperatura alcanzara la ta durante 1 h. Se añadió más cantidad de THF (20 ml) y EtOH (20 ml) y la agitación se continuó durante 1 hora. Después, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se diluyó con agua y se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl a pH 2. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (9/1, 7x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar 2.27 g (92 %, sólido de color beige) de una mezcla del intermedio 27a y 27b (93/7 evaluada por <sup>1</sup>H RMN).

## 10 Preparación del intermedio 28a y el intermedio 28b



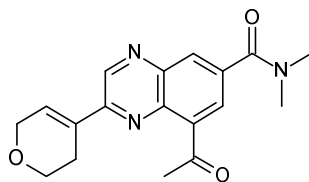
intermediario 28a



intermediario 28b

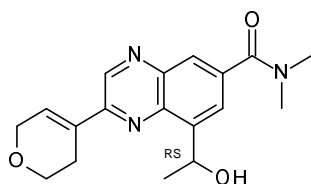
15 Una mezcla del intermedio 28a y 28b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando una mezcla del intermedio 27a y 27b como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El residuo (6.6 g) se mezcló con el producto en bruto procedente de una reacción realizada en 380 mg de una mezcla del intermedio 27a y 27b (~85/15, evaluada por <sup>1</sup>H RMN) y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30 µm; 200 g; fase móvil: del 100 % de DCM al 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (4.03 g, sólido pegajoso de color amarillo) se secó al vacío durante 16 h para dar 3.40 g (sólido pegajoso de color amarillo) que se trituroó en Et<sub>2</sub>O (~10 ml). El sobrenadante se eliminó y el sólido se trituroó una vez más con Et<sub>2</sub>O (~10 ml). El sobrenadante se eliminó y el sólido se secó para dar 3.24 g (sólido de color amarillo, impuro) de una mezcla del intermedio 28a y 28b (92/8 evaluada por <sup>1</sup>H RMN). Se usó el producto sin purificación adicional en el siguiente paso.

## Ejemplo A9



## Preparación del intermedio 29:

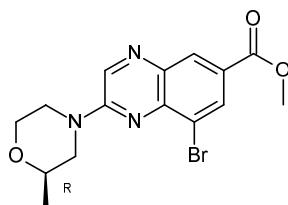
25 El compuesto intermedio 29 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 10, utilizando el compuesto intermedio 28 como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30 µm; 200 g; gradiente: del 99 % de DCM, 1 % de iPrOH al 95 % de DCM, 5 % de iPrOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 969 mg (40 %, sólido de color naranja transparente) del intermedio 29.



Preparación del intermedio 30:

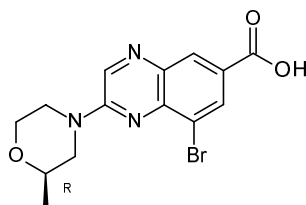
5 El compuesto intermedio 30 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 15, utilizando el compuesto intermedio 29 como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 24 g; fase móvil: del 50 % de heptano, 5 % de MeOH, 35 % de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 600 mg (73 %) de intermedio 30.

Ejemplo A10



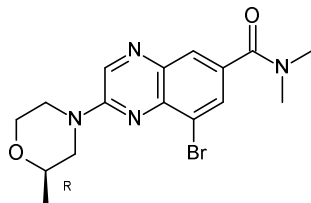
Preparación del intermedio 31:

10 Se añadieron clorhidrato de (R)-2-metilmorfolina (1.53 g; 11.11 mmol) y trietilamina (3.09 ml; 22.22 mmol) a una solución de los intermedios 2a y 2b (67/23) (5 g; 11.11 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El precipitado se eliminó por filtración y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo (6.52 g, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 200 g; fase móvil: del 100 % de DCM al 70 % de DCM, 30 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2.61 g (59 %, sólido de color amarillo) del intermedio 31.



15 Preparación del intermedio 32:

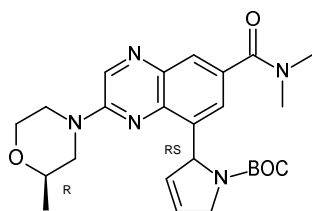
El intermedio 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 4, usando el intermedio 31 como material de partida (2.06 g, 90 %, sólido de color amarillo).



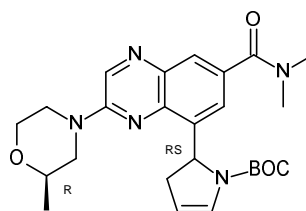
Preparación del intermedio 33:

20 El intermedio 33 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 32 como material de partida (1.97 g, cuant., espuma de color naranja).

Preparación del intermedio 34a y el intermedio 34b

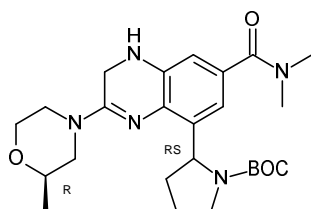


intermediario 34a



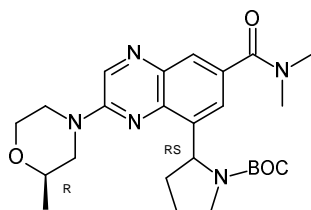
intermediario 34b

Una mezcla de los intermedios 34a y 34b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 33 y N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol como material de partida (1.88 g, 82 %, espuma de color amarillo).



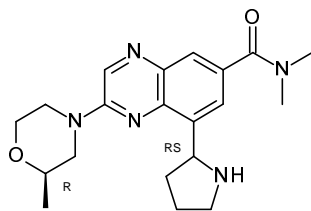
Preparación del intermedio 35:

- 5 El intermedio 35 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando una mezcla del intermedio 34a y 34b como material de partida (1.76 g, 93 %, espuma de color verde).



Preparación del intermedio 36:

El intermedio 36 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 8, usando el intermedio 35 como material de partida (1.79 g, 100 %, espuma de color amarillo).

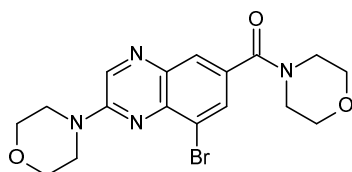


- 10 Preparación del intermedio 37:

Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (4.67 ml; 18.68 mmol) a una solución del intermedio 36 (1.79 g; 3.74 mmol) en 1,4-dioxano (37 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a ta y se evaporó al vacío. El residuo se recogió en DCM y agua. La capa acuosa se basificó lentamente con NaHCO<sub>3</sub> (sólido). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y con DCM/MeOH (9/1) (2x). La capa orgánica combinada se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo (1.32 g, espuma de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm; 50 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de MeOH (+5 % de NH<sub>4</sub>OH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.08 g (77 %, espuma de color amarillo) del intermedio 37.

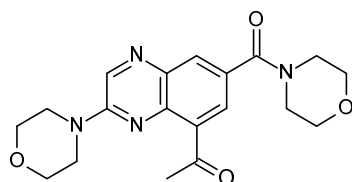
15

Ejemplo A11



Preparación del intermedio 40:

El intermedio 40 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 4 y morfolina como material de partida (1.61 g, 84 %).

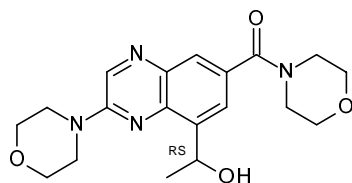


Preparación del intermedio 41:

- 5 El compuesto intermedio 41 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 10, utilizando el compuesto intermedio 40 como material de partida (1.28 g, 87 %).

Vía alternativa:

El intermedio 41 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 11 y morfolina como material de partida (2.6 g, 85 %).



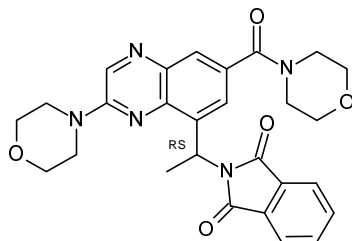
- 10 Preparación del intermedio 42:

El compuesto intermedio 42 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 15, utilizando el compuesto intermedio 41 como material de partida (1 g, 83 %).

Vía alternativa:

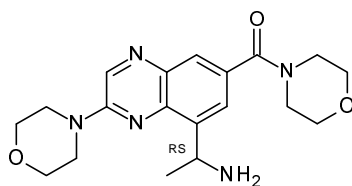
- 15 El intermedio 42 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 16 y morfolina como material de partida (3 g, 76 %).

Ejemplo A12



Preparación del intermedio 43:

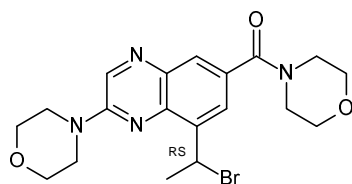
El intermedio 43 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 18, usando el intermedio 42 y ftalimida como material de partida (386 mg, 79 %).



Preparación del intermedio 44:

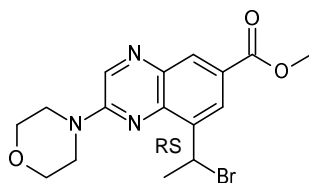
El intermedio 44 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 19, usando el intermedio 43 e hidrazina monohidrato como material de partida (152 mg, 53 %).

Ejemplo A13



5 Preparación del intermedio 45:

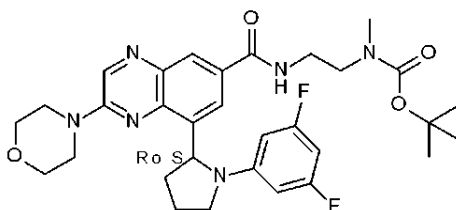
En un tubo cerrado herméticamente, a 10 °C, se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (0.67 ml; 7.05 mmol) a una solución del intermedio 42 (1.75 g; 4.70 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. Un precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar 1.5 g (62 %) del intermedio 45.



Preparación del intermedio 87:

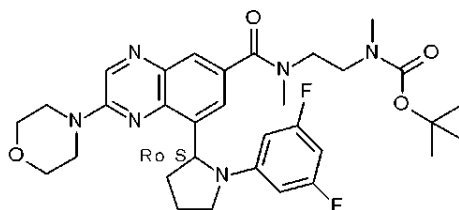
10 El compuesto intermedio 87 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 45, utilizando el compuesto intermedio 15 como material de partida (3.3 g, 57 %).

Ejemplo A14



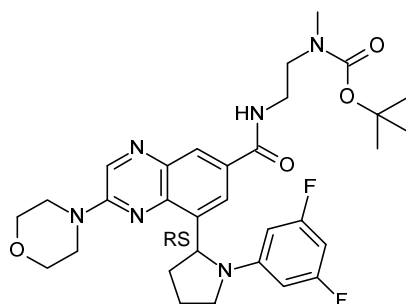
Preparación del intermedio 49:

15 En una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico (108 µl; 0.59 mmol) a una solución del compuesto 251 (130 mg; 0.30 mmol), HBTU (224 mg; 0.59 mmol) y DIPEA (305 µl; 1.77 mmol) en DMF (4 ml) a ta. La solución se agitó a ta durante 72 h. La solución se vertió en hielo-agua. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (190 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 24 g; fase móvil: 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 150 mg (85 %) de intermedio 49.



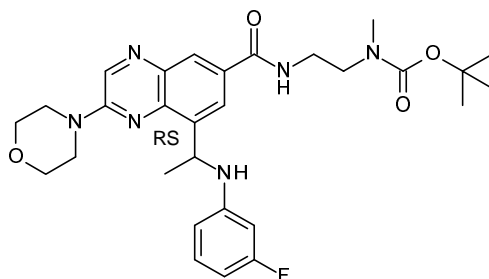
Preparación del intermedio 50:

El intermedio 50 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 49, usando el compuesto 251 y N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-1,1-dimetil éster del ácido carbámico como material de partida (450 mg, >100 %).



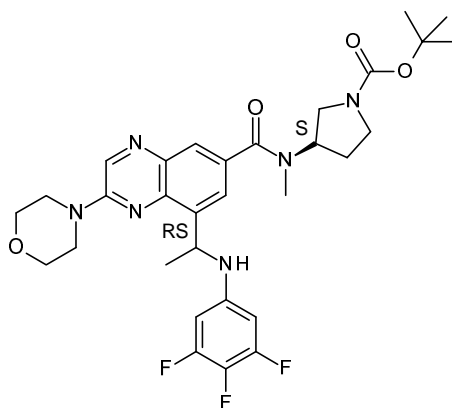
5 Preparación del intermedio 85:

El intermedio 85 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 49, usando el compuesto 62 y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico como materiales de partida (193 mg, 71 %).



Preparación del intermedio 187:

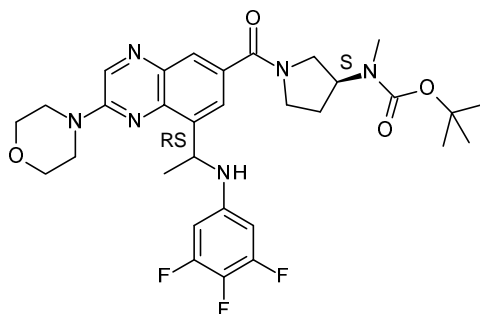
10 El intermedio 187 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 49 usando el compuesto 263 como materiales de partida (1.17 g, usado sin purificación en la siguiente etapa).



Preparación del intermedio 188:



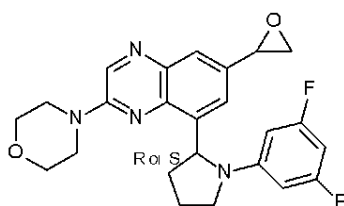
El intermedio 188 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 49, usando el compuesto 170 y 3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como materiales de partida (1.02 g; 44 % de pureza evaluada por LC/MS).



Preparación del intermedio 189:

- 5 El intermedio 189 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 49 usando el compuesto 170 y (S)-3-(N-Boc-N-metilamino)pirrolidin como materiales de partida (760 mg, usado sin purificación).

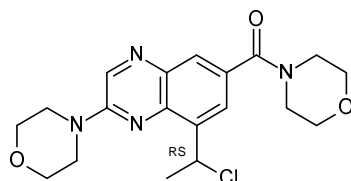
Ejemplo A15



Preparación del intermedio 51:

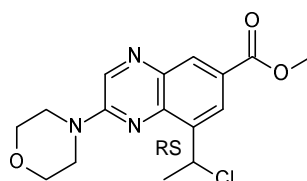
- 10 Se añadió hidruro sódico (71 mg; 1.77 mmol) a una solución de yoduro de trimetilsulfonio (361 mg; 1.77 mmol) en THF (10 ml) a ta en un flujo de N<sub>2</sub>. Después de 1 h a 50 °C, se añadió gota a gota una solución del compuesto 250 (500 mg; 1.18 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo (650 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50 g; fase móvil: 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH).
- 15 Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 450 mg (87 %) del intermedio 51.

Ejemplo A16



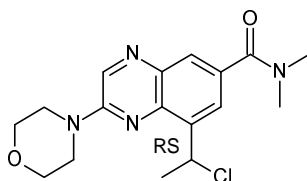
Preparación del intermedio 52:

- 20 A 10 °C, se añadió cloruro de tionilo (0.39 ml; 5.37 mmol) a una solución del intermedio 42 (1 g; 2.69 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se agitó a 10 °C durante 4 h. La mezcla se evaporó para dar 1.05 g (100 %) del intermedio 52. El intermedio en bruto se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.



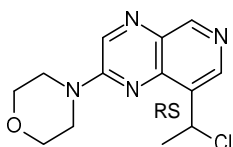
Preparación del intermedio 105:

El intermedio 105 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 52, usando el intermedio 15 como material de partida (15 g).



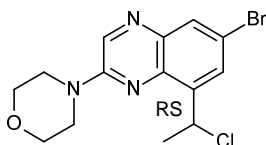
Preparación del intermedio 119:

5 El intermedio 119 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 52, usando el intermedio 17 como material de partida (1 g, >100 %). El producto crudo se utilizó sin purificación en el siguiente paso.



Preparación del intermedio 139:

10 El intermedio 139 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 52, usando el intermedio 138 como material de partida (370 mg, cuant.). El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

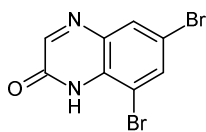


Preparación del intermedio 145:

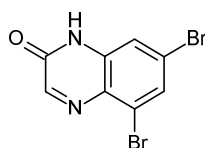
El intermedio 145 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 52, usando el intermedio 56 como material de partida (9 g, cuant.). Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.

Ejemplo A17

15 Preparación del intermedio 53a y el intermedio 53b



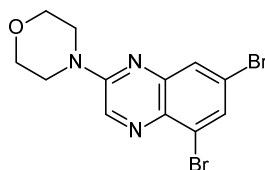
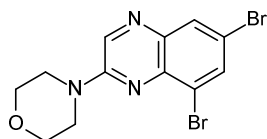
intermediario 53a



intermediario 53b

Una mezcla del intermedio 53a y el intermedio 53b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 1a, usando 3,5-dibromo-1,2-bencenodiamina y ácido 2,2-dihidroxi-acético como material de partida (59 g, 90 %).

Preparación del intermedio 54a y el intermedio 54b

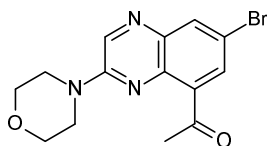


intermediario 54a

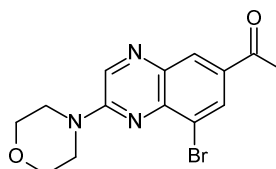
intermediario 54b

Una mezcla del intermedio 54a y el intermedio 54b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 3a, usando una mezcla de los intermedios 54a y 54b y morfolina como material de partida (41.5 g, 92 %).

Preparación del intermedio 55a y el intermedio 55b



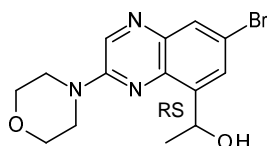
intermediario 55a



intermediario 55b

- 5 El experimento se realizó dos veces sobre la misma cantidad (15 g; 40.2 mmol) de una mezcla de los intermedios 54a y 54b:

En un reactor Schlenck, una solución de mezcla de los intermedios 54a y 54b (15 g; 40.2 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (14.9 ml; 44.2 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se desgasificó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.32 g; 2.01 mmol) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C durante una noche. Después, se añadió más cantidad de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.32 g; 2.01 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa 1 M de HCl (120 ml) y se agitó a ta durante 30 min. La solución resultante se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. Se combinaron los 2 lotes y se filtraron a través de un lecho de celite®. La torta se lavó con agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se trituró en Et<sub>2</sub>O y se filtró. El precipitado (23 g, sólido de color amarillo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 µm; 330+220 g; gradiente: 63 % de heptano, 35 % de EtOAc, 2 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (15 g, sólido de color amarillo pálido) se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 20-45 µm; 450 g; fase móvil: 99.5 % de DCM, 0.5 % de MeOH) y después por SFC aquiral (CHIRALPAK IC 5 µm 250 x 30 mm; fase móvil: 45 % de CO<sub>2</sub>, 55 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>) (7.3 % de DCM)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2.7 g (9 %, sólido de color amarillo pálido) del intermedio 54a, 3.0 g (11 %, sólido de color amarillo) del intermedio 55a y 1.06 g (3 %, sólido de color amarillo) del intermedio 55b.

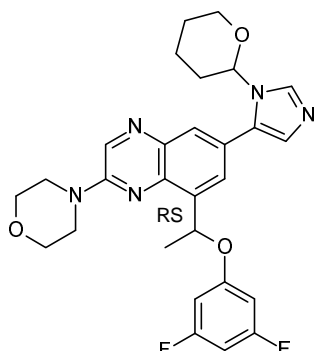


Preparación del intermedio 56:

- 25 El intermedio 56 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15, usando el intermedio 55a como material de partida (200 mg, 99 %).

Vía alternativa:

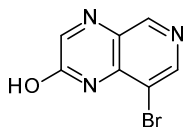
El intermedio 56 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15 (ruta alternativa), usando el intermedio 55a como material de partida (396 mg, 54 %).



Preparación del intermedio 58:

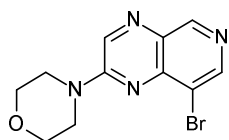
5 Una solución del compuesto 277 (282 mg; 0.63 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol (226 mg; 0.81 mmol) y  $K_2CO_3$  (173 mg; 1.25 mmol) en 1,4-dioxano (4.27 ml) y agua (0.64 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $N_2$ . Se añadió  $Pd.Cl_2(dppf).DCM$  (51 mg; 62.6  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La suspensión resultante se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $SiOH$  irregular; 15-40  $\mu$ m; 12 g; gradiente: del 100 % de heptano al 90 % de EtOAc, 10 % de MeOH (+5 % de  $NH_4OH$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 127 mg (39 %, sólido de color pardo) del intermedio 58.

10 Ejemplo A18



Preparación del intermedio 59:

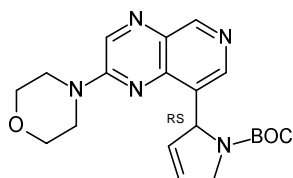
El intermedio 59 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 1a, usando el intermedio 5-bromo-3,4-piridinadiamina y una solución de fluoxalato de etilo (50 % en tolueno) como materiales de partida (53.5 g, 47 %).



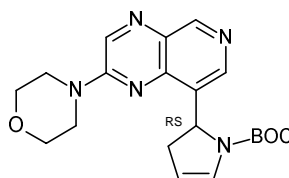
15 Preparación del intermedio 60:

El intermedio 60 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 3a, usando el intermedio 59 y morfolina como materiales de partida (30 g, 44 %).

Preparación del intermedio 61a y el intermedio 61b



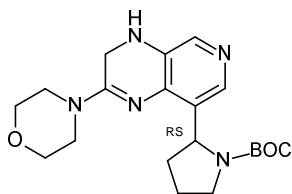
intermediario 61a



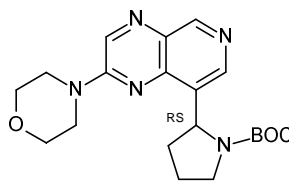
intermediario 61b

20 Una mezcla del intermedio 61a y 61b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6a y el intermedio 6b, usando el intermedio 60 y N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol como materiales de partida (800 mg, 62 %).

Preparación del intermedio 62a y el intermedio 62b

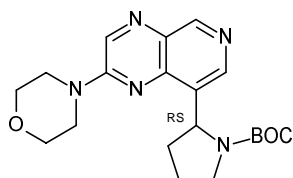


intermediario 62a



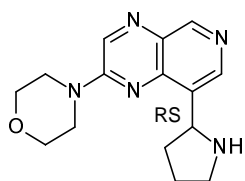
intermediario 62b

Una mezcla de los intermedios 62a y 62b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando una mezcla de los intermedios 61a y 61b y óxido de platino (IV) como materiales de partida a presión atmosférica durante 3 h (750 mg, cuant.).



5 Preparación del intermedio 63:

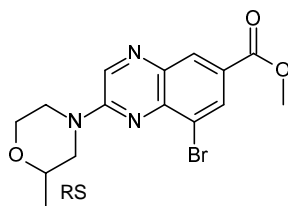
El intermedio 63 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 8, usando una mezcla de los intermedios 62a y 62b y óxido de manganeso como materiales de partida (623 mg, 83 %).



Preparación del intermedio 64:

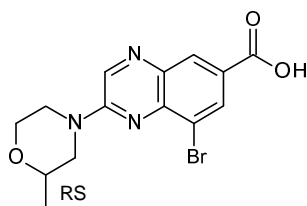
10 El intermedio 64 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 9, usando el intermedio 63 como material de partida (300 mg, 65 %).

Ejemplo A19



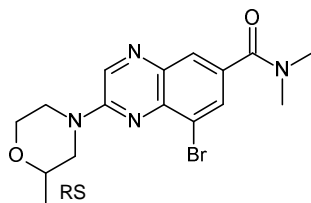
Preparación del intermedio 65:

El intermedio 65 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 3a, usando el intermedio 2a y 2-metilmorfolina como materiales de partida (1.58 g, 81 %, sólido de color amarillo).



15 Preparación del intermedio 66:

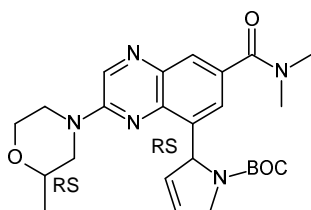
El intermedio 36 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 4, usando el intermedio 65 como material de partida (1.39 g, 92 %, sólido de color amarillo).



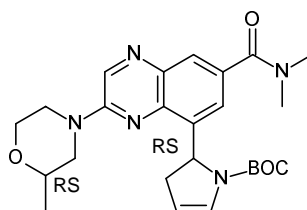
Preparación del intermedio 67:

5 El intermedio 67 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 66 como material de partida (1.43 g, 96 %, espuma de color amarillo).

Preparación del intermedio 68a y el intermedio 68b

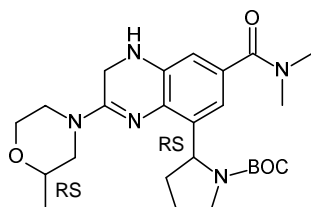


intermediario 68a



intermediario 68b

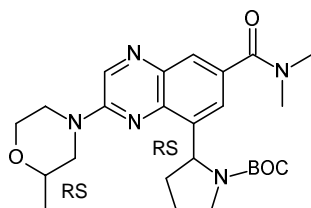
Una mezcla de los intermedios 68a y 68b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 6, usando el intermedio 67 y N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol como materiales de partida (370 mg, 81 %, aceite de color amarillo).



10 Preparación del intermedio 69:

Una mezcla de los intermedios 68a y 68b (370 mg; 0.79 mmol) y óxido de platino (IV) (37 mg; 0.16 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml) se hidrogenó a ta a presión de 1 bar de H<sub>2</sub> durante 16 h. Después, se añadió más óxido de platino (IV) (18 mg; 0.08 mmol) y la mezcla se hidrogenó a ta a presión de 1 bar de H<sub>2</sub> durante 16 h. La reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se aclaró con MeOH. El filtrado se combinó con otro lote de 30 mg de los intermedios 68a y 68b y se evaporó para dar 355 mg (82 %) del intermedio 69. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

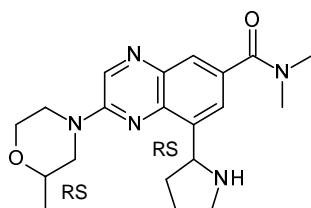


Preparación del intermedio 70:

El intermedio 70 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 8, usando el intermedio 69 como material de partida (279 mg, 79 %, espuma de color amarillo).

20 Vía alternativa:

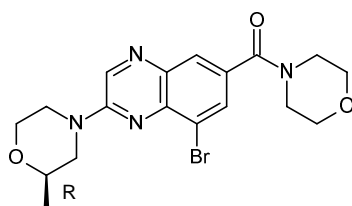
Se añadió sec-butil litio (1.3 M en THF) (2.29 ml; 2.97 mmol) a una solución de N-Boc-pirrolidina (521  $\mu$ l; 2.97 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilendiamina (446  $\mu$ l; 2.97 mmol) en THF (3.72 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C. La solución se agitó durante 1 h 30 a -78 °C. Se añadió lentamente cloruro de cinc (2 M en Me-THF) (1.49 ml; 2.97 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y después durante 1 h a ta. Se añadieron el intermedio 67 (600 mg; 1.49 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 mg; 0.06 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (35 mg; 0.12 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 500 mg del intermedio 67. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (2.2 g, sólido de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular 30  $\mu$ m; 80 g; gradiente: del 80 % de DCM, 20 % de EtOAc al 100 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 156 mg (12 %, espuma de color amarillo) del intermedio 70.



Preparación del intermedio 71:

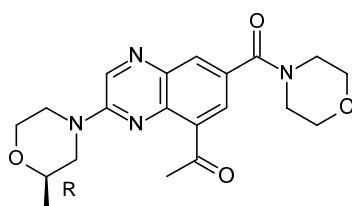
El intermedio 71 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 37, usando el intermedio 70 como material de partida (157 mg, 69 %, aceite de color naranja).

Ejemplo A20



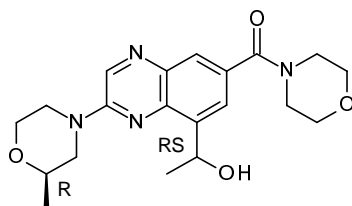
15 Preparación del intermedio 74:

El intermedio 74 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 32 u (R)-2-metilmorfolina como materiales de partida (2.76 g, cuant.). El producto se usó directamente sin ninguna purificación en la siguiente etapa.



Preparación del intermedio 75:

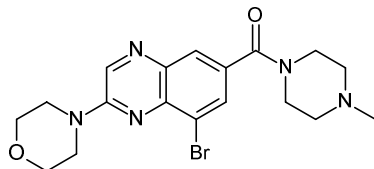
20 El intermedio 75 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 10a, usando el intermedio 74 como material de partida (316 mg, 74 %).



Preparación del intermedio 76:

El intermedio 76 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15, usando el intermedio 75 como material de partida (81 mg, 67 %).

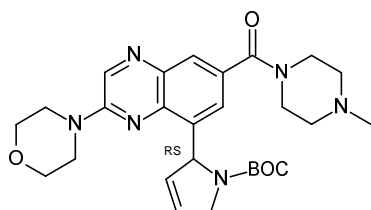
## Ejemplo A21



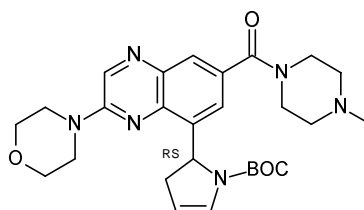
Preparación del intermedio 77:

El intermedio 77 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 4 y 1-metilpiperazina como materiales de partida (1.6 g, 86 %).

## 5 Preparación del intermedio 78a y el intermedio 78b

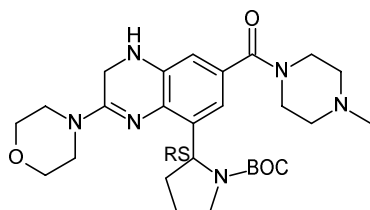


intermediario 78a



intermediario 78b

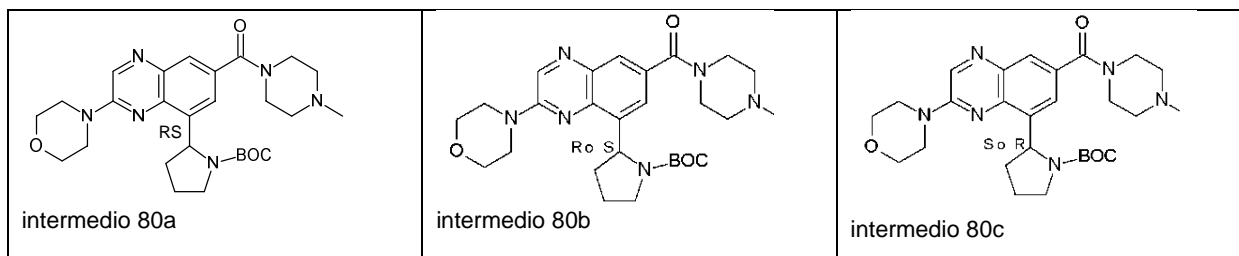
Una mezcla del intermedio 78a y 78b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis de los intermedios 6a y 6b, usando el intermedio 77 y N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol como materiales de partida (1.2 g, 62 %, relación por  $^1\text{H}$  RMN: 65/35).



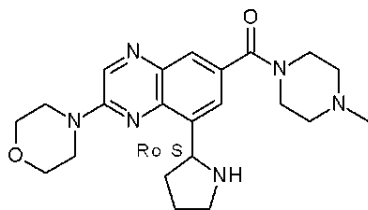
Preparación del intermedio 79:

## 10 El intermedio 79 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando una mezcla de los intermedios 78a y 78b en MeOH como materiales de partida (1.2 g, cuant.).

Preparación del intermedio 80a, intermedio 80b y el intermedio 80c

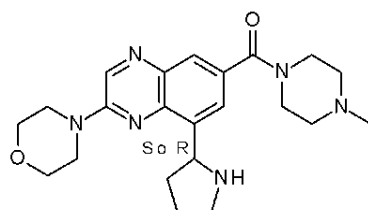
15 Una mezcla del intermedio 79 (1.2 g; 2.34 mmol), óxido de manganeso (0.61 g; 7.02 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite®, se aclaró con MeOH y el filtrado se evaporó. El residuo (1.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 50 g; fase móvil: 40 % de heptano, 10 % de MeOH (+  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 %), 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 0.58 g (48 %) del intermedio 80a. El producto racémico se purificó por SFC quiral (Whelk O1 (S,S) 5  $\mu\text{m}$  250\*21.1 mm; fase móvil: 45 % de  $\text{CO}_2$ , 55 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 265 mg (22 %) del intermedio 80b y 265 mg (22 %) del intermedio 80c.





## Preparación del intermedio 81

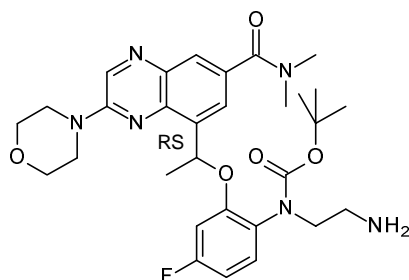
El intermedio 81 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 9, usando el intermedio 80b como material de partida (100 mg, 47 %).



## Preparación del intermedio 82

- 5 El intermedio 82 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 9, usando el intermedio 80c como material de partida (120 mg, 56 %).

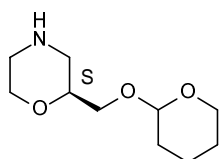
## Ejemplo A22



## Preparación del intermedio 86:

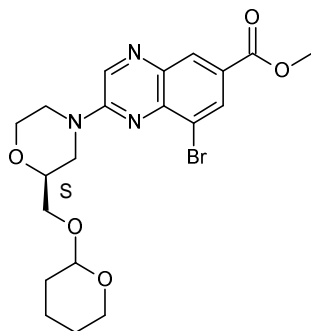
- 10 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del compuesto 78 (290 mg; 0.57 mmol), N-boc-1,2-diaminoetano (179  $\mu$ l; 1.13 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (554 mg; 1.70 mmol) en 2-metil-2-butanol (2.76 ml) se desgasificó cuidadosamente al vacío y se llevó de nuevo con  $\text{N}_2$ . Se añadieron precatalizador de primera gen. BrettPhos (23 mg; 0.03 mmol) y BrettPhos (6 mg; 0.01 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó cuidadosamente al vacío y se llevó de nuevo con  $\text{N}_2$  y se calentó a 110 °C durante 3 h. Después del enfriamiento a ta, se añadieron el precatalizador de primera gen. BrettPhos (23 mg; 0.03 mmol) y BrettPhos (6 mg; 0.01 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se llenó de nuevo con  $\text{N}_2$  y se calentó a 110 °C durante 4 h. Después del enfriamiento a ta, la mezcla se combinó con un lote procedente de una reacción realizada en 40 mg del compuesto 78. El producto se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se evaporó al vacío a sequedad. El residuo (758 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m; 40 g; gradiente: del 85 % de heptano, 13.5 % de EtOAc, 1.5 % de MeOH al 50 % de heptano, 45 % de EtOAc, 5 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (309 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular; 40 g; fase móvil: 53 % de heptano, 7 % de MeOH (+  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 %), 35 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 180 mg (55 %, espuma de color amarillo pálido) del intermedio 86.
- 15
- 20

## Ejemplo A23



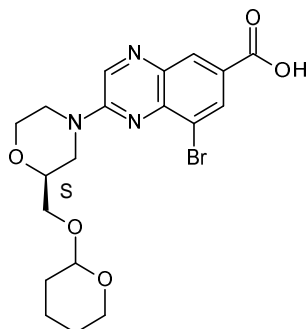
## Preparación del intermedio 88:

Se añadieron p-toluenosulfonato de piridinio (409 mg; 1.63 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (2.98 ml; 32.6 mmol) a una solución de clorhidrato de (S)-2-hidroxi-metil-morfolina (2.5 g; 16.28 mmol) en DCM (160 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Después, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar 2.29 g (70 %, aceite de color amarillo) del intermedio 88.



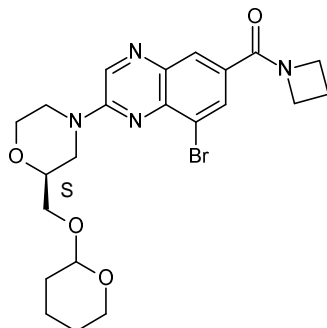
Preparación del intermedio 89:

El intermedio 89 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 31, usando el intermedio 2a y el intermedio 88 como materiales de partida (1.42 g, 92 %, cristales de color amarillo).



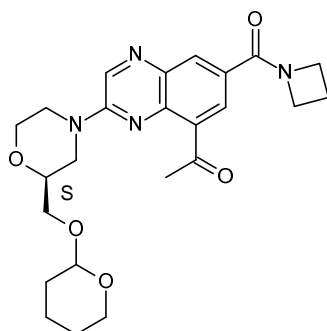
Preparación del intermedio 90:

10 El compuesto intermedio 90 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 11, utilizando el compuesto intermedio 89 como material de partida. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se acidificó lentamente con una solución acuosa al 10 % de NH<sub>4</sub>Cl. Después, se añadió DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el producto se extrajo con DCM/MeOH (9/1) (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 1.5 g (sólido de color amarillo) del intermedio 90.



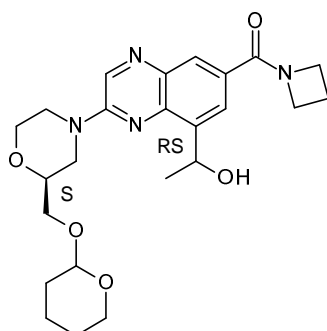
Preparación del intermedio 91:

El intermedio 81 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 90 y clorhidrato de azetidina como materiales de partida (407 mg, 55 %, espuma de color amarillo).



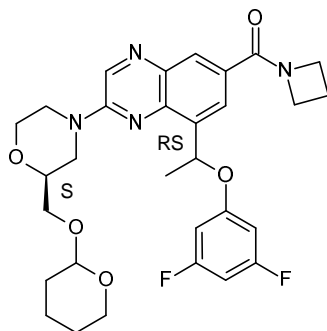
Preparación del intermedio 92:

El intermedio 92 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 10a, usando el intermedio 91 como material de partida (110 mg, 33 %, aceite de color amarillo).



Preparación del intermedio 93:

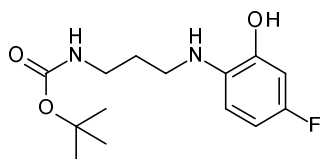
- 5 El intermedio 93 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15 (ruta alternativa), usando el intermedio 92 como material de partida (116 mg, espuma de color amarillo pálido).



Preparación del intermedio 94:

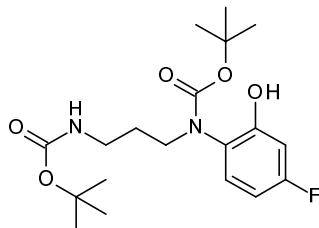
El intermedio 94 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 247, usando el intermedio 93 y 3,5-difluorofenol como materiales de partida (46 mg, 34 %, aceite incoloro).

- 10 Ejemplo A24



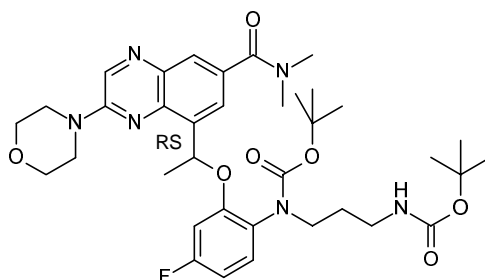
Preparación del intermedio 95:

- 5 Se añadió 3-aminopropilcarbamato de terc-butilo (1.31 ml; 7.49 mmol) a una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1 g; 7.14 mmol) en MeOH (70 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (540 mg; 14.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30. La mezcla se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se recogió con EtOAc y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (2.25 g, aceite de color amarillo pálido) se trituró en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se evaporó al vacío (2x) para dar 2.10 g (99 %, sólido de color blanco) del intermedio 95.



Preparación del intermedio 96:

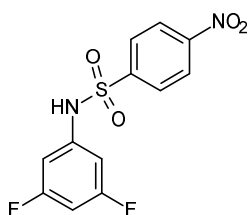
- 10 Se añadió dicarbonato de diterc-butilo (878 mg; 4.02 mmol) a una solución del intermedio 95 (1 g; 3.35 mmol) y trietilamina (1.40 ml; 10.06 mmol) en DCM (34 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (1.7 g, aceite incoloro) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{SiOH}$  irregular; 15-40  $\mu\text{m}$ ; 80 g; eluyente: del 90 % de heptano, 10 % de DCM al 10 % de heptano, 90 % de DCM). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 614 mg (46 %, espuma de color blanco) del intermedio 96.



- 15 Preparación del intermedio 97:

El intermedio 97 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 247, usando el intermedio 17 y el intermedio 96 como materiales de partida (435 mg, 61 %, espuma de color amarillo).

Ejemplo A25



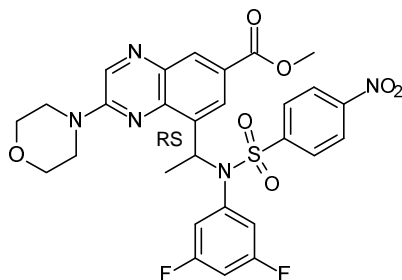
Preparación del intermedio 98:

- 20 Una solución de 3,5-difluoroanilina (2 g; 15.49 mmol), cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (3.61 g; 16.27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (37.9 mg; 0.31 mmol) en piridina (60 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. Después del enfriamiento a ta, la solución se evaporó al vacío y se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de HCl (x2), agua y una solución acuosa saturada de NaCl. Después, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para dar 4.5 g (92 %, sólido de color beige) del intermedio 98.

- 25 Vía alternativa:

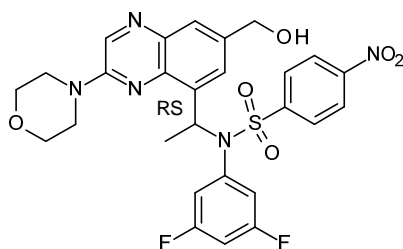
En un tubo para microondas, se añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (2.7 g; 12.20 mmol) a una mezcla de 3,5-difluoroanilina (1.5 g; 11.62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (28 mg; 232  $\mu\text{mol}$ ) en piridina (15 ml). La mezcla se calentó a

100 °C usando un microondas de modo único con una potencia de salida que variaba de 0 a 400 W durante 30 min. Después, la mezcla se evaporó al vacío y se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de HCl (x2), agua y una solución acuosa saturada de NaCl. Después, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.9 g (79 %, sólido de color beige) del intermedio 98.



#### 5 Preparación del intermedio 99:

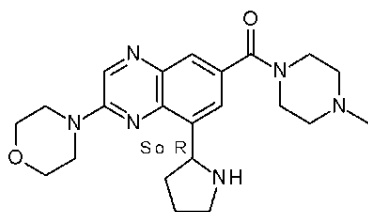
El intermedio 99 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 277, usando el intermedio 15 y el intermedio 98 como materiales de partida. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 50 g; fase móvil: 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.85 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 50 g; fase móvil: 50 % de heptano, 45 % de EtOAc, 5 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 430 mg (45 %) de intermedio 99.



#### Preparación del intermedio 100:

15 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución al 20 % en tolueno) (3 ml; 3.59 mmol) a una solución del intermedio 99 (440 mg; 0.72 mmol) en THF (15 ml) a -70 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a -70 °C. La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución de hielo y NH<sub>4</sub>Cl, después se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (450 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 40 g; gradiente: del 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 3 % de MeOH, 97 % de DCM al 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 5 % de MeOH, 95 % de DCM). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 100 mg (24 %) del intermedio 100.

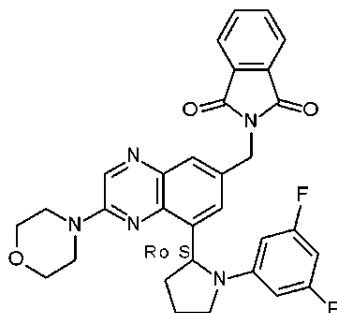
#### Ejemplo A26



#### Preparación del intermedio 103:

25 El compuesto 250 (100 mg; 0.24 mmol) se añadió a una solución de metil[2-metilamino]etil]carbamato de terc-butilo (221 mg; 1.18 mmol) y acetato sódico (97 mg; 1.18 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (18 mg; 0.47 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30. Después, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (x2), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar 279 mg (cuant.) del intermedio 103. El producto crudo se utilizó sin purificación en el siguiente paso.

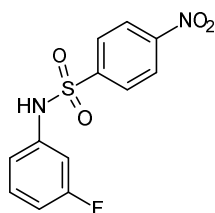
## Ejemplo A27



## Preparación del intermedio 104:

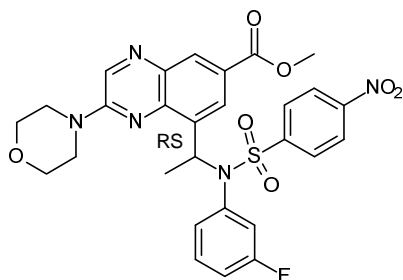
- 5 Se agitó azodicarboxilato de diisopropilo (277  $\mu$ l; 1.41 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (369 mg; 1.41 mmol) en THF (5 ml) a ta durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución del compuesto 10 (200 mg; 0.47 mmol) y ftalimida (207 mg; 1.41 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo (985 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu$ m; 40 g; fase móvil: 60 % de heptano, 5 % de MeOH, 35 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 750 mg (cuant.) del intermedio 104.

## Ejemplo A28



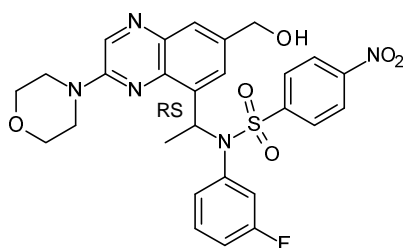
## Preparación del intermedio 106:

- 10 El intermedio 106 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 98, usando 3-fluoroanilina y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo como material de partida (4.97 g, 93 %, sólido de color pardo pálido).



## Preparación del intermedio 107:

- 15 El intermedio 107 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 277, usando el intermedio 15 y el intermedio 106 como materiales de partida (2.63 g, 47 %, sólido de color pardo). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h.

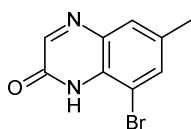


Preparación del intermedio 108:

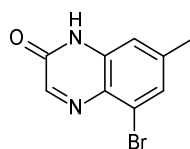
El intermedio 108 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 100, usando el intermedio 107 como material de partida (73 mg, 33 %, sólido de color amarillo).

Ejemplo A29

5 Preparación del intermedio 109a y el intermedio 109b



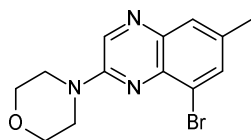
intermediario 109a



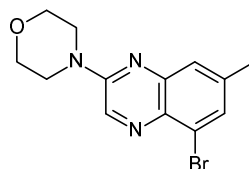
intermediario 109b

Una mezcla de los intermedios 109a y 109b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 1, usando 3-bromo-5-metilbenceno-1,2-diamina y ácido 2,2-dihidroxi-acético como materiales de partida (21 g, 100 %).

Preparación del intermedio 110a y el intermedio 110b



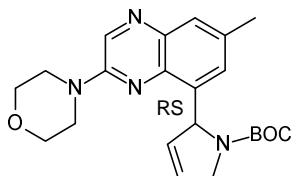
intermediario 110a



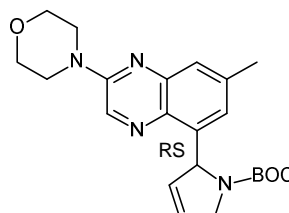
intermediario 110b

10 Una mezcla de los intermedios 110a y 110b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis de los intermedios 3a y 3b, usando una mezcla de los intermedios 109a y 109b y morfolina como materiales de partida (14.3 g, 52 %, proporción 1/1 por RMN).

Preparación del intermedio 111a: y el intermedio 111b

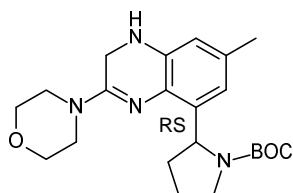


intermediario 111a



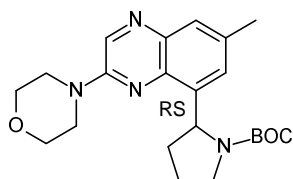
intermediario 111b

15 Los intermedios 111a y 111b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del intermedio 20a (ruta alternativa), usando una mezcla de los intermedios 110a y 110b y N-boc-2,3-dihidro-1H-pirrol como materiales de partida (257 mg, 13 % del intermedio 111b y 833 mg, 43 % del intermedio 111a).



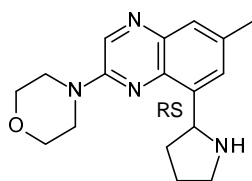
Preparación del intermedio 112:

El intermedio 112 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 7, usando el intermedio 111a como material de partida (879 mg, cuant.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h 30. El producto en bruto se usó sin purificación para la siguiente etapa.



5 Preparación del intermedio 113:

El intermedio 113 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 8, usando el intermedio 112 como material de partida (782 mg, 94 %). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h.

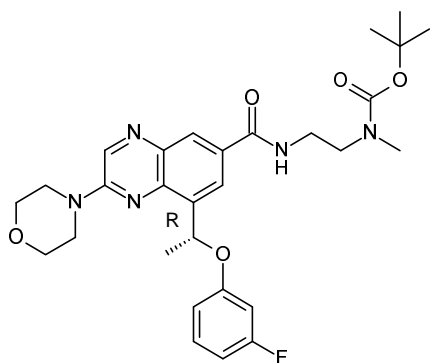


Preparación del intermedio 114:

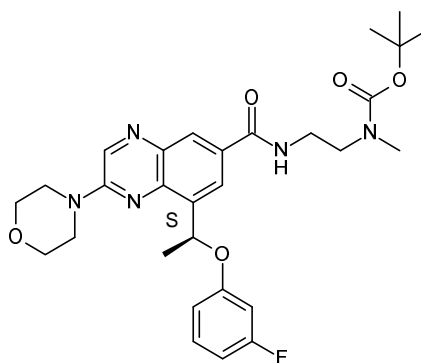
10 El intermedio 114 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 9, usando el intermedio 113 como material de partida (405 mg, 74 %). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h.

Ejemplo A30

Preparación del intermedio 118a y el intermedio 118b



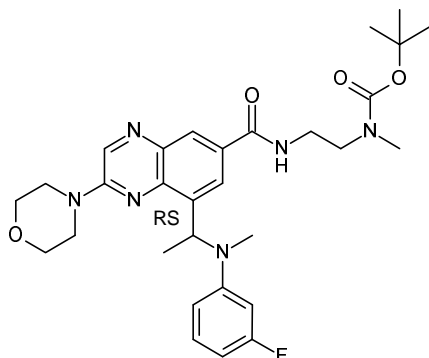
intermediario 118a



intermediario 118b

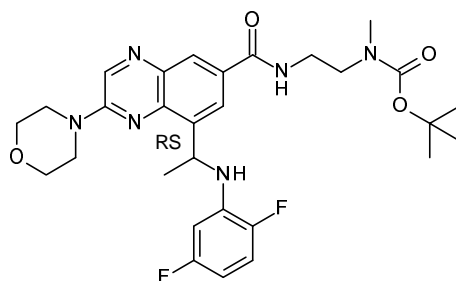
15 El intermedio 118a y el intermedio 118b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 257a y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico como materiales de partida (163 mg, 34 %, aceite de color amarillo pálido del intermedio 118a y 172 mg, 32 %, aceite de color amarillo pálido del intermedio 118b).





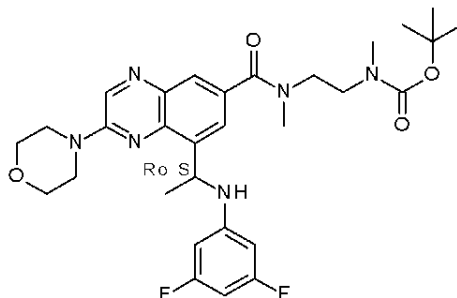
Preparación del intermedio 122:

El intermedio 122 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 98 como material de partida (324 mg, 77 %).



Preparación del intermedio 125:

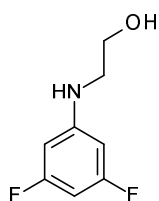
- 5 El intermedio 125 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 261 y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico como materiales de partida (450 mg, cuant.).



Preparación del intermedio 129:

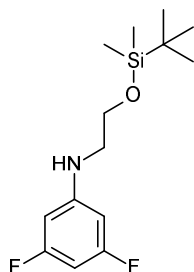
- 10 El intermedio 129 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 83b y N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-1,1-dimetiletil éster del ácido carbámico como materiales de partida (95 mg, 27 %).

Ejemplo A31



Preparación del intermedio 120:

Una mezcla de 3,5-difluoroanilina (15 g; 116.2 mmol), 2-bromoetanol (14.5 g; 116.2 mmol) y DIPEA (140 ml) se calentó a 140 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se filtró para dar 18 g (90 %) del intermedio 120.



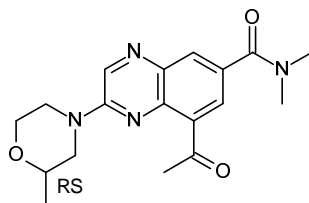
Preparación del intermedio 121:

- 5 Una mezcla del intermedio 120 (10 g; 57.8 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (8.7 g; 57.8 mmol), imidazol (3.9 g; 57.8 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 12 g (75 %) del intermedio 121.

Vía alternativa:

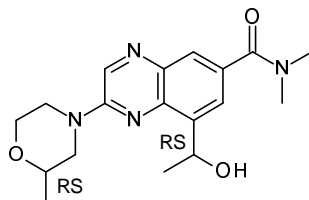
- 10 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 3,5-difluoroanilina (1 g; 7.75 mmol), (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (1.83 ml; 8.52 mmol) y DIPEA (3.3 ml) se agitó a 140 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y después con H<sub>2</sub>O (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (3 g, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 50 g; fase móvil: 98 % de heptano, 2 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 0.5 g (22 %) del intermedio 121 y 1.5 g (no puros) que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 80 g; fase móvil: 99 % de heptano, 1 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 650 mg más (29 %) del intermedio 121.

Ejemplo A32



Preparación del intermedio 126:

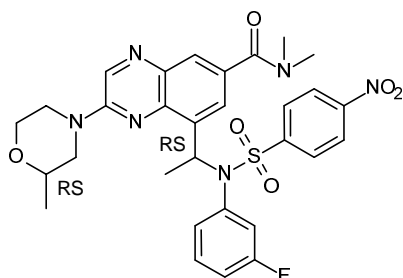
- 20 El intermedio 126 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 10, usando el intermedio 67 y tributil(1-etoxivinil)estaño como materiales de partida (385 mg, 69 %, sólido de color amarillo).



Preparación del intermedio 127:

El intermedio 127 (mezcla no determinada de 4 diastereoisómeros) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15 (ruta alternativa), usando el intermedio 126 como material de partida (254 mg, 66 %, espuma de color amarillo).

- 25 Ejemplo A33

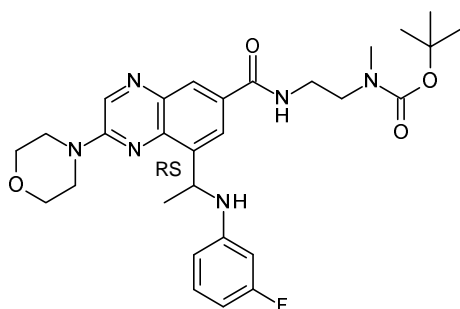


Preparación del intermedio 128:

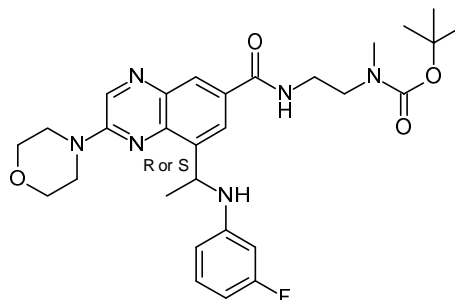
El intermedio 128 (mezcla no determinada de 4 diastereoisómeros) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 277, usando el intermedio 127 y el intermedio 106 como materiales de partida (126 mg, 18 %, sólido de color amarillo). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h.

#### 5 Ejemplo A34

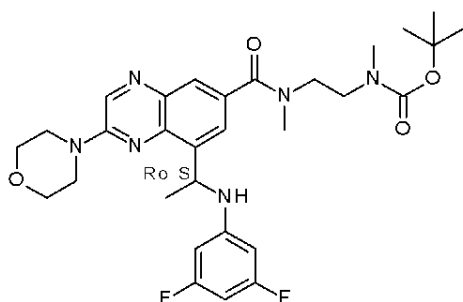
Preparación del intermedio 132a, el intermedio 132b y el intermedio 132c



Intermedio 132a

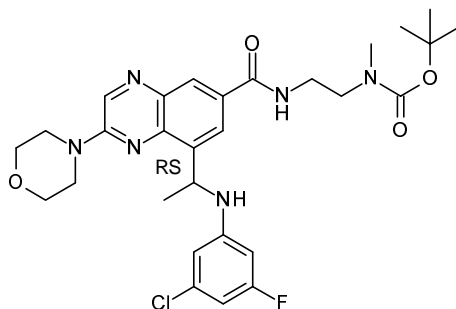


Intermedio 132b



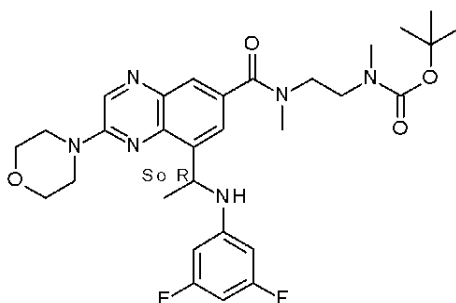
Intermedio 132c

El intermedio 132a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 263 y N-Boc-N-metiletildiamina como materiales de partida. El residuo (593 mg, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m; 24 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de iPrOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (186 mg, espuma de color amarillo, intermedio 132a) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m; 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se disolvieron por separado en un mínimo de DCM, se precipitaron con pentano, después se evaporaron y se secaron al vacío para dar respectivamente 89 mg (38 %, sólido de color amarillo) del intermedio 132b y 90 mg (38 %, sólido de color amarillo) del intermedio 132c.



Preparación del intermedio 135:

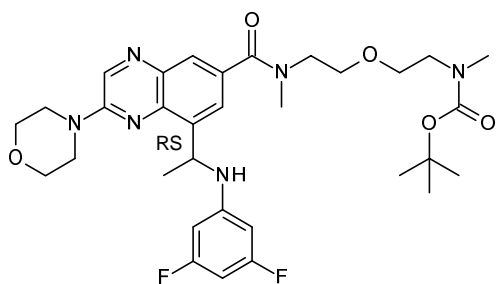
El intermedio 135 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 265 y N-Boc-N-metiletilendiamina como materiales de partida (240 mg, cuant.).



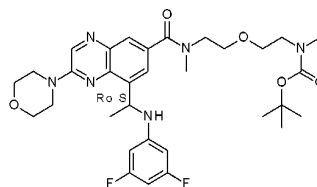
Preparación del intermedio 136:

- 5 El intermedio 136 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 83c y (N-Boc-N,N'-dimetil)etilendiamina como materiales de partida (200 mg, 59 %).

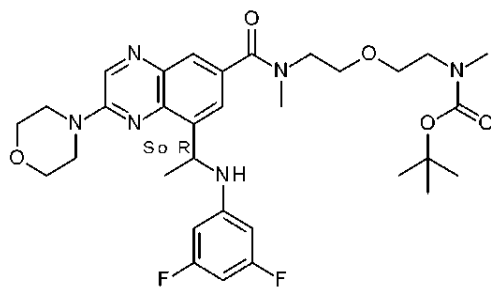
Preparación del intermedio 148a, el intermedio 148b y el intermedio 148c



Intermedio 148a



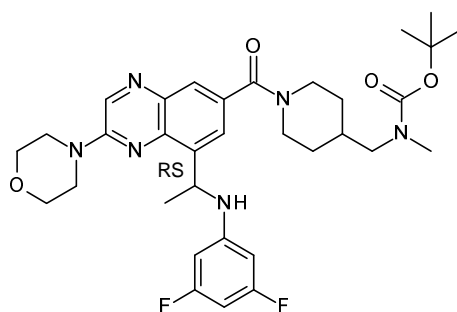
Intermedio 148b



Intermedio 148c

5

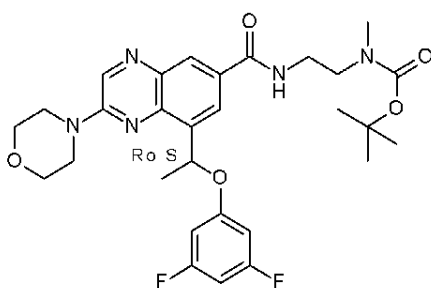
El intermedio 148a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 83a y el intermedio 147 como material de partida. El intermedio 148a (346 mg; 91 %) se purificó por SFC quiral (Chiralpak AS-H 5  $\mu$ m; 250\*20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 103 mg (27 %) del intermedio 148b y 100 mg (26 %) del intermedio 148c.



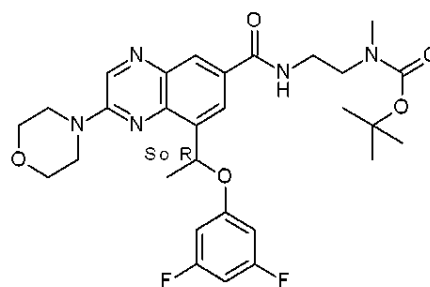
Preparación del intermedio 149:

El intermedio 149 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 83a y metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo como materiales de partida (370 mg; cuant.). El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

10 Preparación del intermedio 144 y el intermedio 145



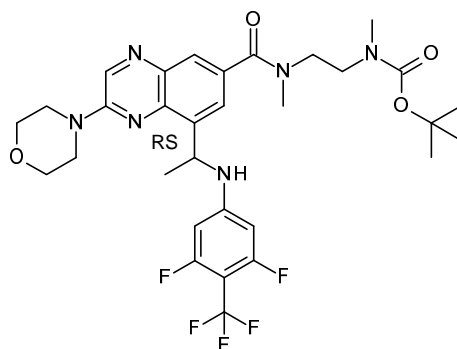
Intermediario 144



Intermediario 145

El intermedio 144 y el intermedio 145 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 248 como materiales de partida. El producto racémico (737 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m; 250 x 20 mm; fase móvil: 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar respectivamente 297 mg (27 %) del intermedio 144 y 339 mg (31 %) del intermedio 145.

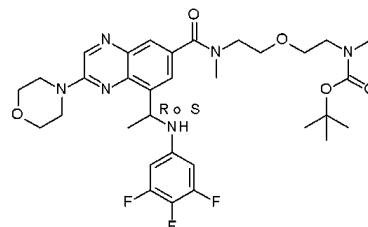
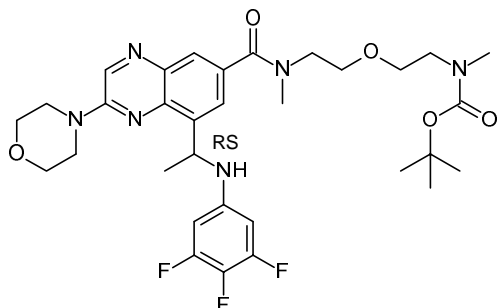
15



Preparación del intermedio 160:

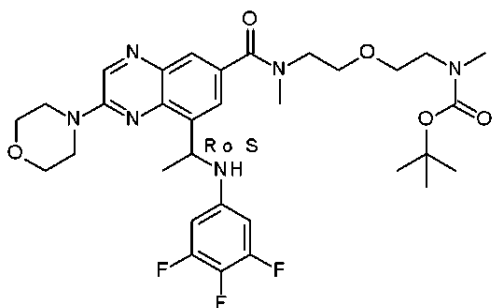
El intermedio 160 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 270 como material de partida (500 mg; 63 %).

Preparación del intermedio 195, el intermedio 195a y el intermedio 195b



Intermedio 195a

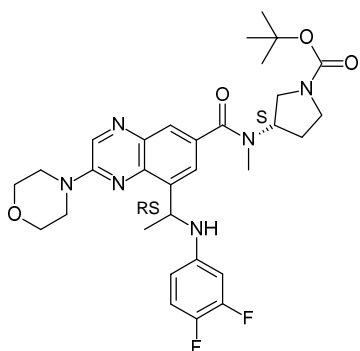
Intermediario 195



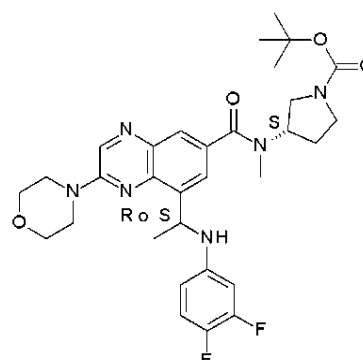
Intermedio 195b

5 El intermedio 195 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 170 como materiales de partida (520 mg; 50 %). El intermedio 195 se purificó por SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, iPrOH + 0.4 de iPrNH<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían los productos se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 228 mg (22 %) del intermedio 195a y 296 mg (28 %) del intermedio 195b.

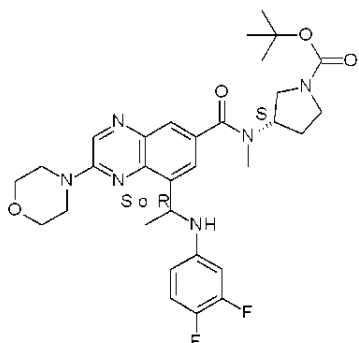
Preparación del intermedio 206, el intermedio 206a y el intermedio 206b



Intermediario 206



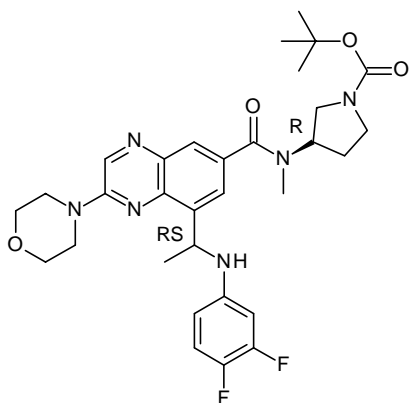
Intermedio 206a



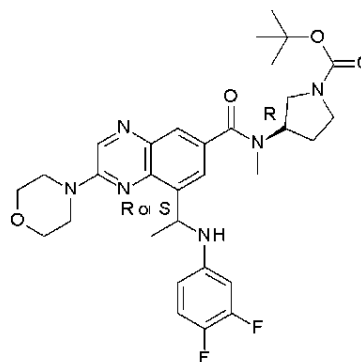
Intermedio 206b

El intermedio 206 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 234 y 3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como materiales de partida (1.1 g; 95 %). La separación de los enantiómeros de 1.1 g del intermedio 206 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AS-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 462 mg (40 %) del intermedio 206a y 495 mg (43 %) del intermedio 206b.

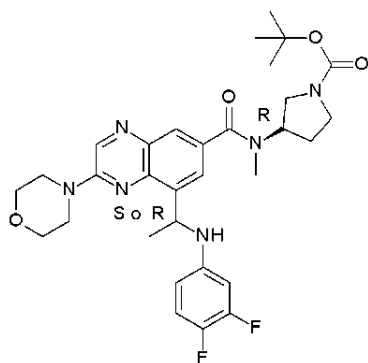
Preparación del intermedio 207, el intermedio 207a y el intermedio 207b



Intermediario 207



Intermedio 207a

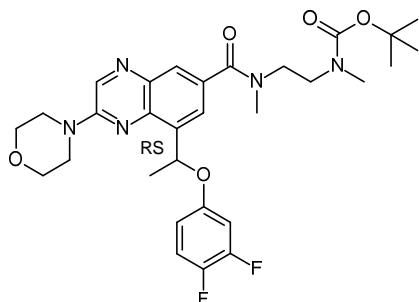


Intermedio 207b

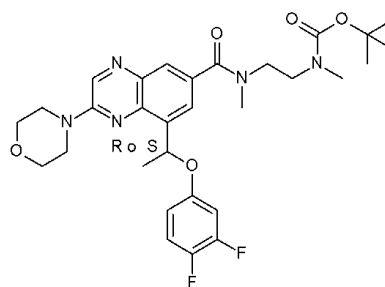
El intermedio 207 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 234 y (R)-1-Boc-3-metilaminopirrolidina como materiales de partida (1.05 g; 91 %). La separación de los

enantiómeros de 1.05 g del intermedio 207 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK DIACEL 250 x 20 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH (0.4 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 480 mg (42 %) del intermedio 207a y 504 mg (44 %) del intermedio 207b.

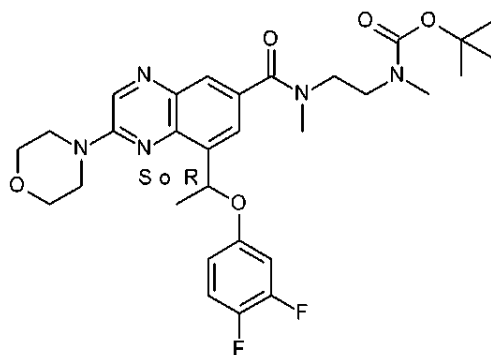
Preparación del intermedio 208, el intermedio 208a y el intermedio 208b



Intermediario 208

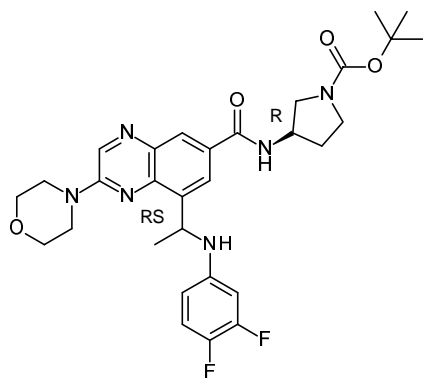


Intermedio 208a

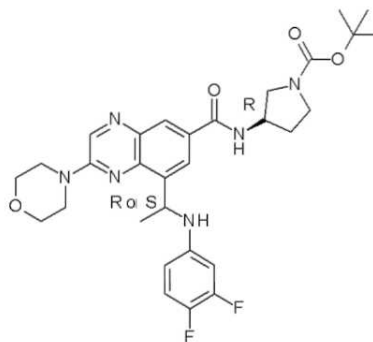


Intermedio 208b

- 5 El intermedio 208 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 compuesto 285 y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico como materiales de partida (1.12 g; 79 %). La separación de los enantiómeros de 1.12 g del intermedio 208 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK DIACEL AD 250 x 20 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH (0.4 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 518 mg (37 %) del intermedio 208a y 533 mg (38 %) del intermedio 208b.
- 10 Preparación del intermedio 209, el intermedio 209a y el intermedio 209b

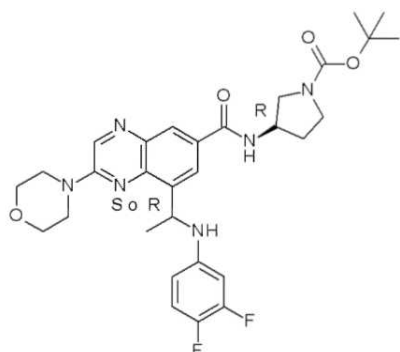


Intermediario 209



Intermedio 209a

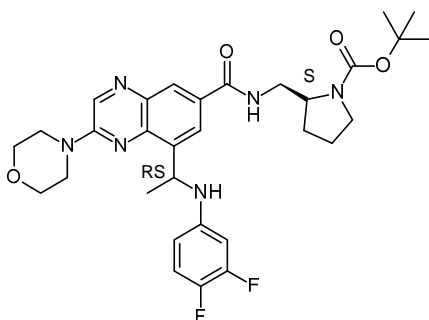




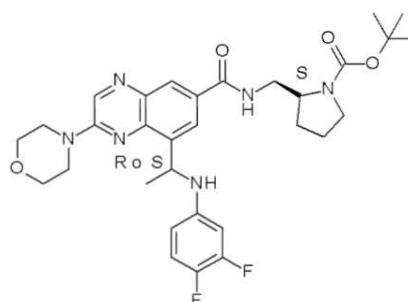
Intermedio 209b

El intermedio 209 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 234 y (R)-1-boc-3-aminopirrolidina como materiales de partida (960 mg; 93 %). La separación de los enantiómeros de 960 mg del intermedio 209 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 50 % de CO<sub>2</sub>, 50 % de iPrOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 407 mg (39 %) del intermedio 209a y 420 mg (41 %) del intermedio 209b.

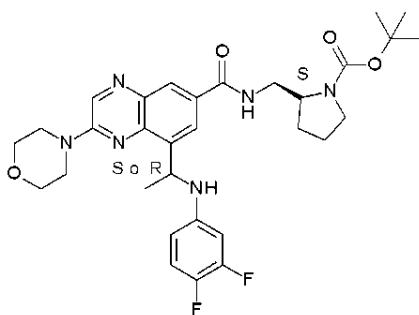
Preparación del intermedio 213, el intermedio 213a y el intermedio 213b



Intermediario 213



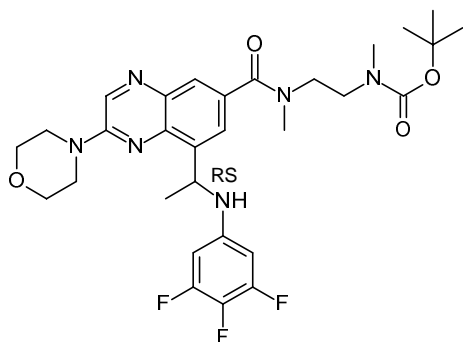
Intermedio 213a



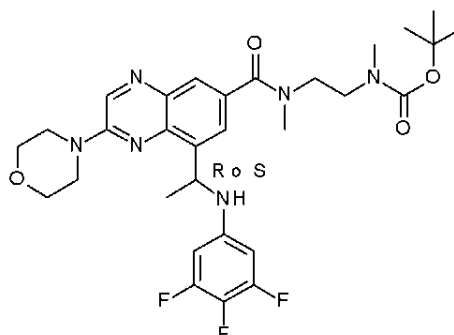
Intermedio 213b

El intermedio 213 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 234 y (S)-2-aminometil-1-boc-pirrolidina como materiales de partida (1 g; 86 %). La separación de los enantiómeros de 1 g del intermedio 213 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 416 mg (36 %) del intermedio 213a y 445 mg (38 %) del intermedio 213b.

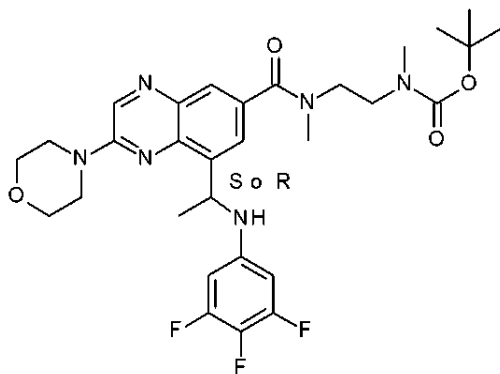
Preparación del intermedio 215, el intermedio 215a y el intermedio 215b



Intermediario 215



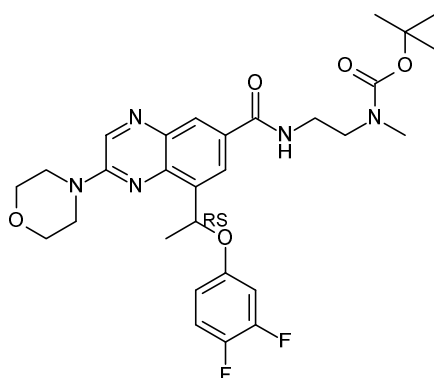
Intermedio 215a



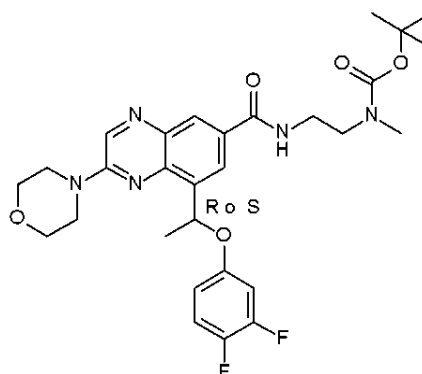
Intermedio 215b

El intermedio 215 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 170 y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico como materiales de partida (550 mg; 99 %). La separación de los enantiómeros de 550 mg del intermedio 215 se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m 250\*30 mm, Fase móvil: 85 % de CO<sub>2</sub>, 15 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 200 mg (36 %) del intermedio 215a y 237 mg (43 %) del intermedio 215b.

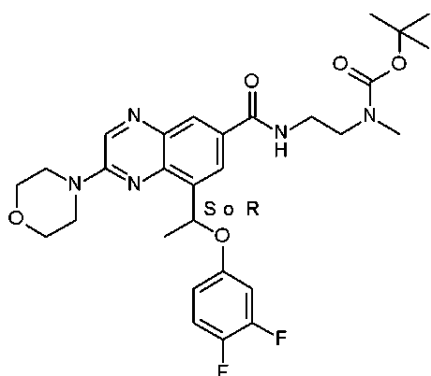
Preparación del intermedio 220, el intermedio 220a y el intermedio 220b



Intermediario 220



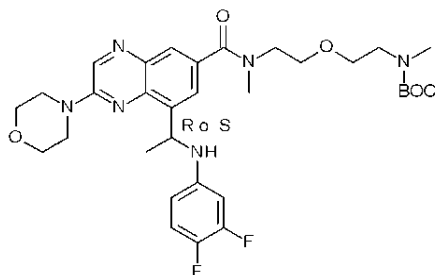
Intermedio 220a



Intermedio 220b

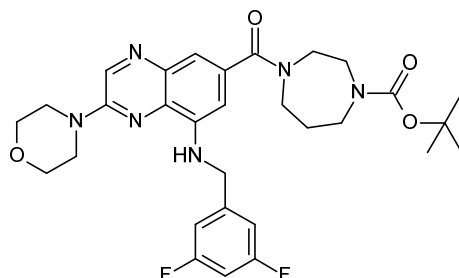
El intermedio 220 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 285 y éster *tert*-butílico del ácido *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilo carbámico como materiales de partida (1.28 g; 77 %).

- 5 La separación de los enantiómeros de 1.28 g del intermedio 220 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 730 mg (44 %) del intermedio 220a y 716 mg (43 %) del intermedio 220b.



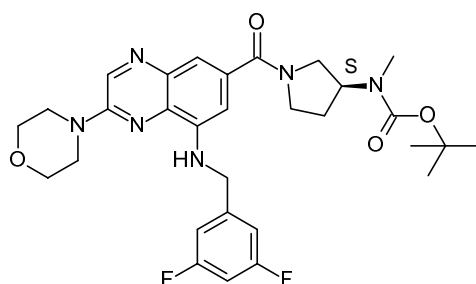
Preparación del intermedio 221:

- 10 El intermedio 221 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 234 y ácido carbámico, *N*-metil-*N*-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]-, 1,1-dimetiletil éster como materiales de partida (950 mg; 78 %).



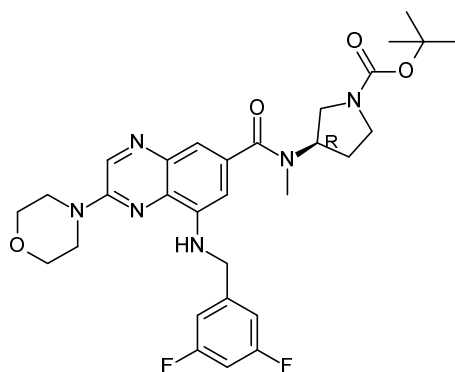
Preparación del intermedio 222:

El intermedio 222 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 289 y 1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo como materiales de partida (860 mg, 100 %).



Preparación del intermedio 223:

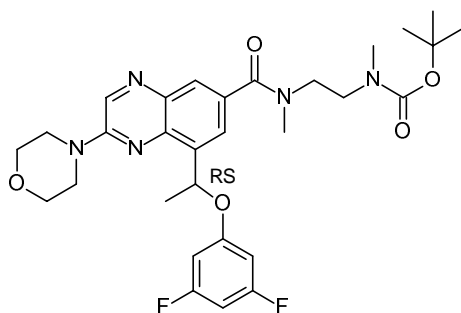
El intermedio 223 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 289 y (S)-3-(N-3-Boc-Nmetilamino)pirrolidina como materiales de partida (390 mg g; 89 %).



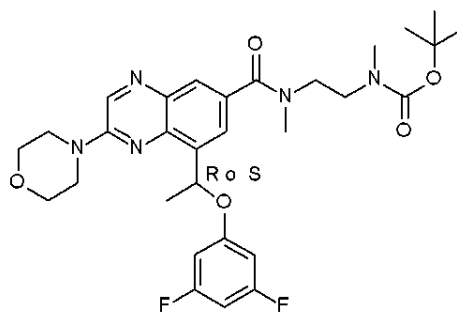
Preparación del intermedio 224:

- 5 El intermedio 224 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 289 y éster terc-butílico del ácido (R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxílico como materiales de partida (780 mg g; 100 %).

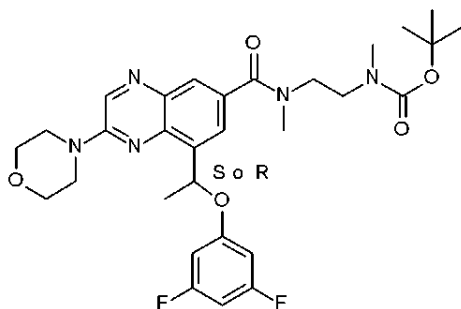
Preparación del intermedio 225, el intermedio 225a y el intermedio 225b



Intermediario 225



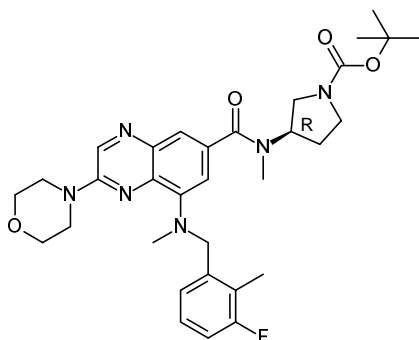
Intermedio 225a



#### Intermedio 225b

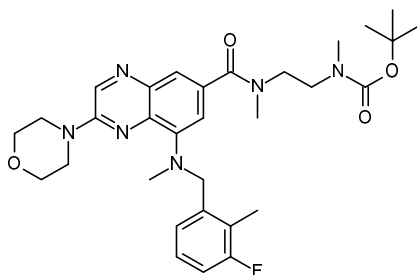
El intermedio 225 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5 usando el compuesto 248 y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico como materiales de partida (220 mg).

La separación de los enantiómeros se realizó a partir de 220 mg del intermedio 225 a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 43 mg (6 %) del intermedio 225a y 45 mg (6 %) del intermedio 225b (.  
5



#### Preparación del intermedio 226

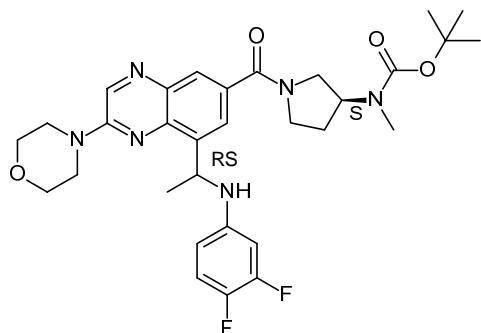
El intermedio 226 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 307 y éster terc-butílico del ácido (R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxílico como materiales de partida (298 mg, 100 %).



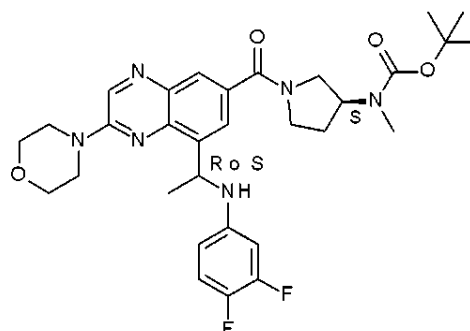
#### 10 Preparación del intermedio 227

El intermedio 227 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 307 como material de partida (346 mg, 82 %).

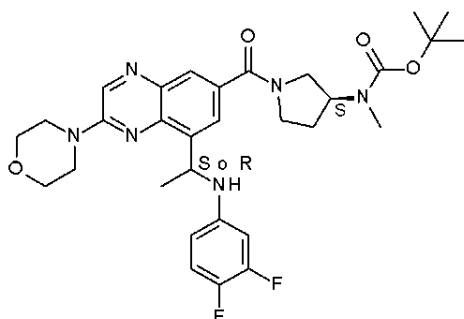
Preparación del intermedio 228, el intermedio 228a y el intermedio 228b



Intermediario 228



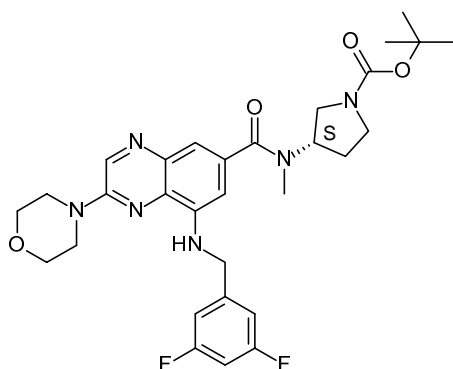
Intermedio 228a



Intermedio 228b

El intermedio 228 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 234 y metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo como materiales de partida (675 mg; 78 %). La separación de los enantiómeros se realizó por SFC (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron para proporcionar 179 mg del intermedio 228a y 190 mg del intermedio 228b.

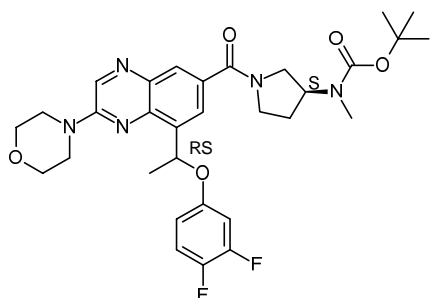
5



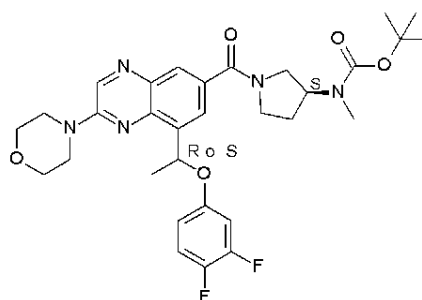
Preparación del intermedio 229

El intermedio 229 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 289 y (S)-1-Boc-3-(metilamino)pirrolidina como material de partida (1.1 g, 100 %).

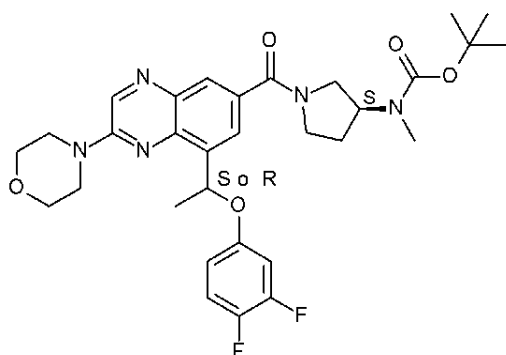
10 Preparación del intermedio 230, el intermedio 230a y el intermedio 230b



Intermediario 230



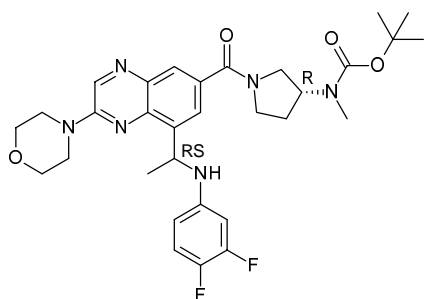
Intermedio 230a



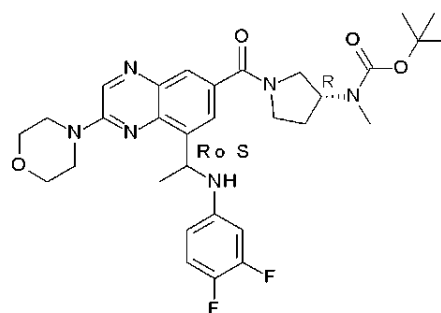
Intermedio 230b

5 El intermedio 230 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 285 y metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo como materiales de partida (900 mg). La separación de los enantiómeros de 900 mg del intermedio 230 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK DIACEL AD 250 x 20 mm, Fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + 0.4 % de *i*PrNH<sub>2</sub>). Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad y se cristalizaron en pentano para dar 450 mg del intermedio 230a y 500 mg del intermedio 230b.

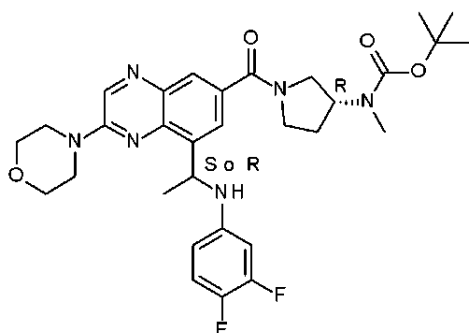
Preparación del intermedio 231, el intermedio 231a y el intermedio 231b



Intermediario 231

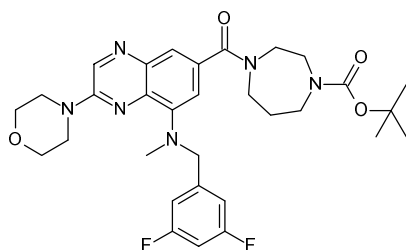


Intermedio 231a



Intermedio 231b

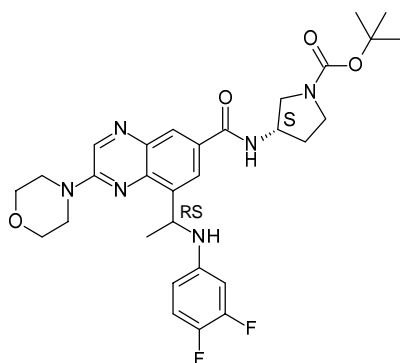
5 El intermedio 231 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y (R)-3-(*N*-Boc-*N*-metilamino)pirrolidina como materiales de partida (1.03 g; 89 %). La separación de los enantiómeros de 1.03 g del intermedio 231 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK IC 250 x 30 mm, Fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH(0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad y cristalizaron en pentano para dar 481 mg (42 %) del intermedio 231a y 435 mg (38 %) del intermedio 231b.



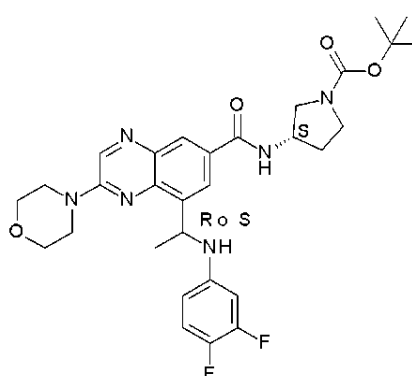
Preparación del intermedio 232:

10 El intermedio 232 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 291 y 1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo como materiales de partida (228 mg, 79 %).

Preparación del intermedio 233, el intermedio 233a y el intermedio 233b

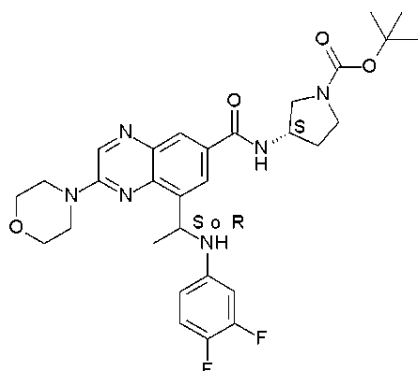


Intermediario 233



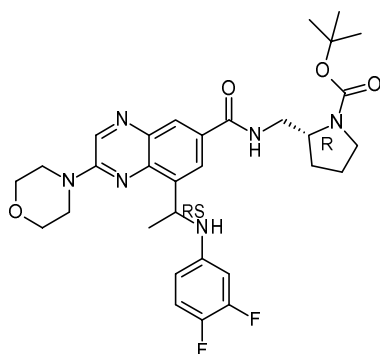
Intermedio 233a





Intermedio 233b

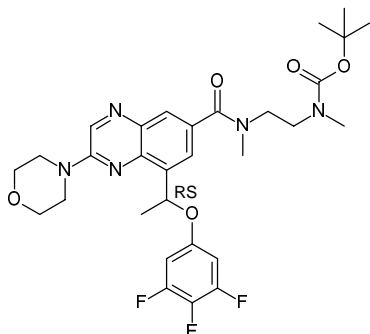
5 El intermedio 233 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 234 y (S)-1-Boc-3-aminopirrolidina como materiales de partida (845 mg; 82 %). La separación de los enantiómeros de 845 mg del intermedio 233 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm, Fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad y cristalizaron en pentano para dar 357 mg (35 %) del intermedio 233a y 305 mg (31 %) del intermedio 48.



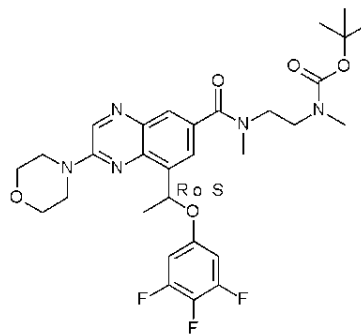
Preparación del intermedio 234

El intermedio 234 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 234 y (R)-2-(Aminoetil)-1-Boc-pirrolidina como materiales de partida (0.65 g, 87 %).

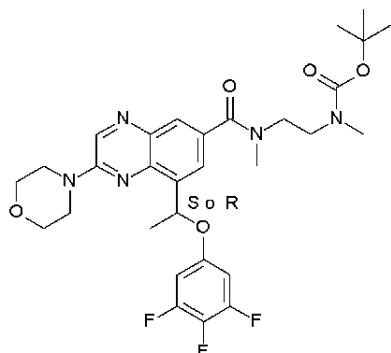
10 Preparación del intermedio 235, el intermedio 235a y el intermedio 235b



Intermediario 235



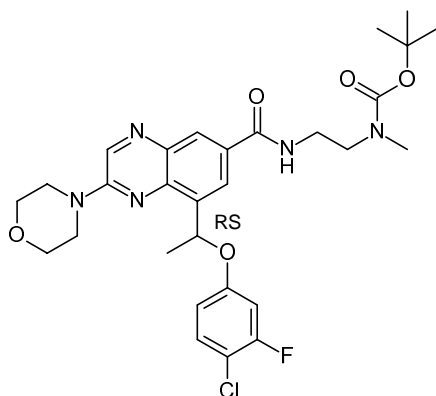
Intermedio 235a



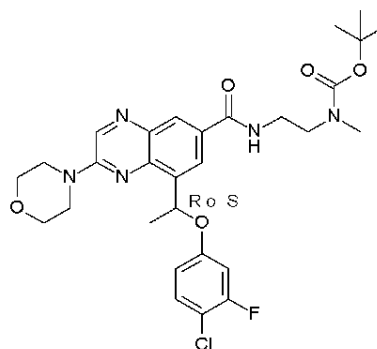
Intermedio 235b

El intermedio 235 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 378 como material de partida (805 mg; 98 %). La separación de los enantiómeros de 805 mg del intermedio 235 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK DIACEL 250 x 20 mm, Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH(0.4 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 158 mg (20 %) del intermedio 235a y 150 mg (19 %) del intermedio 235b.

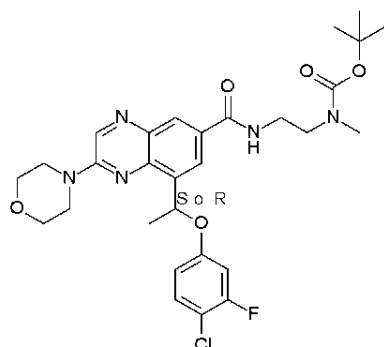
Preparación del intermedio 236, el intermedio 236a y el intermedio 236b



Intermediario 236



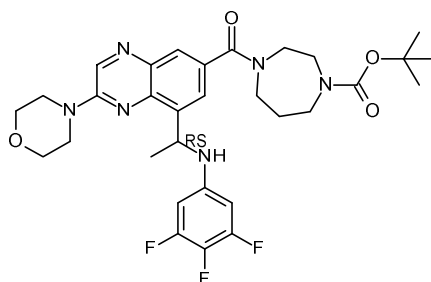
Intermedio 236a



Intermedio 236b

A una solución del compuesto 311 (150 mg; 0.347 mmol), éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico (74 µl; 0.417 mmol; 1.2 equiv.) y DIPEA (120 µl; 0.695 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió COMU (223 mg; 0.521 mmol). La solución se agitó a ta durante 18 h. Se añadió más cantidad de éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-

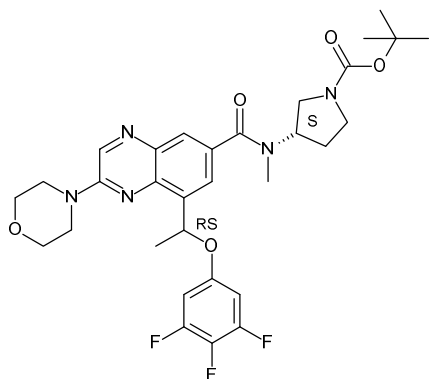
- 5 metilcarbámico (18.6 µl; 0.104 mmol; 0.3 equiv.) y la solución se agitó a ta durante 1 h. El producto en bruto se combinó con otra reacción realizada en 50 mg del compuesto 311. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (3x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (485 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: sílice esencial irregular 40 g, Fase móvil: 0.2 % de NH<sub>4</sub>OH, 98 % de DCM, 2 % de MeOH) para dar 294 mg del intermedio 236 en forma de un aceite de color amarillo. La separación de los enantiómeros de 294 mg del intermedio 236 se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 55 % de CO<sub>2</sub>, 45 % de MeOH) para dar 116 mg (43 %) del intermedio 236a en forma de una película de color amarillo y 115 mg (42 %) del intermedio 236b en forma de una película de color amarillo.



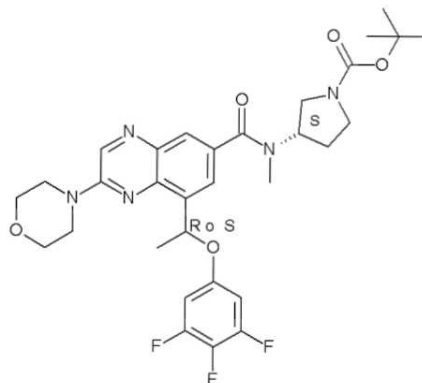
10 Preparación del intermedio 242

El intermedio 242 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 170 y 1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo como materiales de partida (465 mg, 82 %)

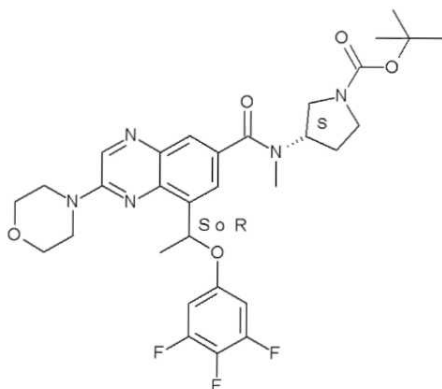
Preparación del intermedio 246, el intermedio 246a y el intermedio 246b



Intermediario 246



Intermedio 246a

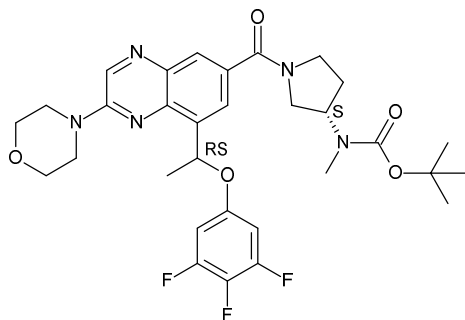


Intermedio 246b

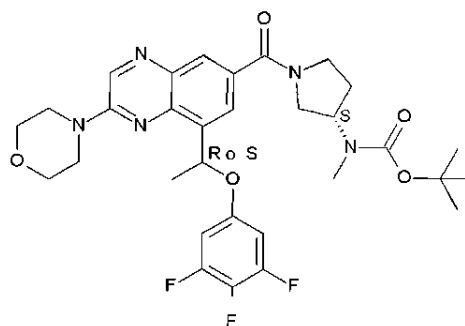
El intermedio 246 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 236, usando el compuesto 378 y (S)- 1-Boc-(metilamino)pirrolidina como materiales de partida (600 mg).

5 La separación de los enantiómeros de 600 mg del intermedio 246 se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5 µm 250\*30 mm , Fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH) para dar 210 mg (37 %) del intermedio 246a en forma de una película de color amarillo y 223 mg (40 %) del intermedio 246b en forma de una película de color amarillo.

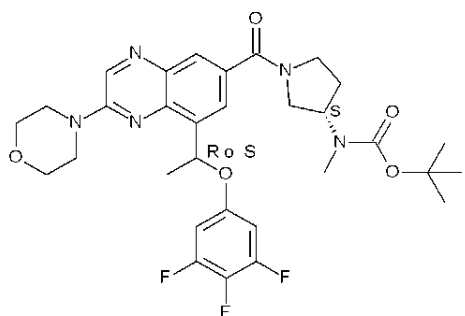
Preparación del intermedio 247, el intermedio 247a y el intermedio 247b



Intermediario 247



Intermedio 247a

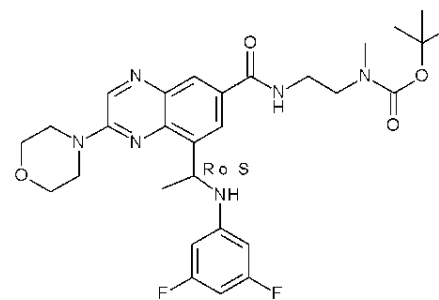
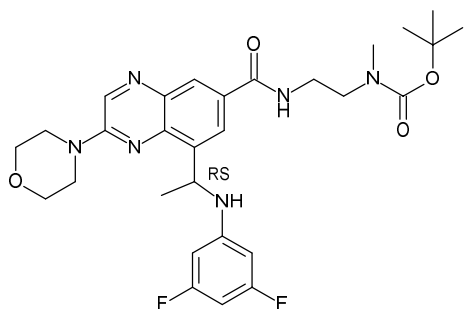


Intermedio 247b

El intermedio 247 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 236, usando el compuesto 378 y metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)- terc-butilo como materiales de partida

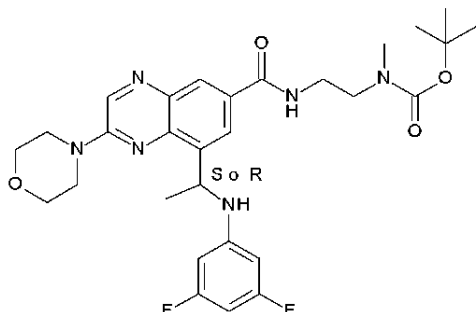
10 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de EtOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)) para dar 217 mg (39 %) del intermedio 247a en forma de una espuma de color amarillo y 209 mg (37 %) del intermedio 247b en forma de una espuma de color amarillo.

Preparación del intermedio 248, el intermedio 248a y el intermedio 248b



Intermedio 248a

## Intermediario 248

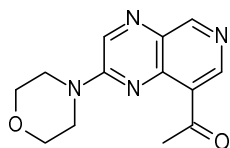


## Intermedio 248b

El intermedio 248 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el compuesto 83a como material de partida (1.4 g; 78 %).

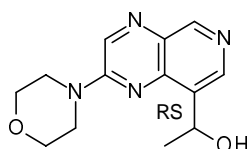
5 La separación de los enantiómeros de 1.4 g del intermedio 248 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m 250\*30 mm , Fase móvil: 55 % de CO<sub>2</sub>, 45 % de MeOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 563 mg (31 %) del intermedio 248a y 551 mg (31 %) del intermedio 248b.

## Ejemplo A35



## Preparación del intermedio 137:

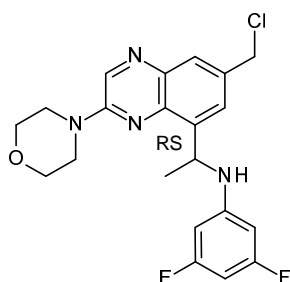
10 Se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (14.23 g; 39.40 mmol) a una solución del intermedio 60 (9.12 g; 27.63 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (250 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.97 g; 1.38 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. Después del enfriamiento a ta, se añadió ácido fórmico (30 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se basificó lentamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo (9 g) se lavó con agua (2 x 30 ml), ACN (3 x 30 ml) y se evaporó al vacío para dar 5 g (64 %) del intermedio 137.



## Preparación del intermedio 138:

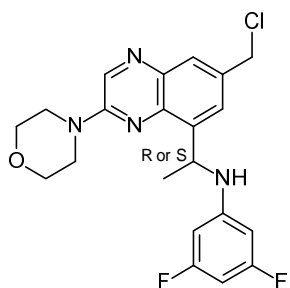
15 El intermedio 138 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 15, usando el intermedio 137 como material de partida (310 mg, 68 %).

## Ejemplo A36



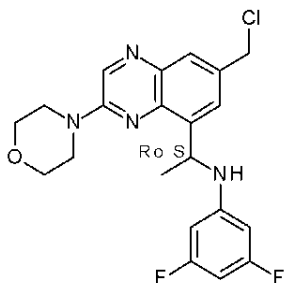
Preparación del intermedio 140:

A 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (200  $\mu$ l; 2.75 mmol) a una solución del compuesto 84 (550 mg; 1.37 mmol) en DCM (25 ml). La solución se dejó calentar a ta, se agitó durante 2 h y después se evaporó al vacío para dar 575 mg (100 %) del intermedio 140. El producto crudo se utilizó sin purificación en el siguiente paso.



5 Preparación del intermedio 142:

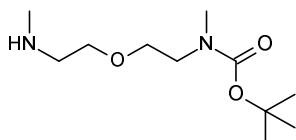
El intermedio 142 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 140, usando el compuesto 154a como material de partida (275 mg, cuant.). El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.



Preparación del intermedio 143:

10 El intermedio 143 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 140, usando el compuesto 154b como material de partida (234 mg, cuant.). El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo A37

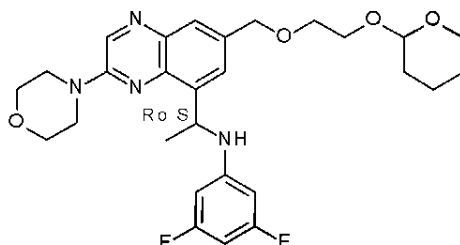


Preparación del intermedio 147:

15 A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (371 mg; 1.70 mmol) en THF (5 ml) a una solución de 2,2'-oxibis[*N*-metil-etanamina] (900 mg; 6.8 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con

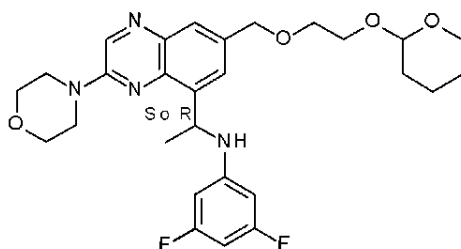
salmuera, después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para dar 330 mg (83 %) del intermedio 147. El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

## Ejemplo A38



Preparación del intermedio 150:

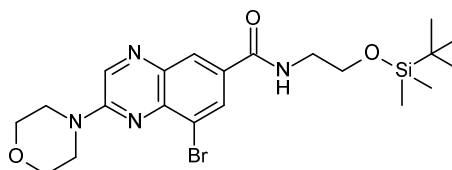
- 5 En una atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $10^\circ\text{C}$ , se añadió hidruro sódico (72 mg; 1.80 mmol) a una solución del compuesto 154a (180 mg; 0.45 mmol) en DMF (2 ml). La solución se agitó a  $10^\circ\text{C}$  durante 30 min. Después, se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (85  $\mu\text{l}$ ; 0.54 mmol) y la solución se dejó aumentar lentamente a ta durante 5 h. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (300 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 10 g; fase móvil: 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 181 mg (76 %) de intermedio 150.



Preparación del intermedio 151:

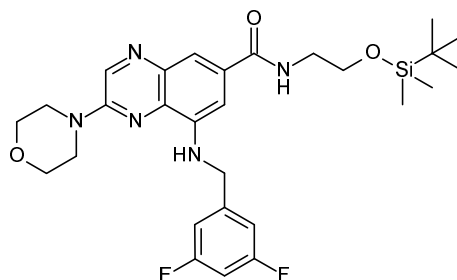
El intermedio 151 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 150, usando el compuesto 154b y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano como materiales de partida (238 mg; 72 %).

## 15 Ejemplo A39



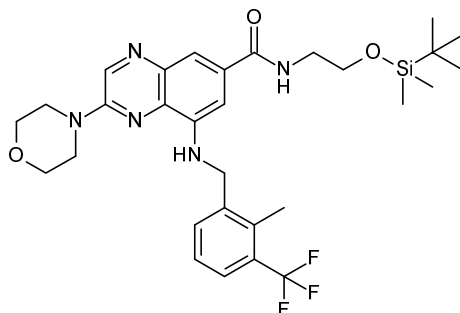
Preparación del intermedio 162 (idéntica al intermedio 179):

El intermedio 162 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 5, usando el intermedio 4 y 2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-etanamina como materiales de partida (9.6 g; 73 %).



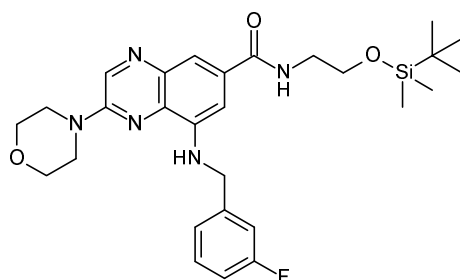
Preparación del intermedio 163:

- 5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 162 (1 g; 2.02 mmol), 3,5-difluorobencilamina (0.286 ml; 2.42 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.32 g; 4.04 mmol) el alcohol terc-amílico (10 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$ . Se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (47 mg; 0.10 mmol) y precatalizador de primera gen. BrettPhos (80.6 mg, 0.101 mmol). La mezcla de reacción se purgó con  $\text{N}_2$  y se calentó a 100 °C durante 18 h. Se añadieron agua y EtOAc. Después, la mezcla se extrajo. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo (1.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g de  $\text{SiOH}$  20-45  $\mu\text{m}$ ; gradiente: del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 780 mg (69 %) de intermedio 163.



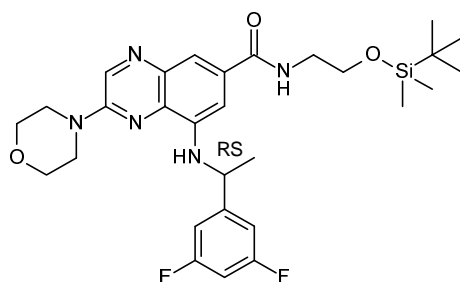
Preparación del intermedio 164:

- 10 El intermedio 164 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 y 2-metil-3-(trifluorometil)bencilamina como materiales de partida (670 mg; 62 %).



Preparación del intermedio 165:

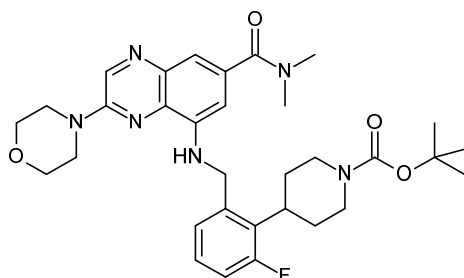
El intermedio 164 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 y 3-fluorobencilamina como materiales de partida (765 mg; 63 %).



- 15 Preparación del intermedio 166:

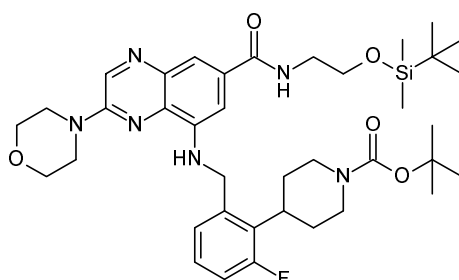
El intermedio 166 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 y (RS)-1-(3,5-difluorofenil)etilamina como materiales de partida (700 mg; 61 %).





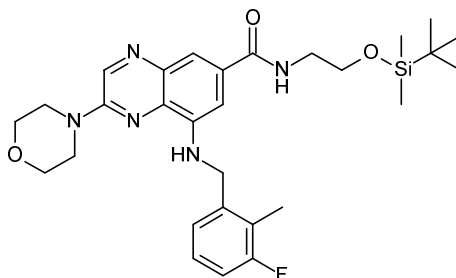
Preparación del intermedio 203:

El intermedio 203 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163 usando el intermedio 202 y el intermedio 5 como materiales de partida (300 mg, 62 %).



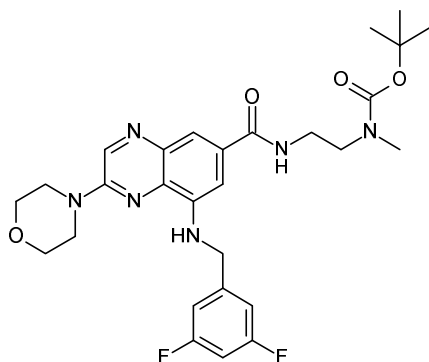
Preparación del intermedio 204:

- 5 El intermedio 204 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 y el intermedio 202 como material de partida (410 mg, 88 %)



Preparación del intermedio 216:

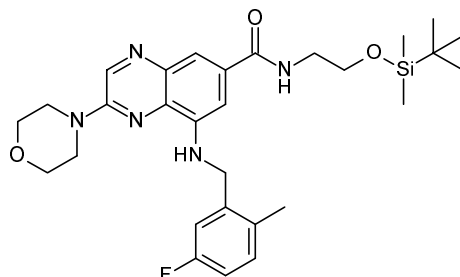
El intermedio 216 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 como material de partida y 2-Metil-3-fluorobencilamina (845 mg, 76 %).



10

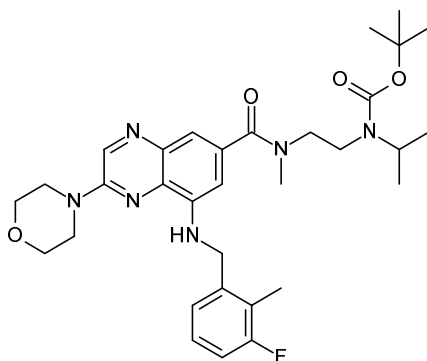
Preparación del intermedio 218:

El intermedio 218 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 217 como material de partida y 3,5-difluorobencilamina (310 mg, 66 %).



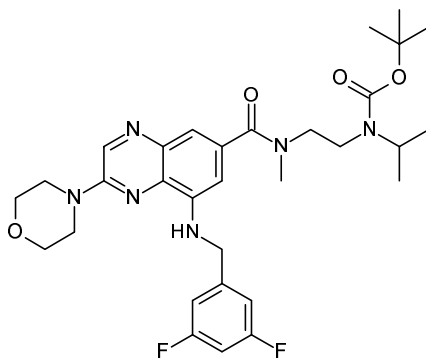
Preparación del intermedio 219:

5 El intermedio 219 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 como material de partida y 2-metil-5-fluorobencilamina (420 mg, 75 %).



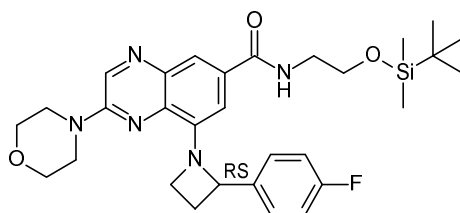
Preparación del intermedio 240:

El intermedio 240 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163 usando el intermedio 239 y 3-Fluoro-2-metilbencilamina como materiales de partida (450 mg, 81 %).



Preparación del intermedio 243:

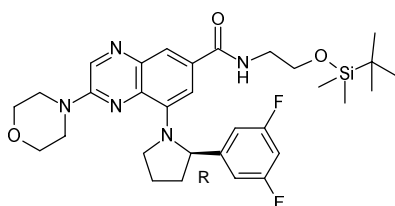
10 El intermedio 243 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 239 y 3,5-difluorobencilamina como materiales de partida (460 mg, 82 %).



Preparación del intermedio 245:

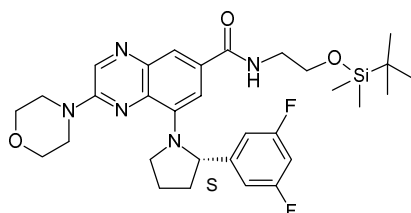
El intermedio 245 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 162 y 2-(4-Fluorofenil)azetidina como materiales de partida (700 mg, 61 %).

Ejemplo A40



5 Preparación del intermedio 174:

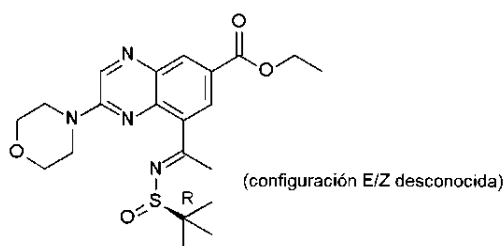
El intermedio 174 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 162 y 2-(2R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina como materiales de partida, (200 mg; 33 %) del intermedio 174.



Preparación del intermedio 175:

10 El intermedio 175 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 162 y 2-(2S)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina como materiales de partida, (260 mg; 43 %) del intermedio 175.

Ejemplo A41



Preparación del intermedio 176:

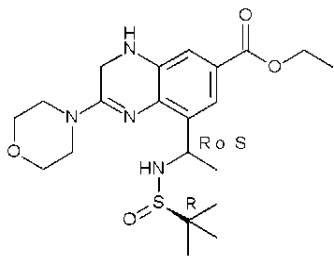
15 Se añadió gota a gota etóxido de titanio (IV) (2.66 ml, 12.68 mmol) a una solución del intermedio 10a (1 g, 3.17 mmol) y (R)-(+)-2- metil-2-propanosulfonamida (0.672 g, 5.55 mmol) en THF (25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se vertió en salmuera y se añadió DCM. El precipitado se filtró a través de un lecho corto de Celite® que se lavó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (1.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g de SiOH 15-40 μm; gradiente: del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 600 mg (44 %) de intermedio 176.

20

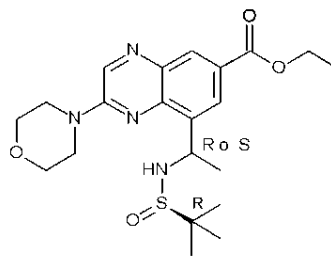
Preparación alternativa del intermedio 176:

- 5 Se añadió gota a gota etóxido de titanio (IV) (26.59 ml, 126.85 mmol) a una solución del intermedio 10a (10 g, 31.71 mmol) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida al 99 % (7.68 g, 63.43 mmol) en ciclopentil metil éter (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se vertió en salmuera y se añadió DCM. El precipitado se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se lavó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para producir 13.03 g (y = 95 %, de =96.9) del intermedio 176.

Preparación del intermedio 177a y el intermedio 177:

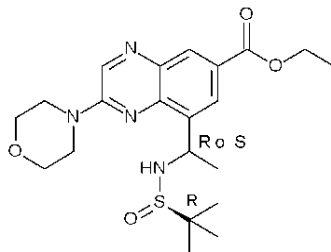


Intermedio 177a



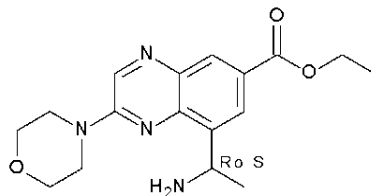
Intermediario 177

- 10 Se añadieron cianoborohidruro sódico (1.1 g, 17.6 mmol) y ácido acético (2.01 ml, 35.14 mmol) a una solución del intermedio 176 (3.8 g, 8.78 mmol) en MeOH (50 ml) y DCM (50 ml) a -15 °C. La solución se agitó a -15 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución acuosa al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla acuosa resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo (5.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 μm, 80 g; gradiente del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 2.26 g de una mezcla de los intermedios 177 y 177a (40/60 por LCMS).



- 15 Preparación del intermedio 177:

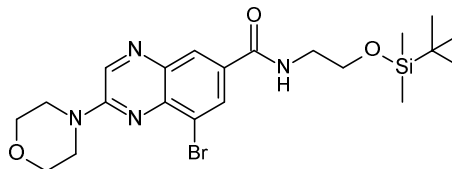
Se añadió en porciones dióxido de manganeso (0.876 g, 10.08 mmol) a una solución del intermedio 177a (1.1 g, 2.52 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con DCM y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 1.34 g (100 %) del intermedio 177 (de: 90 %).



- 20 Preparación del intermedio 178:

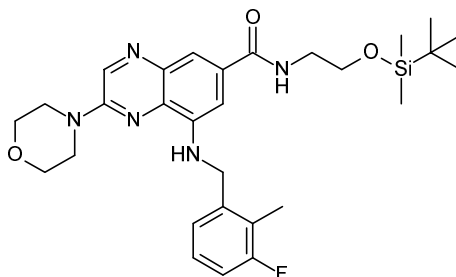
- 25 A una solución del intermedio 177 (1.34 g, 3.08 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (0.77 ml, 3.08 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron. El residuo (1.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 μm 40 g; gradiente del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 840 mg (82 %) del intermedio 178 (ee: 89.6 %).

## Ejemplo A42



Preparación del intermedio 179 (idéntica al intermedio 162):

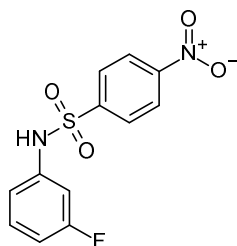
- 5 A 10 °C, se añadió en porciones HBTU (10.093 g, 26.615 mmol) a una mezcla del intermedio 4 (9 g, 26.615 mmol), *N,N*-Diisopropiletilamina (11.621 ml, 66.536 mmol) y 2-(*t*-butildimetilsilil)oxietanamina (7 g, 39.922 mmol) en DMF (165 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 22 g de un residuo intermedio que se recogió con DCM. El precipitado se filtró. La capa madre se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (330 g de SiO<sub>2</sub>, 20-45 μm, gradiente del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 9.6 g (73 %) del intermedio 179.



- 10 Preparación del intermedio 180:

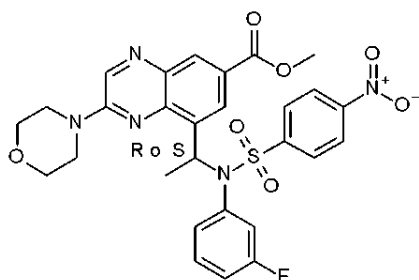
- 15 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 179 (1 g, 2.02 mmol), 3-fluoro-2-metilbencilamina (0.262 ml, 2.0 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.315 g, 4.036 mmol) en alcohol *terc*-amílico (10 ml) se desgaseificó con N<sub>2</sub>. Se añadieron 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (47.09 mg, 0.101 mmol) y precatizador de primera gen. BrettPhos (80.6 mg, 0.101 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C durante 18 h. Se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (1.35 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g de SiO<sub>2</sub>, 20-45 μm, gradiente del 100 % de DCM al 90 % de DCM 10 % de MeOH 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 845 mg (76 %) del intermedio 180 que se usó directamente en las siguientes etapas sin purificación adicional.

## Ejemplo A43



- 20 Preparación del intermedio 181:

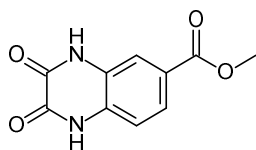
Se trató 3-fluoroanilina con cloruro de 4-nitrofenil sulfonilo en diclorometano usando piridina como la base. El procedimiento se ejecutó en una escala de 100 y 300 g de fluoroanilina con un rendimiento promedio del 90 %.



Preparación del intermedio 182:

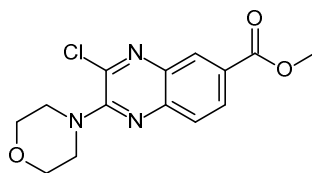
El intermedio 15b (1.0 equiv.) y el intermedio 181 (1.5) se disolvieron en THF (10 volúmenes). Después, a 0 °C, se añadieron tributilfosfina (*n*-Bu<sub>3</sub>P) (3-4 equivalentes) y azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (DIAD) (3-4 equivalentes). La reacción es exotérmica y mantener la temperatura a 0 °C durante las adiciones demostró ser un parámetro crítico para evitar un descenso significativo en el e.e. (se obtuvo material racémico cuando la temperatura se dejó elevar a 35 °C durante la adición de DIAD). Después de la adición completa de los reactivos, la temperatura se aumentó a 30 °C y, después de la conversión completa (típicamente 16 horas), se añadió agua. El disolvente se cambió a DCM para el lavado y la extracción. Después, se evaporó DCM. El residuo se suspendió en 10 volúmenes de metanol y el precipitado se filtró. El procedimiento se ejecutó respectivamente en una escala de 50 g del intermedio 15b con 3.0 equivalentes de tanto *n*-Bu<sub>3</sub>P como DIAD para dar el intermedio 182 con un rendimiento del 76 % (e.e.: 75.1 y en una escala de 200 g del intermedio 15b con 4.0 equivalentes de tanto *n*-Bu<sub>3</sub>P como DIAD para dar el intermedio 182 con un rendimiento del 56 % (e.e.: 82.5 %).

Ejemplo A44:



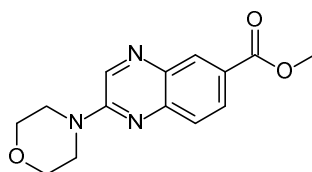
Preparación del intermedio 184:

La condensación de 3,4-diaminobenzoato de metilo con oxalato de dietilo (8.0 equivalentes) en tolueno (10 volúmenes) se realizó a reflujo durante 88 horas. Después de la conversión completa, la mezcla se concentró hasta un residuo que se lavó con MTBE. Después el secado, el intermedio 184 se obtuvo con un rendimiento del 90 %.



Preparación del intermedio 185:

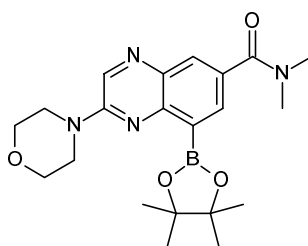
El intermedio 184 se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 volúmenes). Después, se añadió dimetilformamida (1.0 equivalentes) seguido de cloruro de tionilo (4.0 equivalentes). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas, se enfrió a 15 °C y se añadió lentamente agua (5 volúmenes). Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 volúmenes) y el disolvente se intercambia a 2-Me-THF (15 volúmenes). Se añadió trietilamina (3.0 equivalentes) seguido de morfolina (1.0 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de la conversión completa, se añadió agua (10 volúmenes) y las capas se separaron. Después, la fase acuosa se lavó con 2-MeTHF (5 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 volúmenes), se concentraron hasta un residuo para obtener un sólido que se suspendió en MTBE (5 volúmenes). El precipitado se filtró y se secó para dar el intermedio 185 con un rendimiento del 70 %.



Preparación del intermedio 186:

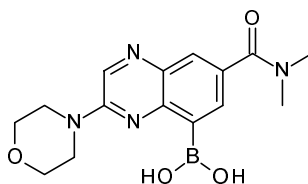
5 El intermedio 185 se disolvió en diclorometano (10 volúmenes) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2.0 equivalentes). Se añadió Pd/C (10 %, húmedo al 50 %, 7 % en mol) y la mezcla se hidrogenó (50 psi) durante 24 horas. Cuando la conversión se completó, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y, al filtrado se le añadió MnO<sub>2</sub> (0.1 equivalentes). La mezcla se calentó a 30-40 °C, después se filtró de nuevo sobre celite® y el filtrado se concentró hasta 1-2 volúmenes. El disolvente se intercambió a metil terc-butil éter (5-7 volúmenes) y la mezcla se enfrió a 5-10 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El sólido se filtró y se secó para obtener el intermedio 186 con un rendimiento del 86 % (99.4 % de pureza).

## Ejemplo A45



## Preparación del intermedio 190:

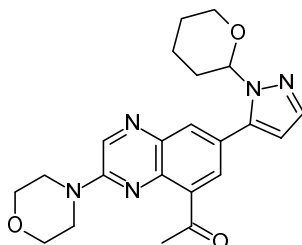
10 Una suspensión del intermedio 5 (1.03 g, 2.72 mmol), Bis(Pinacolato)diboro) (1.38 g, 5.44 mmol) y acetato potásico (1.07 g, 10.9 mmol) en 1,4-dioxano (10.5 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio (99.5 mg, 0.136 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se recogió en salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 50 g, gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 90 %, MeOH al 10 %) para dar una mezcla del intermedio 190 y el intermedio 191 (905 mg, ratio 55/45) en forma de una espuma de color naranja.



## Preparación del intermedio 191:

20 Se añadió peryodato sódico (703 mg, 3.29 mmol) a una solución de una mezcla del intermedio 190 y el intermedio 191 (903 mg, relación 55/45) en THF (5.52 ml) y agua (17.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió (43.8 ml, 43.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (8/2, 3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 50 g, gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 90 %, MeOH 10 %) para dar (780 mg, 100 %) del intermedio 191 en forma de un polvo de color naranja claro.

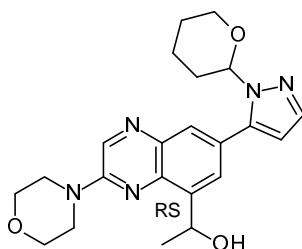
## Ejemplo A46



## Preparación del intermedio 192:

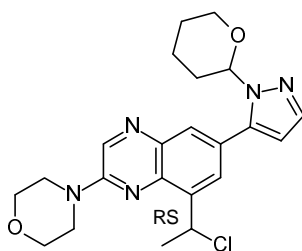
30 En un tubo Schlenk, una solución del intermedio 55a (1g; 2.97mmol), pinacol éster del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (1.08 g; 3.87 mmol) y carbonato potásico (0.82 g; 5.95 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd.Cl<sub>2</sub>(dppf).DCM (244 mg; 0.3 mmol) y la mezcla de reacción

se calentó a 95 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a ta. La mezcla se vertió en una mezcla de y EtOAc, después se filtró a través de un lecho de celite®. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, e filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se recogió con una mezcla de Pentano y Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró para proporcionar 0.42 g (35 %) del intermedio 192. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 0.7 g más (58 %) del intermedio 192.



Preparación del intermedio 193:

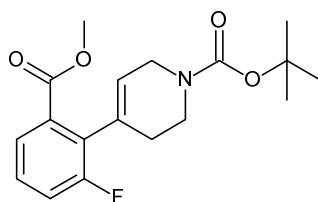
A una solución del intermedio 192 (0.42 g; 1.03 mmol) en MeOH (15 ml) y DCM (5 ml) se le añadió borohidruro sódico (43 mg; 1.13 mmol) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 h. Después, se añadieron DCM y agua. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (0.45 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 300 g, Fase móvil: 45 % de Heptano, 50 % de AcOEt, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH) produciendo 200 mg (47 %) del intermedio 193.



Preparación del intermedio 194:

El intermedio 194 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 52, usando el intermedio 193 como material de partida (se usó directamente sin purificación para la siguiente etapa).

Ejemplo A47

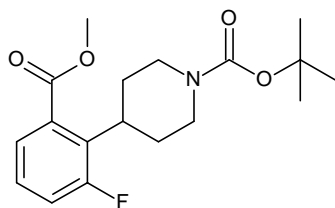


Preparación del intermedio 197:

La reacción se realizó dos veces en 12.17 g de 2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo y las diferentes mezclas de reacción se mezclaron para el tratamiento y la purificación.

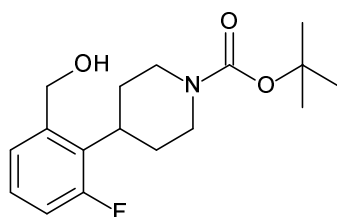
En una atmósfera de N<sub>2</sub>, a una mezcla de 2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (24.34 g, 104.45 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)-5-6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (48.44 g, 156.67 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (66.51 g, 313.34 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (250 ml) y agua destilada (75 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (4.27 g, 5.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, se vertió en agua y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (55.6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH Irregular, 15-40 µm, 220 g, fase móvil: DCM al 100 %). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo resultante (37.9 g) se cristalizó en pentano y el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar 17.6 g (50 %) del intermedio 197.





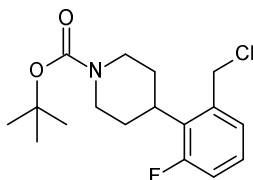
Preparación del intermedio 198:

5 Una mezcla del intermedio 197 (16.50 g, 49.20 mmol) y catalizador de Pearlman (1.40 g, 9.84 mmol) en MeOH (170 ml) se hidrogenó en un reactor Parr (2 atmósferas) durante 12 h a temperatura ambiente. Después de retirada del H<sub>2</sub>, el catalizador se filtró sobre una capa de Celite®, se lavó con DCM y el filtrado se concentró para dar 16.4 g (99 %) del intermedio 198.



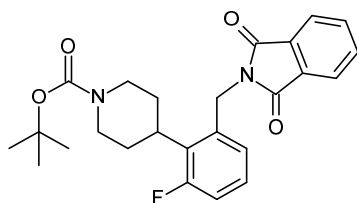
Preparación del intermedio 199:

10 Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (1.85 g, 48.61 mmol) a una mezcla del intermedio 198 (16.40 g, 48.61 mmol) en THF (200 ml) a 5 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 5 °C durante 3 h. Después, se añadieron gota a gota EtOAc, seguido de agua a la mezcla a -5 °C. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 15.18 g (cuantitativo) del intermedio 199.



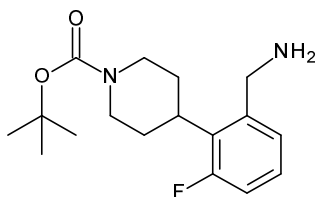
Preparación del intermedio 200:

15 A una solución del intermedio 199 (9.23 g; 29.8 mmol) en DCM (100 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió lentamente trimetilamina (6.22 ml; 44.7 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3.46 ml; 44.7 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 µm 40 g, fase móvil: gradiente del 80 % de Heptano, 20 % de AcOEt al 60 % de Heptano, 40 % de AcOEt). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar (9.1 g, 93 %) del intermedio 200.



Preparación del intermedio 201:

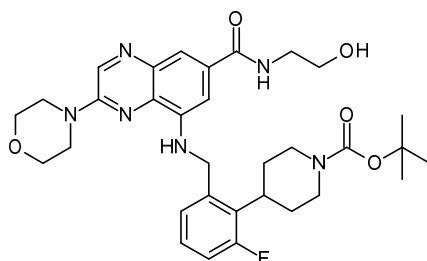
20 Una mezcla del intermedio 200 (3.15 g; 9.61 mmol), ftalimida potásica (1.87, 10.09 mmol) en DMF (24 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El producto insoluble se eliminó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar (4.3 g, 100 %) del intermedio 201.



Preparación del intermedio 202:

- 5 Una mezcla del intermedio 201 (4.3 g, 4.81 mmol), hidrazina monohidrato (2.2 ml, 35.87 mmol) en EtOH (142 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se añadió DCM y el residuo se agitó durante 10 min. El producto insoluble se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g de SiOH 35-40 µm, gradiente del 100 % de DCM al 80 % de DCM 20 % de CH<sub>3</sub>OH 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar (1.75 g, 58 %) del intermedio 202.

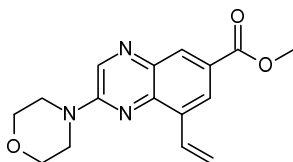
Ejemplo A48



Preparación del intermedio 205:

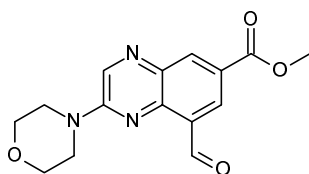
- 10 Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 0.624 ml, 0.624 mmol) a una solución del intermedio 204 (0.41 g, 0.567 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.56 g del intermedio 205 que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo A49:



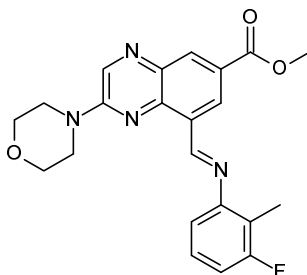
- 15 Preparación del intermedio 210:

- 20 En un reactor Schlenk, una solución del intermedio 3a (5.00 g; 14.2 mmol), pinacol éster del ácido vinilborónico (3.28 g; 21.3 mmol) y fosfato potásico (4.52 g; 21.3 mmol) en dioxano (120 ml) y agua (30 ml) se purgó con N<sub>2</sub>. Después, se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (581 mg; 710 µmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con N<sub>2</sub> y se calentó a 90 °C durante 4 h. Después del enfriamiento a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío. El residuo (7.31 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 µm, 330 g, fase móvil: gradiente de heptano al 80 %, EtOAc al 20 % a heptano al 50 %, EtOAc al 50 %) para dar un sólido pegajoso de color amarillo pálido que se trituró en Et<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró en una frita de vidrio para dar 2.32 g (55 %) del intermedio 210 en forma de un sólido de color amarillo pálido.



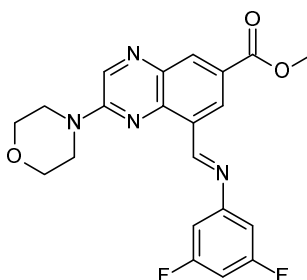
- 25 Preparación del intermedio 211:

Una solución del intermedio 210 (2.32 g; 7.75 mmol), tetróxido de osmio al 2,5 % en butanol (5.01 ml; 0.388 mmol), peryodato sódico (5.80 g; 27.1 mmol) en THF (115 ml) y agua (45 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío. El residuo resultante se trituró en MeOH y el sólido se filtró en una frita de vidrio y se secó al vacío para dar 1.86 g (80 %) del intermedio **211** en forma de un sólido de color amarillo-pardo.



Preparación del intermedio 212:

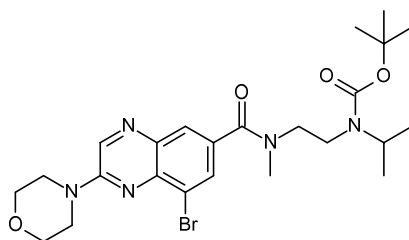
En un tubo cerrado herméticamente, se añadieron 3-fluoro-2-metilnilina (530 µl; 4.64 mmol) y 4 Å de tamices moleculares (4.60 g) a una solución del intermedio 211 (700 mg; 2.32 mmol) en DCM seco (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante el fin de semana. Se añadieron 4 Å de tamices moleculares adicionales (1.20 g) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Se añadió más cantidad de 3-fluoro-2-metilnilina (132 µl; 1.16 mmol) y 4 Å de tamices moleculares (500 mg) y la mezcla se agitó de nuevo a ta durante 20 h. La mezcla se filtró en una frita de vidrio y el filtrado se evaporó al vacío para dar 1.41 g del intermedio 212 en forma de un sólido usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Preparación del intermedio 214:

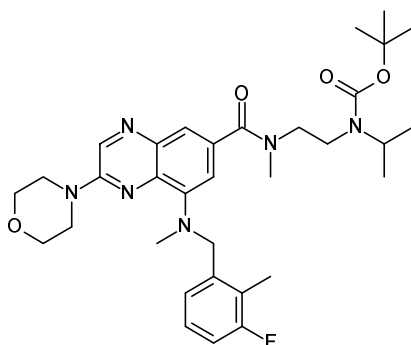
El intermedio 214 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 212 usando el intermedio 211 y 3,5-difluoroanilina como materiales de partida (516 mg, usados sin purificación en la siguiente etapa).

Ejemplo A50



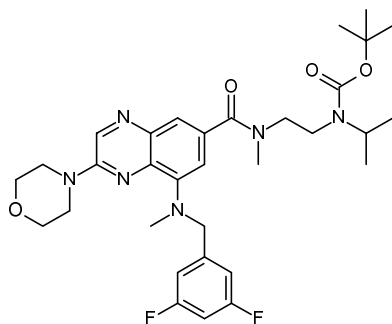
Preparación del intermedio 239:

Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (948.5 mg, 23.72 mmol) a una solución del intermedio 238 (5.6 g, 10.7 mmol) en DMF (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a 0-5 °C (enfriamiento con baño de hielo). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 15 min y después se añadió yodometano (1.41 ml, 22.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. El residuo en bruto (4.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4 g (66 %) del intermedio 239.



## Preparación del intermedio 241

El intermedio 241 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 239 usando el intermedio 240 como material de partida (19 mg, 4 %).



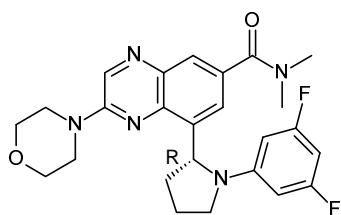
## Preparación del intermedio 244

- 5 El intermedio 244 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 239 usando el intermedio 243 como material de partida (42 mg, 9 %).

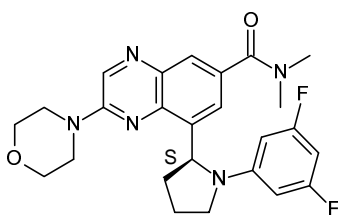
B. Preparación de los compuestos finales

## Ejemplo B1:

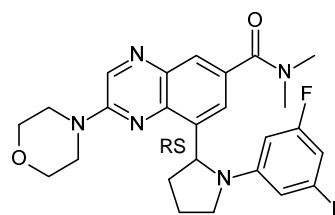
Preparación del compuesto 1, el compuesto 2 y el compuesto 26



compuesto 1



compuesto 2



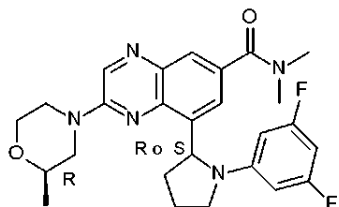
compuesto 26

- 10 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 9 (1.1 g; 3.10 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0.53 ml; 4.64 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.03 g; 12.38 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadieron Xantphos (179 mg; 0.31 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (69 mg; 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo (1.54 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 150 g; fase móvil: 0.2 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 400 mg (28 %) de compuesto 26. El compuesto 26 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H; 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de  $\text{CO}_2$ , 40 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones:

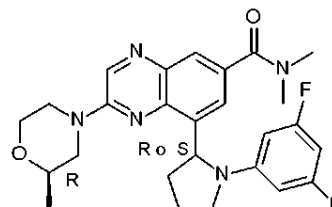
- 20 Fracción 1: 178 mg que se disolvió en ACN. Después, se añadieron  $\text{Et}_2\text{O}$  y heptano. Un precipitado se filtró y se secó para dar 105 mg (7 %) del compuesto 1. P.F.: 100 °C (K).

Fracción 2: 170 mg que se disolvió en ACN. Después, se añadieron Et<sub>2</sub>O y heptano. Un precipitado se filtró y se secó para dar 93 mg (12 %) del compuesto 2. P.F.: 100 °C (K).

Preparación del compuesto 3 y el compuesto 4



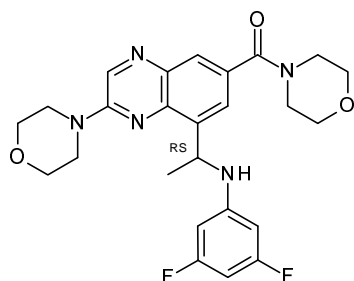
compuesto 3



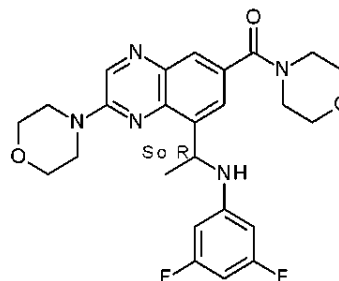
compuesto 4

5 En un recipiente cerrado herméticamente, se añadieron 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0.137 ml; 1.20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (779 mg; 2.39 mmol) a una solución del intermedio 37 (300 mg; 0.80 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla se desgasificó cuidadosamente al vacío y se cargó de nuevo con N<sub>2</sub> (3 x). Después, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 mg; 0.08 mmol) y xantphos (92 mg; 0.16 mmol) y la mezcla se desgasificó cuidadosamente de nuevo al vacío y se llenó de nuevo con N<sub>2</sub> (3x). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite®. La torta se lavó con DCM/MeOH (9/1) y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recogió con DCM y se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo (512 mg, espuma de color verde) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial esférica; 5 µm 150 x 30.0 mm; gradiente: del 98 % de DCM, 2 % de MeOH (+10 % de NH<sub>4</sub>OH) al 90 % de DCM, 10 % de MeOH (+10 % de NH<sub>4</sub>OH)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (148 mg, aceite de color verde) se purificó por SFC aquiral (CHIRALPAK AD-H; 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones que se liofilizaron con agua-ACN para dar respectivamente 48 mg (13 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 4 y 53 mg (14 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 3.

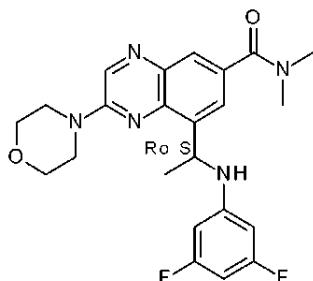
Preparación del compuesto 7, el compuesto 8 y el compuesto 9



compuesto 7



compuesto 8



compuesto 9

20 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 44 (130 mg; 0.35 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (48 µl; 0.42 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 mg; 0.70 mmol) en 2-metil-2-butanol (1.70 ml) se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió precatalizador de

5 primera gen. BrettPhos (14 mg; 17.5  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se purgó con  $N_2$  y se calentó a 110 °C durante 18 h. Después del enfriamiento a ta, se añadió más cantidad de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (48  $\mu$ l; 0.42 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (228 mg; 0.70 mmol). La mezcla se purgó con  $N_2$  y se añadió precatalizador de primera gen. BrettPhos (14 mg; 17.5  $\mu$ mol). La mezcla se purgó con  $N_2$  y se calentó a 110 °C durante 18 h. Después del enfriamiento a ta, el producto en bruto se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 20 mg del intermedio 44. Se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se neutralizó con  $NH_4Cl$  sólido y se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo (277 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m; 10 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de acetona). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un aceite de color amarillo que se trituró en  $Et_2O$ . El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 122 mg (62 %, espuma de color amarillo) del compuesto 7. P.F.: 206 °C (DSC).

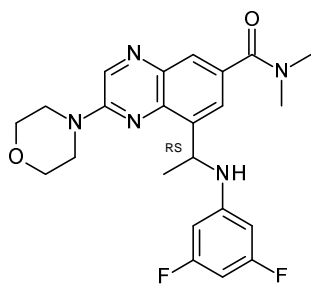
15 86 mg del compuesto 7 se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de  $CO_2$ , 25 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó proporcionando dos fracciones que se liofilizaron con agua-ACN para dar respectivamente 39 mg (20 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 8 y 41 mg (21 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 9.

Vía alternativa:

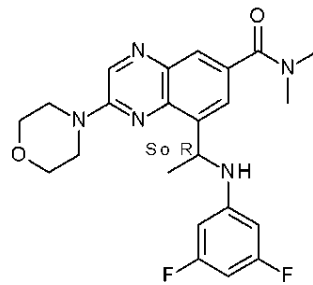
20 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 45 (1.5 g; 20.91 mmol) y 3,5-difluoroanilina (1.9 g; 14.53 mmol) en DMF (250 ml) se agitó a 50 °C durante 48 h. La solución se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite®. El producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu$ m; 40 g; fase móvil: 0.1 % de  $NH_4OH$ , 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 460 mg del compuesto 7.

25 Se purificaron 260 mg del compuesto 7 por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de  $CO_2$ , 25 % de MeOH (0.3 % de  $iPrNH_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 111 mg del compuesto 8 (puro al 88 % por  $^1H$  RMN) y 102 mg del compuesto 9. 111 mg del compuesto 8 se purificaron por SFC aquiral (CYANO 6  $\mu$ m 150 x 21.2 mm; fase móvil: 85 % de  $CO_2$ , 15 % de MeOH (0.3 % de  $iPrNH_2$ )). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (98 mg) se cristalizó con pentano y  $Et_2O$ . El precipitado se filtró y se secó para dar 49 mg del compuesto 8. P.F.: 100 °C (goma, K).

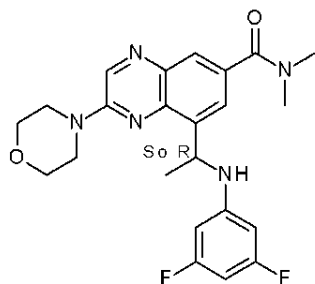
Preparación del compuesto 11, el compuesto 12 y el compuesto 13



compuesto 11



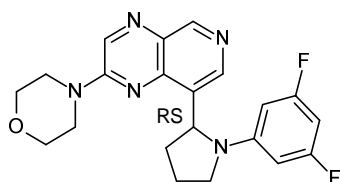
compuesto 12



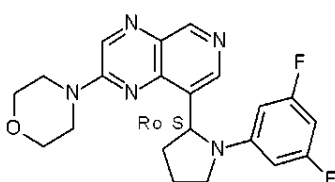
compuesto 13

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 19 (283 mg; 0.86 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (147  $\mu$ l; 1.29 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (560 mg; 1.72 mmol) en 2-metil-2-butanol (4.20 ml) se purgó con  $\text{N}_2$ . Se añadieron precatalizador de primera gen. BrettPhos (34 mg; 43  $\mu$ mol) y BrettPhos (9 mg; 17  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se purgó con  $\text{N}_2$  y se calentó a 110 °C durante 18 h. Después del enfriamiento a ta, se añadieron 1-bromo-3,5-difluorobenceno (147  $\mu$ l; 1.29 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (560 mg; 1.72 mmol). La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  y se añadieron precatalizador de primera gen. BrettPhos (34 mg; 43  $\mu$ mol) y BrettPhos (9 mg; 17  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se purgó con  $\text{N}_2$  y se calentó a 110 °C durante 18 h. Después del enfriamiento a ta, el producto en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se evaporó al vacío a sequedad. El residuo (700 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m; 30 g; gradiente: del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de (iPrOH)/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un aceite de color amarillo que se trituró con éter dietílico y se secó al vacío para dar 323 mg (85 %, sólido de color amarillo pálido) del compuesto 11 (P.F.: 228 °C (DSC)). El compuesto 11 se purificó por SFC quirral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se trituraron con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se evaporaron y se secaron al vacío para dar 116 mg (28 %, sólido de color blanquecino) del compuesto 12 (P.F.: 218 °C (DSC)) y 117 mg (28 %, sólido de color blanquecino) del compuesto 13 (P.F.: 217 °C (DSC)).

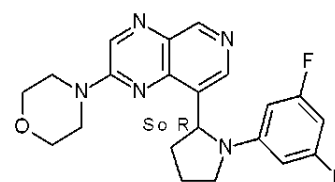
Preparación del compuesto 23, el compuesto 24 y el compuesto 25



compuesto 23

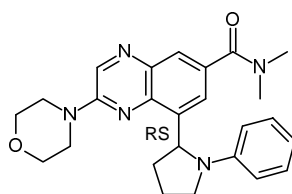


compuesto 24



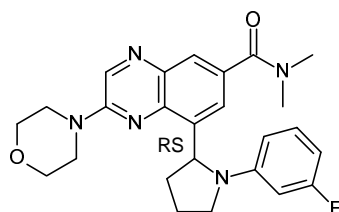
compuesto 25

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 64 (360 mg; 1.26 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (216  $\mu$ l; 1.89 mmol) y terc-butoxido sódico (242 mg; 2.52 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, se añadieron 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (38 mg; 0.13 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (58 mg; 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en agua y se filtró a través de un lecho de celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (400 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15  $\mu$ m; gradiente: del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (300 mg) se recogió con DIPE/CAN (gotas). Un sólido se filtró y se secó para dar 160 mg (32 %) del compuesto 23. El compuesto 23 se purificó por SFC quirral (CHIRALCEL OD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de  $\text{CO}_2$ , 30 % de iPrOH (0.3 % de iPr $\text{NH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 64 mg (13 %) del compuesto 24 (P.F.: 100 °C (goma, K)) y 70 mg (14 %) del compuesto 25 (P.F.: 98 °C (goma, K)).



Preparación del compuesto 27:

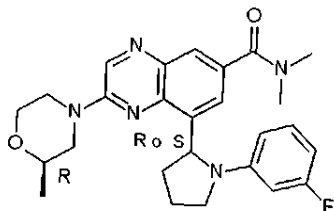
El compuesto 27 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 9 y bromobenceno como materiales de partida (30 mg, 16 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



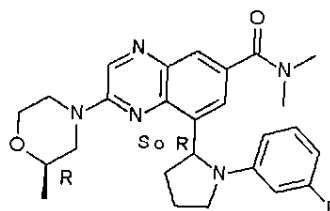
Preparación del compuesto 28:

El compuesto 28 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 9 y 1-bromo-3-fluorobenceno como materiales de partida (46 mg, 24 %). P.F.: 80 °C (goma, K).

Preparación del compuesto 29 y el compuesto 30

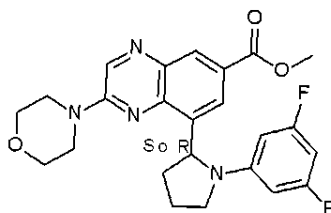


compuesto 29



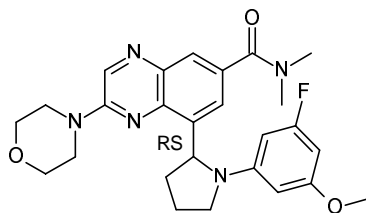
compuesto 30

- 5 El compuesto 29 y el compuesto 30 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 3, usando el intermedio 37 y 1-bromo-3-fluorobenceno como material de partida. El compuesto racémico se purificó por SFC aquiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se liofilizaron con agua-ACN para dar respectivamente 39 mg (11 %, sólido mullido de color verde pálido) del compuesto 29 y 33 mg (9 %, sólido mullido de color verde pálido) del compuesto 30.



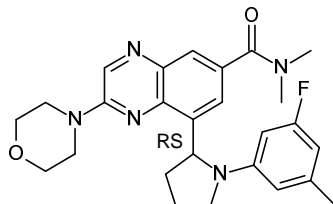
- 10 Preparación del compuesto 31:

El compuesto 31 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 25 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno como materiales de partida (300 mg, 13 %). P.F.: 213 °C (DSC).



Preparación del compuesto 32:

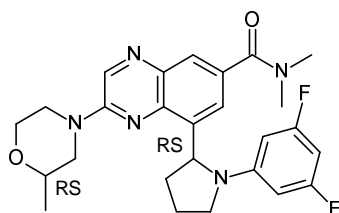
- 15 El compuesto 32 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 9 y 3-bromo-5-fluoroanisol como materiales de partida (85 mg, 25 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 35:

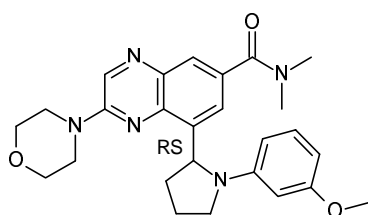
El compuesto 35 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 9 y 3-bromo-5-fluorotolueno como materiales de partida (83 mg, 25 %). P.F.: 80 °C (goma, K).





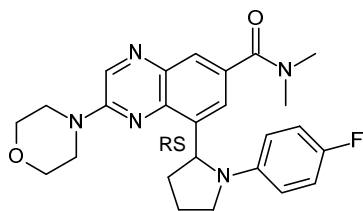
Preparación del compuesto 36:

El compuesto 36 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 71 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno como materiales de partida (90 mg, 34 %). El compuesto 36 se obtuvo en forma de una mezcla de 3 diastereoisómeros.



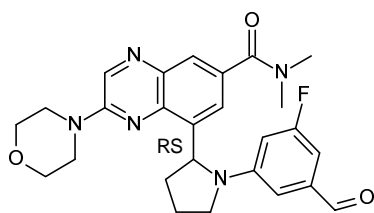
5 Preparación del compuesto 41:

El compuesto 41 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1, usando el intermedio 9 y 3-bromoanisol como materiales de partida (líoilizado, 16 mg, 3 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



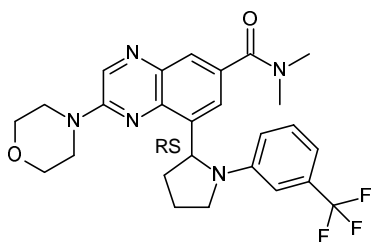
Preparación del compuesto 42:

10 El compuesto 42 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 23, usando el intermedio 9 y 4-bromofluorobenceno como materiales de partida (líoilizado, 69 mg, 27 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



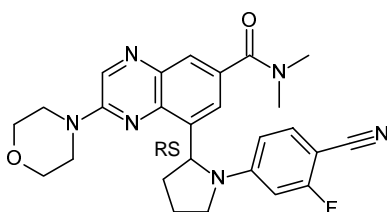
Preparación del compuesto 44:

15 El compuesto 44 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 23, usando el intermedio 9 y 3-bromo-5-fluorobenzaldehído como materiales de partida (95 mg, 24 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



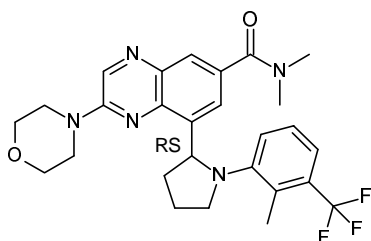
Preparación del compuesto 52:

5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 9 (100 mg; 0.28 mmol), 3-bromobenzotrifluoruro (95 mg; 0.42 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (183 mg; 0.56 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, se añadieron 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (17 mg; 0.06 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 mg; 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua y se filtró a través de un lecho de celite®. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (180 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial esférica 5  $\mu\text{m}$ ; 150 x 30.0 mm; gradiente: del 98 % de DCM, 2 % de MeOH (+10 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) to 92 % de DCM, 8 % de MeOH (+10 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ )). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (33 mg) se liofilizó con 80/20 de agua/ACN para dar 32 mg (23 %) del compuesto 52. P.F.: 80 °C (goma, K).



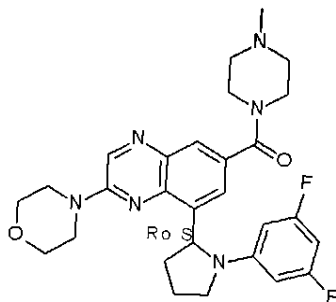
Preparación del compuesto 54:

El compuesto 54 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 9 y 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo como materiales de partida (liofilizado: 37 mg, 28 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



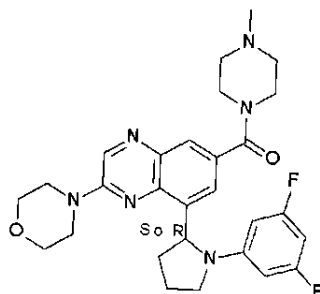
15 Preparación del compuesto 55:

El compuesto 55 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 9 y 2-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)benzoceno como materiales de partida (liofilizado: 16 mg, 11 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



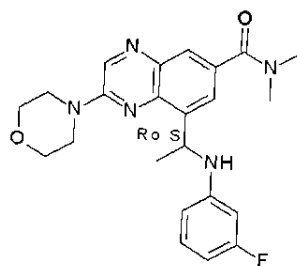
Preparación del compuesto 57:

El compuesto 57 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 81 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno como materiales de partida (liofilizado: 31 mg, 24 %, polvo de color blanco). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 58:

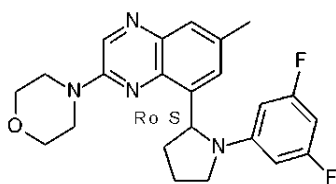
- 5 El compuesto 58 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 82 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno como materiales de partida (liofilizado: 36 mg, 28 %, polvo de color blanco). P.F.: 80 °C (goma, K).



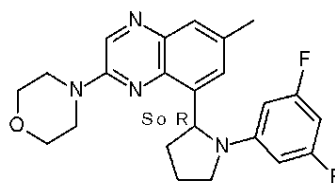
Preparación del compuesto 85:

- 10 El compuesto 85 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 11, usando el intermedio 14 y 1-bromo-3-fluorobenceno como materiales de partida (liofilizado: 36 mg, 29 %, sólido mullido de color amarillo pálido).

Preparación del compuesto 106 y el compuesto 107

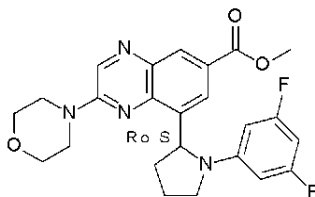


compuesto 106



compuesto 107

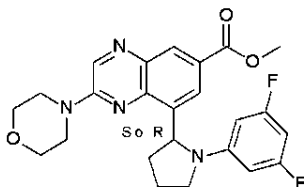
- 15 El compuesto 106 y el compuesto 107 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 114 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno como materiales de partida. El residuo (0.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 μm; 40 g; fase móvil: 50 % de heptano, 50 % de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (160 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OD-H 5 μm; 250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 57 mg (10 %) del compuesto 106 (P.F.: 80 °C, goma, K) y 60 mg (10 %) del compuesto 107 (P.F.: 80-90 °C, goma, K).



Preparación del compuesto 249:

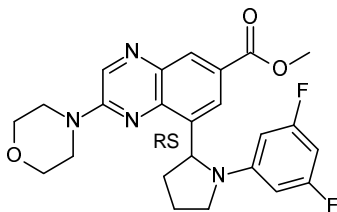
El experimento se realizó 4 veces en la misma cantidad (580 mg; 1.46 mmol) del intermedio 24.

- 5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 24 (580 mg; 1.46 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0.29 ml; 2.54 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.1 g; 3.39 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadieron 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (101 mg; 0.34 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (155 mg; 0.17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite®. El filtrado se separó y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$  120 g; fase móvil: 65 % de heptano, 35 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 950 mg (31 %) de compuesto 249. P.F.: 211 °C (DSC).



10 Preparación del compuesto 252:

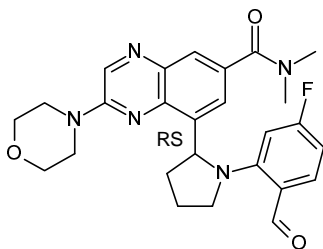
- 15 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 25 (1.73 g; 5.05 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (750  $\mu\text{l}$ ; 6.57 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.47 g; 7.58 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadieron Xantphos (292 mg; 0.51 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (231 mg; 0.25 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$ , se filtró a través de un lecho de celite® y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (1.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 80 g; fase móvil: 65 % de heptano, 35 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.04 g (60 %) del intermedio 25 y se recogió un residuo intermedio con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 300 mg (13 %) del compuesto 252.



Preparación del compuesto 254:

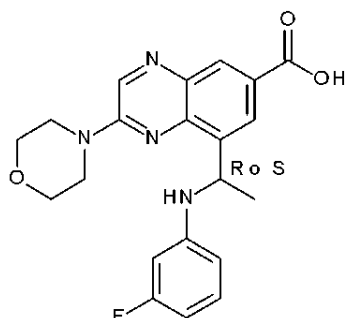
- 20 El experimento se realizó 12 veces en la misma cantidad (475 mg; 1.39 mmol) del intermedio 23:

El compuesto 254 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 249, usando el intermedio 23 y 1-bromo-3,5-difluorobenceno como materiales de partida (1.7 g, 22 %).



Preparación del compuesto 255:

El compuesto 255 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 249, usando el intermedio 9 y 2-bromo-4-fluorobenzaldehído como materiales de partida (120 mg, 22 %).

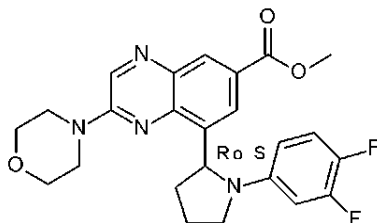


Preparación del compuesto 274:

- 5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del intermedio 178 (0.2 g; 0.605 mmol), 1-bromo-3-fluorobenceno (0.079 ml; 0.726 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.394 g; 1.21 mmol) en alcohol terc-amílico (3 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$ . Se añadieron precatalizador de primera gen. BrettPhos (24 mg, 0.0303 mmol) y Brettphos (6.5 mg; 0.012 mmol). La mezcla de reacción se purgó con  $\text{N}_2$  y se calentó a 110 °C durante 42 h. Después del enfriamiento a ta, el producto en bruto se vertió en agua, se diluyó EtOAc y se filtró sobre un lecho de celite®. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con DCM, las capas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para dar 94 mg (39 %) del compuesto 274 (ee: 90 %).

- 10 Preparación alternativa del compuesto 274:

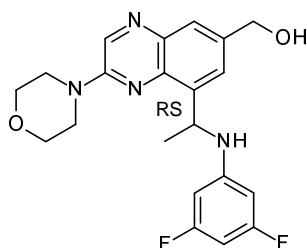
El compuesto 262a se hidrolizó en THF (10 volúmenes) usando NaOH (1.0 M en agua, 4 equiv.) a 50 °C durante 16 horas. El producto se aisló por destilación de THF, dilución con agua y ajuste del pH a 6-7 con HCl 2 M. El procedimiento se ejecutó en una escala de 18 y 100 g del compuesto 262a y dio el compuesto 274 con un rendimiento cuantitativo (e.e.: 97.9 %).



- 15 Preparación de compuesto 350:

El compuesto 350 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 52, usando el intermedio 24 y 4-bromo-1,2-difluorobenceno como materiales de partida (250 mg, 19 %).

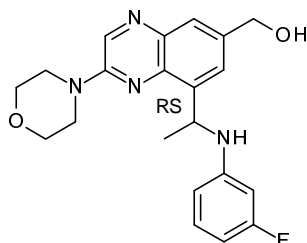
Ejemplo B2



Preparación del compuesto 84:

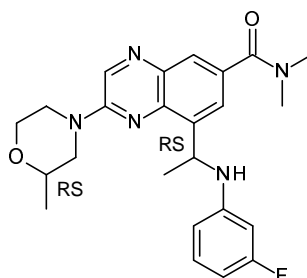
- 20 Una solución de ácido tioglicólico (24  $\mu\text{l}$ ; 0.34 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (102  $\mu\text{l}$ ; 0.68 mmol) en ACN (2 ml) se añadió a una solución del intermedio 100 (100 mg; 0.17 mmol) en ACN (3 ml). La solución se agitó a ta durante 15 min después se añadieron DCM y una solución acuosa al 10 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo (60 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: 0.4 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 96 % de DCM, 4 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (36 mg)
- 25

se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18; 5  $\mu$ m 30\*150 mm; gradiente: del 75 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5 %, 25 % de ACN al 35 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5 %, 65 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 30 mg (44 %) de compuesto 84. P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 100:

- 5 El compuesto 100 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 84, usando el intermedio 108 como material de partida (75 mg, 82 %, sólido de color amarillo pálido).

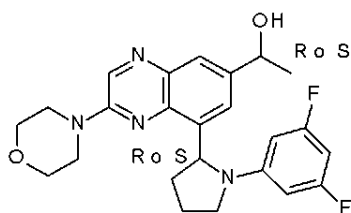


Preparación del compuesto 136:

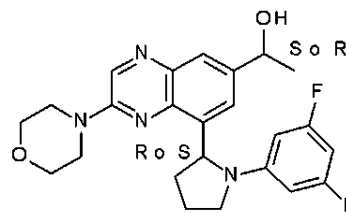
El compuesto 136 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 84, usando el intermedio 128 como material de partida (39 mg, 44 %, sólido de color blanquecino. P.F.: 184 °C (DSC).

- 10 Ejemplo B3:

Preparación del compuesto 15 y el compuesto 16



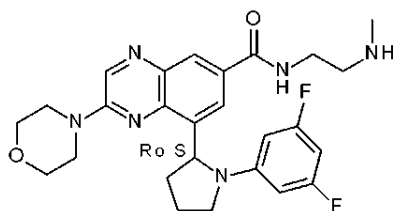
compuesto 185



compuesto 16

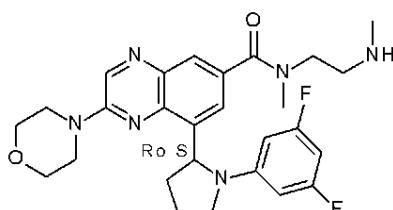
- 15 A 10 °C, se añadió bromuro de metilmagnesio (0.27 ml; 0.82 mmol) a una solución del compuesto 250 (0.29 g; 0.68 mmol) en THF (8 ml) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La solución se agitó a 10 °C durante 45 min. La solución se vertió en una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (285 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu$ m; 12 g; fase móvil: 96 % de DCM, 4 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 158 mg de la fracción 1 y 56 mg de la fracción 2. La Fracción 1 se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18 5  $\mu$ m 30\*150 mm; gradiente: del 65 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5 %, 35 % de ACN al 25 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5 %, 75 % de ACN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (103 mg) se combinó con 56 mg de la fracción 2 para dar 159 mg que se purificaron por SFC aquiral (CHIRALPAK IC 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de  $\text{CO}_2$ , 30 % de iPrOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se liofilizaron con agua-ACN (80/20) para dar 70 mg (23 %, polvo de color amarillo) del compuesto 15 (P.F.: 80 °C (gomas, K)) y 56 mg (15 %, polvo de color amarillo) del compuesto 16 (P.F.: 80 °C (gomas, K)).

Ejemplo B4:



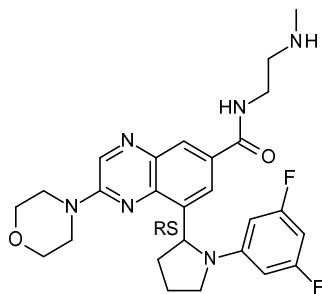
Preparación del compuesto 17:

- 5 A 0 °C, se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.31 ml; 1.26 mmol) a una solución del intermedio 49 (150 mg; 0.25 mmol) en ACN (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 3 h. La solución se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (160 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 45 mg (36 %) del compuesto 17. P.F.: 170 °C (K).



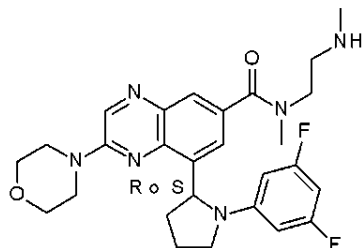
Preparación del compuesto 18:

- 10 A 0 °C, se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.92 ml; 3.68 mmol) a una solución del intermedio 50 (450 mg; 0.74 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 3 h. La solución se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (265 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 µm; 24 g; fase móvil: 60 % de heptano, 5 % de MeOH, 35 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 132 mg (35 %, espuma de color amarillo) de 18. P.F.: 80 °C (goma, K).



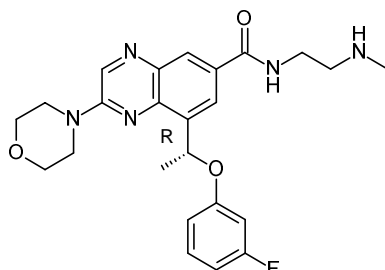
15 Preparación del compuesto 72:

El compuesto 72 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 85 como material de partida (liofilizado: 72 mg, 45 %, polvo de color amarillo). P.F.: 80 °C (goma, K).



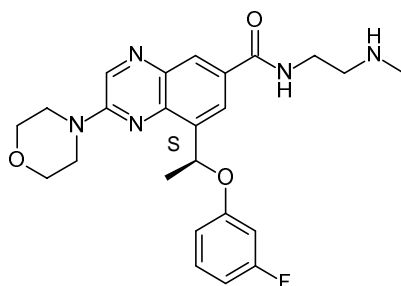
Preparación del compuesto 93:

El compuesto 93 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 18, usando el intermedio 103 como materiales de partida (32 mg, 14 %, espuma de color amarillo). P.F.: 80 °C (goma, K).



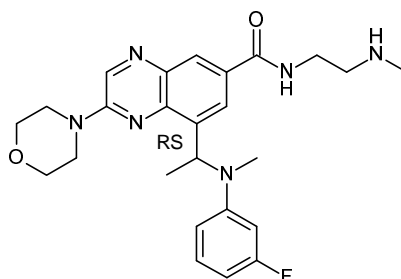
Preparación del compuesto 122:

- 5 Se añadió HCl (3 M en ciclopentil metil éter) (0.3 ml; 0.9 mmol) a una solución del intermedio 118a (163 mg; 0.29 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h 30. Después, se añadió más cantidad de HCl (3 M en ciclopentil metil éter) (0.3 ml; 0.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se basificó lentamente con NaHCO<sub>3</sub> (sólido). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y DCM/MeOH (9/1) (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó.
- 10 El residuo (136 mg, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 µm; 4 g; gradiente: del 97 % de DCM, 3 % (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5) al 85 % de DCM, 15 % (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (72 mg, aceite de color amarillo pálido) se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18 5 µm 30\*150 mm; gradiente: del 75 % (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ac. al 0.5 %), 25 % de ACN al 35 % (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ac. al 0.5 %), 65 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 37 mg (28 %, espuma de color amarillo) del compuesto 122.



15 Preparación del compuesto 123:

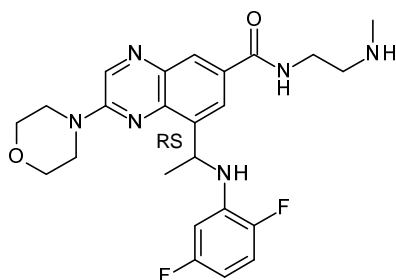
El compuesto 123 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 122, usando el intermedio 118b como material de partida (30 mg, 21 %, espuma de color amarillo pálido). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 130:

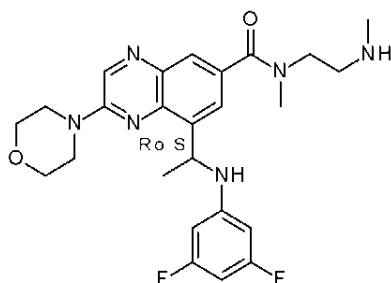
- 20 Compuesto 130 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 17, utilizando el compuesto intermedio 122 como material de partida (75 mg, 28 %). P.F.: 159 °C (DSC).





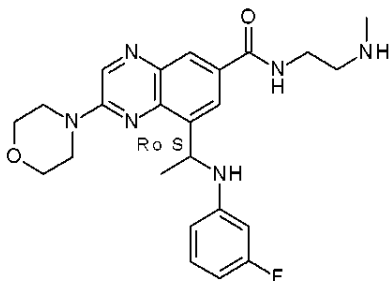
Preparación del compuesto 132:

Compuesto 132 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 17, utilizando el compuesto intermedio 125 como material de partida (120 mg, 36 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



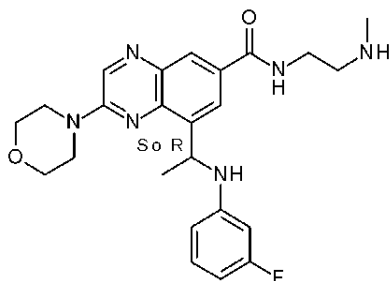
Preparación del compuesto 137:

- 5 Compuesto 137 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 17, utilizando el compuesto intermedio 129 como material de partida (27 mg, 36 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



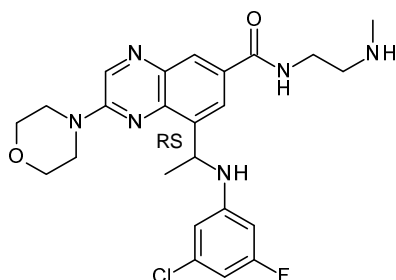
Preparación del compuesto 138:

El compuesto 138 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 122, usando el intermedio 132b como material de partida (41 mg, 56 %, espuma de color amarillo).



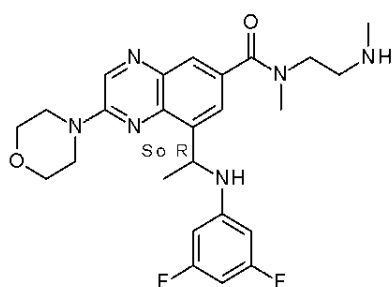
- 10 Preparación del compuesto 139:

El compuesto 139 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 122, usando el intermedio 132c como material de partida (37 mg, 50 %, espuma de color amarillo).



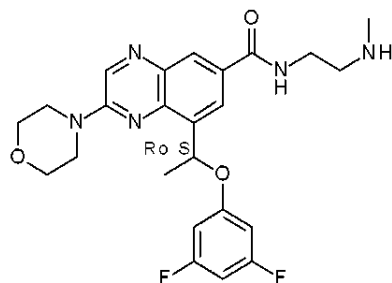
Preparación del compuesto 147:

Compuesto 147 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 17, utilizando el compuesto intermedio 135 como material de partida (40 mg, 20 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



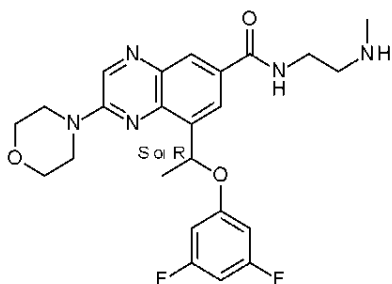
Preparación del compuesto 152:

- 5 Compuesto 152 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 17, utilizando el compuesto intermedio 136 como material de partida (40 mg, 24 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



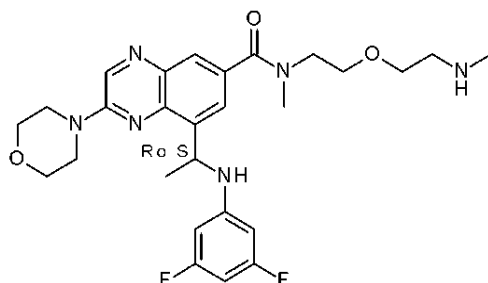
Preparación del compuesto 165:

- 10 Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.75 ml; 3.01 mmol) a una solución del intermedio 144 (297 mg; 0.52 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h 30. Se añadió agua y la mezcla se basificó lentamente con una solución acuosa al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo (210 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g; fase móvil: del 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.5 % de NH<sub>4</sub>OH al 85 % de DCM, 14 % de MeOH, 1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 130 mg (53 %) de compuesto 165. P.F.: 80 °C (goma, K).



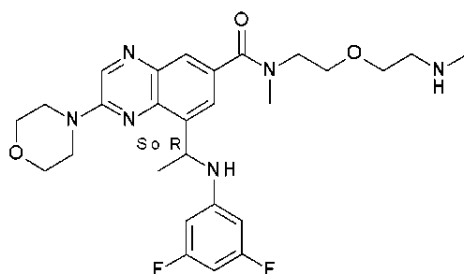
- 15 Preparación del compuesto 166:

Compuesto 166 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 165, utilizando el compuesto intermedio 145 como material de partida (120 mg, 43 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



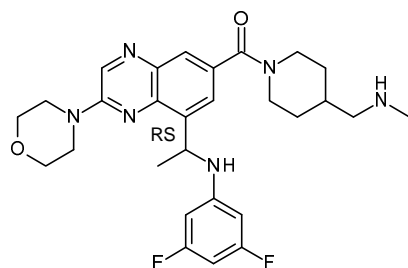
Preparación del compuesto 174:

5 El compuesto 174 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 165, usando el intermedio 148b como material de partida (42 mg, 49 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



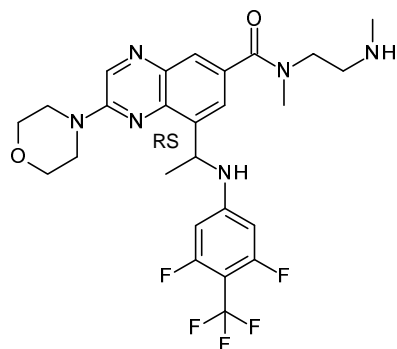
Preparación del compuesto 175:

El compuesto 175 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 165, usando el intermedio 148c como material de partida (38 mg, 45 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 176:

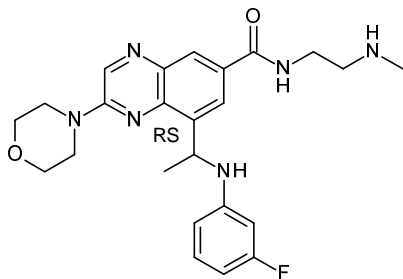
10 Compuesto 176 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 165, utilizando el compuesto intermedio 149 como material de partida (98 mg, 32 %). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 y a ta durante 3 h.



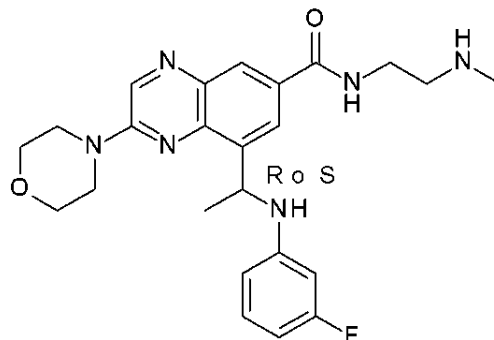
Preparación del compuesto 224:

El compuesto 224 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 160 como material de partida (cristalizado en éter dietílico; 275 mg, 65 %). P.F.: 163 °C (DSC).

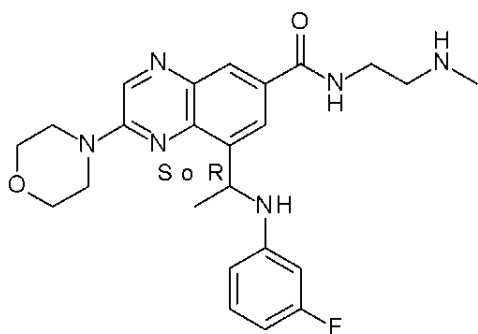
Preparación del compuesto 282, el compuesto 282a y el compuesto 282b



compuesto 282



compuesto 282a

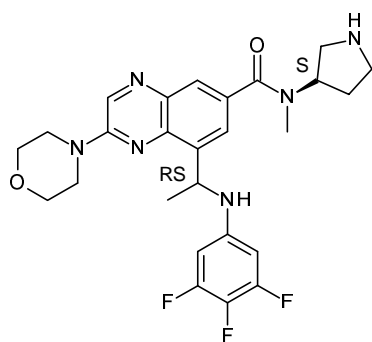


compuesto 282b

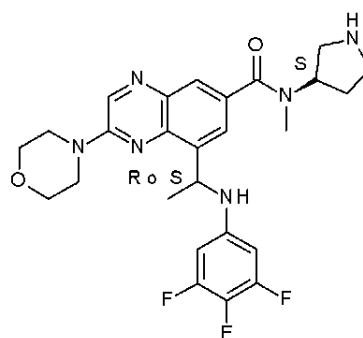
El compuesto 282 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 187 como material de partida. La cristalización en MeOH y Et<sub>2</sub>O dio 520 mg del compuesto 282 (54 %), P.F.: 100 °C, goma, K).

- 5 El compuesto 282 (440 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 50 % de CO<sub>2</sub>, 50 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 189 mg de un compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 120 mg (12 %) del compuesto 282a (P.F.: 100 °C, goma, K) y 195 mg de otro compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 116 mg (12 %) del compuesto 182b (P.F.: 100 °C, goma, K).

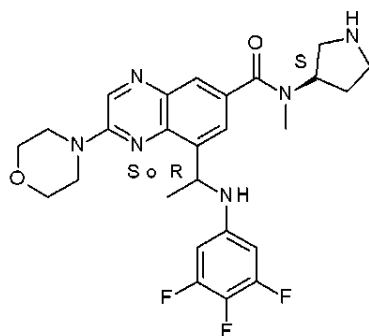
Preparación del compuesto 296, el compuesto 296a y el compuesto 296b



compuesto 296



compuesto 296a

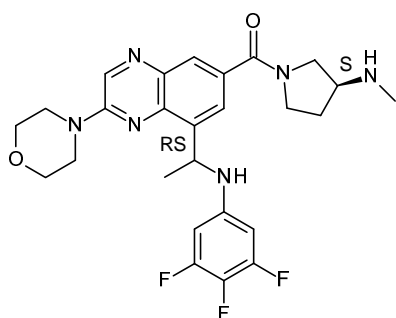


compuesto 296b

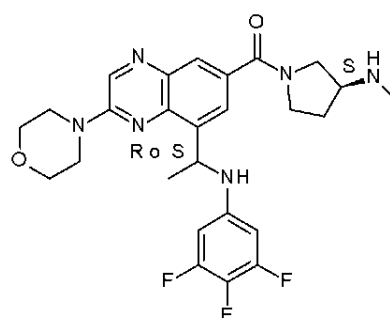
- 10 El compuesto 296 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 188 como material de partida (725 mg, 87 %).

El compuesto 296 (700 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 88.2 % de CO<sub>2</sub>, 11.8 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 219 mg de un compuesto que se cristalizó en pentano dando 180 mg (21 %) del compuesto 296a y 214 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano dando 161 mg (19 %) del compuesto 296b.

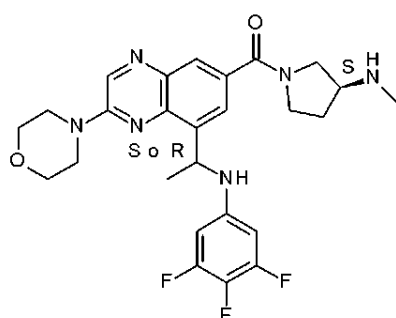
- 15 Preparación del compuesto 297, el compuesto 297a y el compuesto 297b



compuesto 297



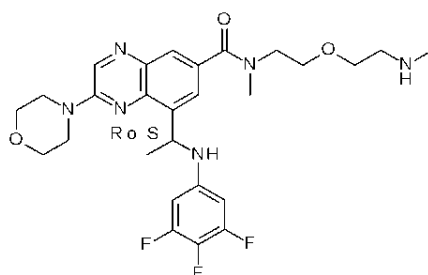
compuesto 297a



compuesto 297b

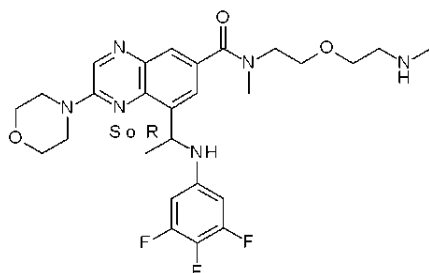
El compuesto 297 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 189 como material de partida (465 mg, 73 %).

5 El compuesto 297 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 179 mg de un compuesto que se cristalizó en DIPE dando 136 mg (21 %) del compuesto 297a y 136 mg de otro compuesto que se cristalizó en DIPE dando 103 mg (16 %) del compuesto 297b.



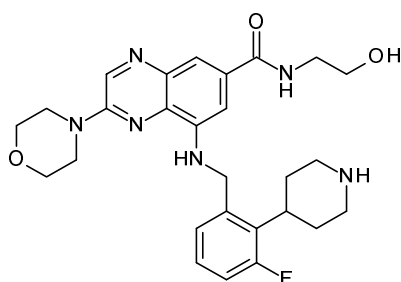
Preparación del compuesto 315a:

El compuesto 315a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 195a como material de partida (84 mg, 44 %, P.F.: 86 °C, goma, K).



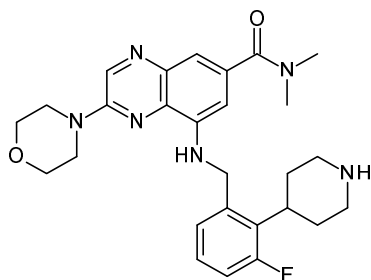
## Preparación del compuesto 315b

El compuesto 315b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 195b como material de partida material (96 mg, 38 %, P.F.: 90 °C (goma, K)).



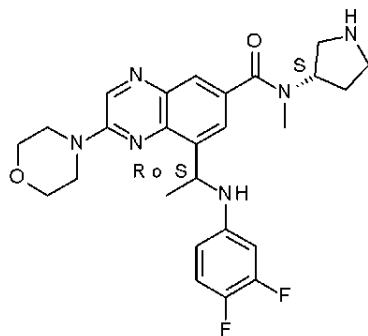
## Preparación del compuesto 317

- 5 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1.028 ml, 13.8 mmol) a una solución del intermedio 205 (0.56 g, 0.92 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % y el compuesto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (0.39 g) se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: sílice esencial irregular 40 g, Fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH (+10 % de NH<sub>4</sub>OH)).
- 10 Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo resultante se cristalizó en DIPE. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 107 mg (23 %) del compuesto 317. P.F.: 167 °C (DSC).



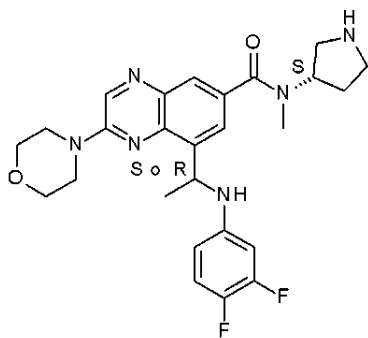
## Preparación del compuesto 318

- 15 El compuesto 318 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 317 usando el intermedio 203 como material de partida (75 mg, 30 %).



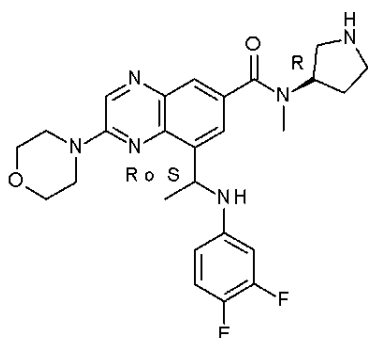
Preparación del compuesto 322a:

El compuesto 322a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 206a como material de partida (152 mg, 39 %, P.F.: 122 °C, K).



Preparación del compuesto 322b:

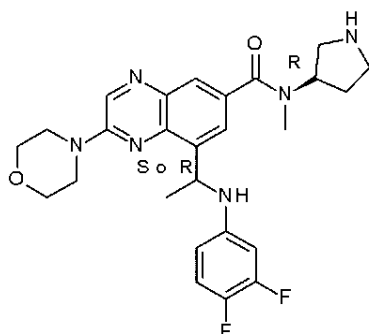
- 5 El compuesto 322b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 206b como material de partida (228 mg, 55 %, P.F.: 80 °C, K).



Preparación del compuesto 323a:

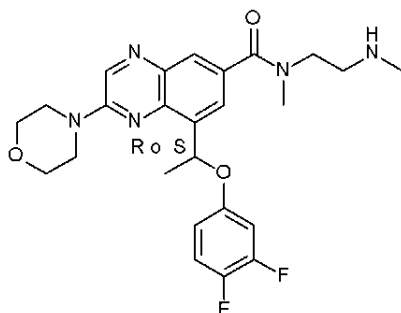
El compuesto 323a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 207a como material de partida (246 mg, 62 %, P.F.: 126 °C, K).





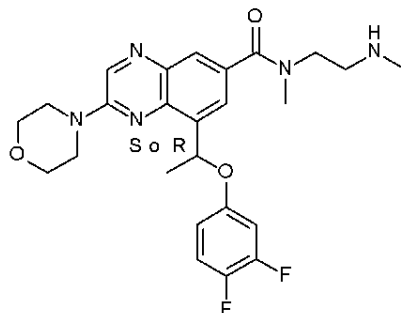
Preparación del compuesto 323b:

El compuesto 323b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 207b como material de partida (267 mg, 64 %, P.F.: 130 °C, K).



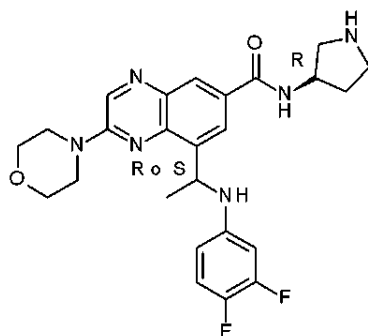
Preparación del compuesto 324a:

- 5 El compuesto 324a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 208a como material de partida (158 mg, 37 %, P.F.: 60 °C, K).



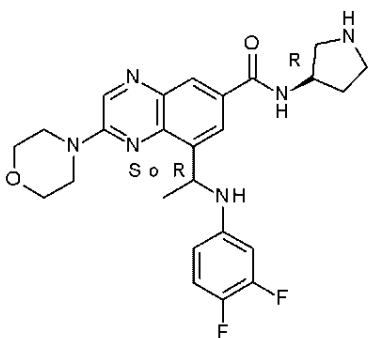
Preparación del compuesto 324b:

El compuesto 324b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 208b como material de partida (100 mg, 23 %, P.F.: 60 °C, K).



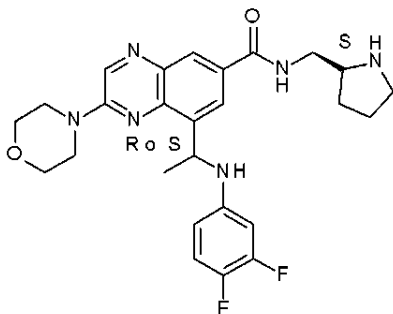
Preparación del compuesto 325a:

El compuesto 325a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 209a como material de partida (123 mg, 37 %, P.F.: 144 °C, K).



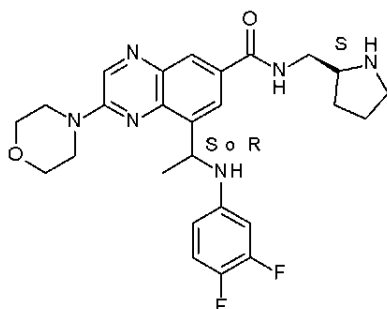
Preparación del compuesto 325b:

- 5 El compuesto 325b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 209b como material de partida (162 mg, 47 %, P.F.: 138 °C, K).



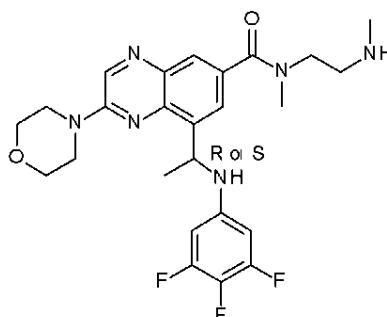
Preparación del compuesto 329a:

El compuesto 329a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 213a como material de partida (175 mg, 50 %, P.F.: 121 °C, K).



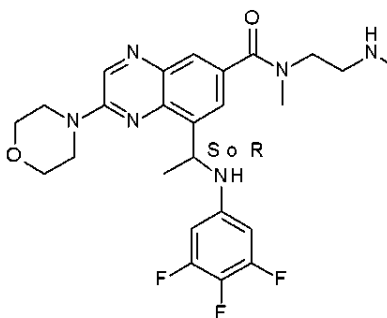
Preparación del compuesto 329b:

El compuesto 329b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 213b como material de partida (139 mg, 38 %, P.F.: 124 °C, K).



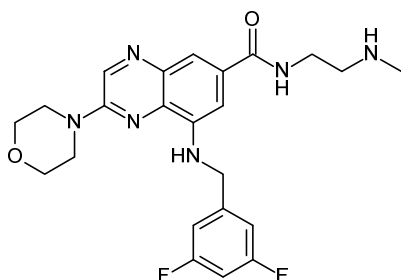
Preparación del compuesto 335a:

- 5 El compuesto 335a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 215a como material de partida (75 mg, 45 %).



Preparación del compuesto 335b:

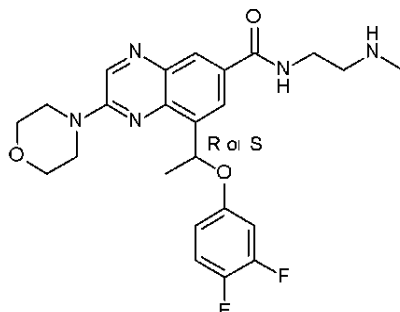
El compuesto 335b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 315b (69 mg, 35 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



10

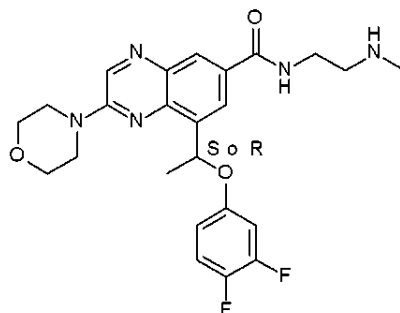
Preparación de compuesto 340:

Compuesto 340 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de compuesto 165, utilizando el compuesto intermedio 218 como material de partida (133 mg, 52 %). P.F.: 180 °C, DSC).



Preparación del compuesto 344a:

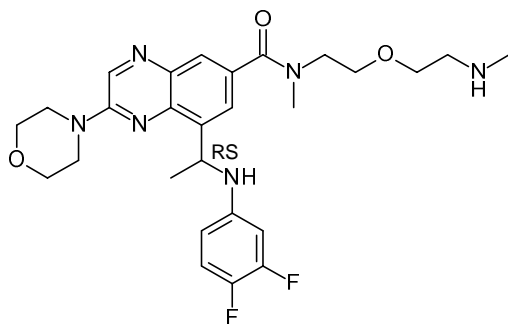
5 El compuesto 344a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 220a como material de partida (234 mg, 39 %). P.F.: 75 °C, goma K).



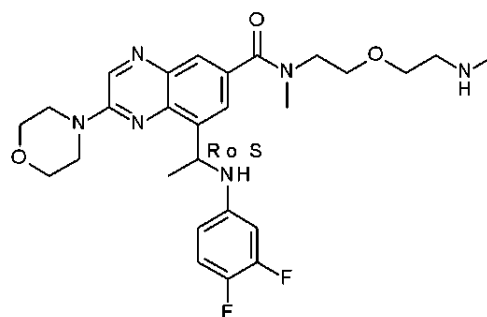
Preparación del compuesto 344b:

El compuesto 344b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 220b como material de partida (258 mg, 44 %). P.F.: 75 °C, goma K.

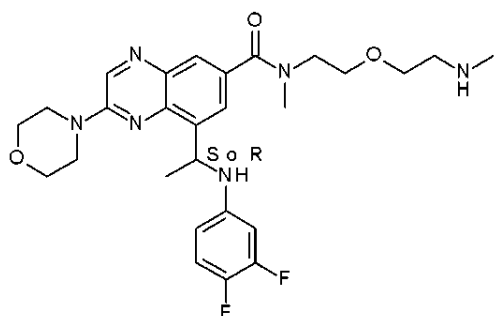
Preparación del compuesto 345, el compuesto 345a y el compuesto 345b



compuesto 345



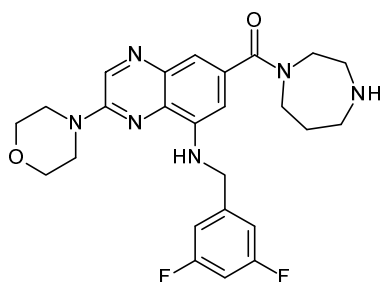
compuesto 345a



compuesto 345b

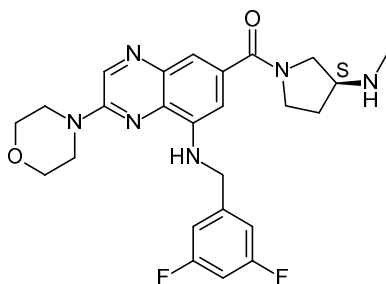
El compuesto 345 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 221 como material de partida (590 mg; 82 %).

5 La separación de los enantiómeros de 590 mg del compuesto 345 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó proporcionando 2 fracciones que se cristalizaron respectivamente en pentano para dar 153 mg (21 %) del compuesto 345a (P.F.: 80 °C (K)) y 127 mg (21 %) del compuesto 345b (P.F.: 80 °C (K)).



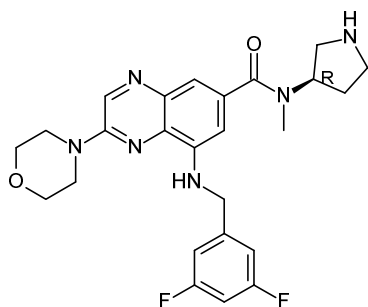
Preparación del compuesto 351:

El compuesto 351 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 222 como material de partida (209 mg g; 29 %).



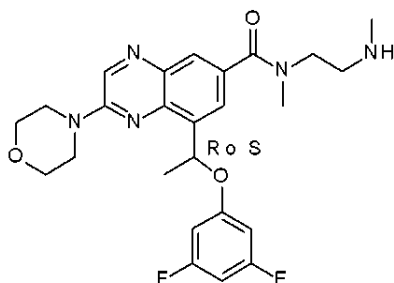
10 Preparación del compuesto 352:

El compuesto 352 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 223 como material de partida (103 mg g; 32 %).



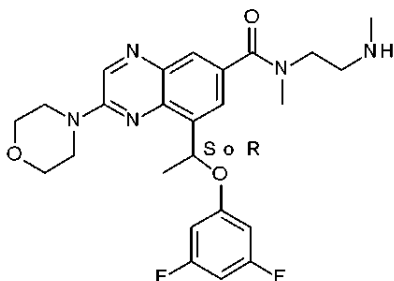
Preparación de compuesto 355:

El compuesto 355 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 224 como material de partida (179 mg, 28 %). P.F.: goma (K).



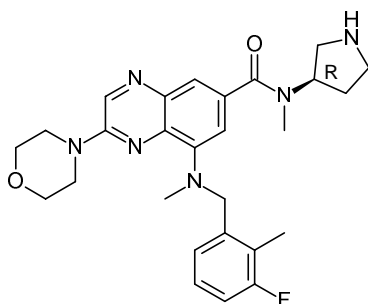
Preparación del compuesto 356a:

- 5 El compuesto 356a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 225a como material de partida (24 mg, 67 %).



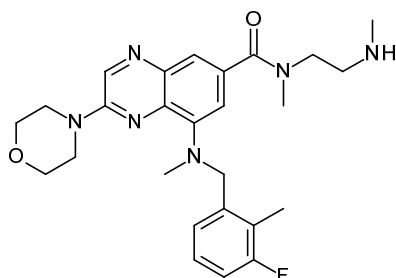
Preparación del compuesto 356b:

El compuesto 356b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 225b como material de partida (26 mg, 70 %).



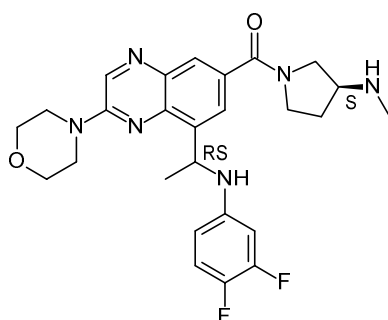
- 10 Preparación del compuesto 359:

El compuesto 359 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 226 como material de partida (85 mg, 33 %).



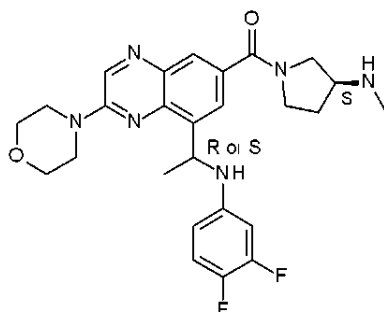
Preparación del compuesto 362:

El compuesto 362 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 227 como material de partida (138 mg, 48 %).



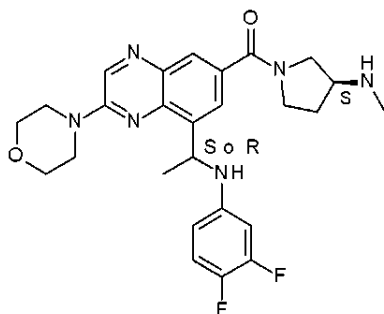
Preparación del compuesto 365:

- 5 El compuesto 365 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 228 como material de partida (110 mg; 66 %, P.F.: 80 °C goma (K)).



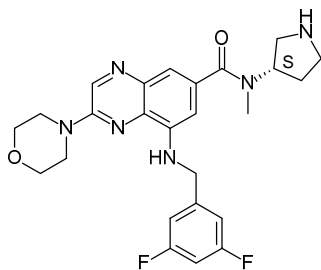
Preparación del compuesto 365a:

El compuesto 365a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 228a como material de partida (155 mg; 95 %, P.F.: 80 °C goma (K)).



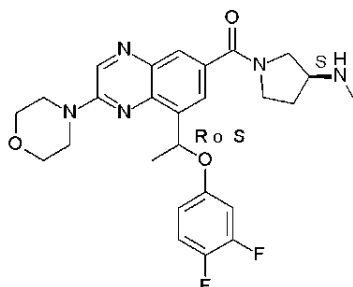
- 10 Preparación del compuesto 365b:

El compuesto 365b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 228b como material de partida (106 mg; 67 %, P.F.: 80 °C goma (K)).



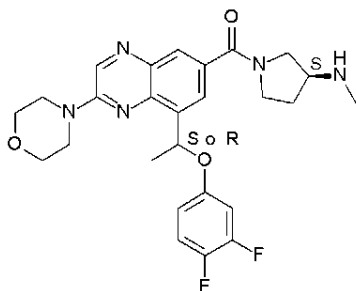
Preparación del compuesto 368:

5 El compuesto 368 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 229 como materiales de partida. (249 mg, 29 %).



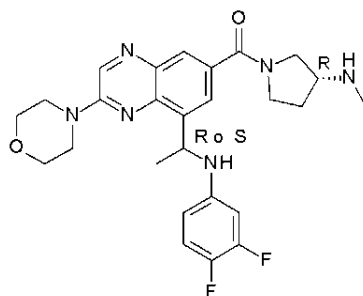
Preparación del compuesto 370a:

El compuesto 370a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 230a como material de partida (55 mg, 14 %, P.F.: 128 °C (DSC)).



Preparación del compuesto 370b:

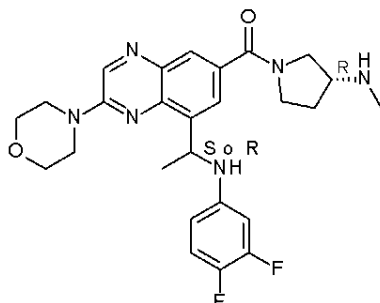
10 El compuesto 370b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 270b como material de partida (75 mg, 18 %, P.F.: 80 °C (goma, K)).



Preparación del compuesto 371a:

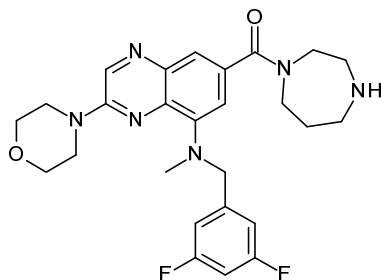


El compuesto 371a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 231a como material de partida (174 mg, 43 %, P.F.: 114 °C, (K)).



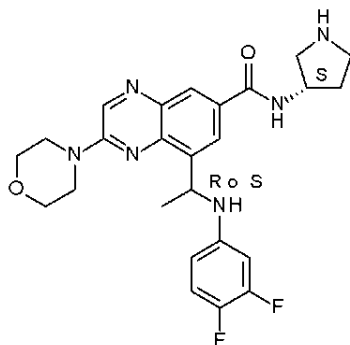
Preparación del compuesto 371b:

5 El compuesto 371b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 271b como material de partida (114 mg, 31 %, P.F.: 107 °C, (K)).



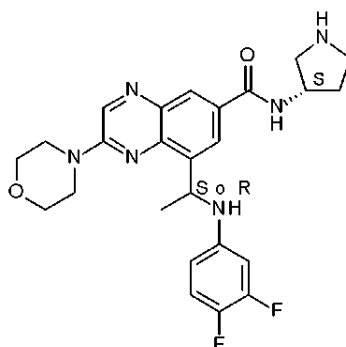
Preparación del intermedio 372:

El compuesto 372 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 232 como material de partida (130 mg; 68 %).



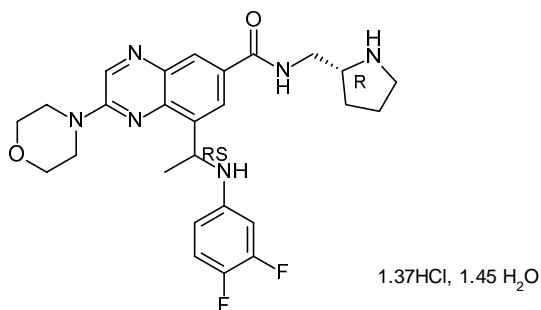
Preparación del compuesto 374a:

10 El compuesto 374a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 233a como material de partida (180 mg, 61 %, P.F.: 132 °C (K)).



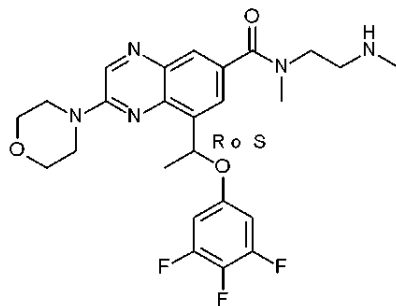
Preparación del compuesto 374b:

El compuesto 374b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 233b como material de partida (132 mg, 52 %, P.F.: 130 °C (K)).



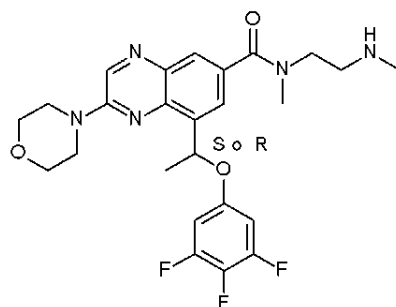
Preparación del compuesto 376:

- 5 El compuesto 376 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 234 como material de partida. (26 mg, 4 %, P.F.: goma a 130 °C, (K))



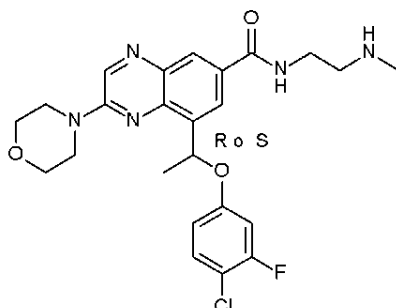
Preparación del compuesto 379a:

El compuesto 379a de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 235a como material de partida (41 mg, 31 %).



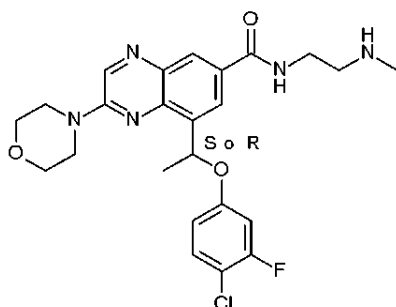
- 10 Preparación del compuesto 379b:

El compuesto 379b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 235b como material de partida (33 mg, 26 %).



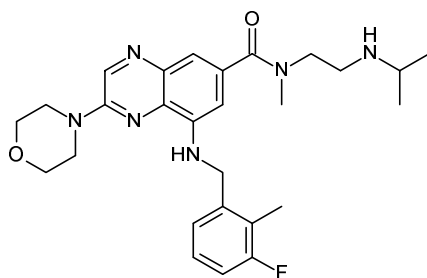
Preparación del compuesto 380a:

- 5 A una solución del intermedio 236a (105 mg; 0.179 mmol) en MeTHF (1.80 ml) se le añadió HCl (357  $\mu$ l; 1.07 mmol, 3 M en ciclopentilmetil éter). La solución se agitó a ta durante el fin de semana y después se basificó lentamente con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se añadió DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se eliminaron por filtración y se evaporaron. El producto en bruto (69 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{SiOH}$  Irregular, 15-40  $\mu\text{m}$ , 4 g, Grace, carga líquida (DCM), gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 90 %, MeOH/  $\text{NH}_3$  ac. (95:5) al 10 %) para dar 40 mg de un
- 10 aceite de color amarillo pálido que se solubilizó en ACN (1 ml), se extendió con agua (9 ml) y se liofilizó para dar 38 mg (44 %) del compuesto 380a en forma de un sólido mullido de color amarillo.



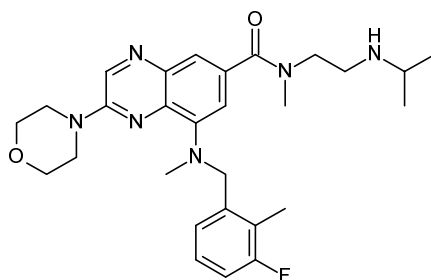
Preparación del compuesto 380b:

El compuesto 380b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 380a usando el intermedio 236b como material de partida. (26 mg, 27 %).



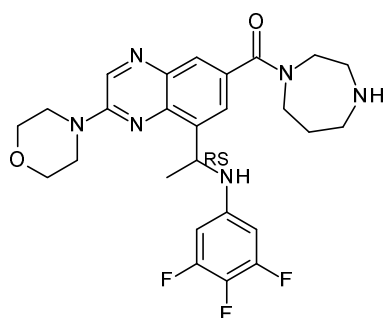
- 15 Preparación del compuesto 385:

El compuesto 385 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 240 como material de partida (148 mg, 78 %).



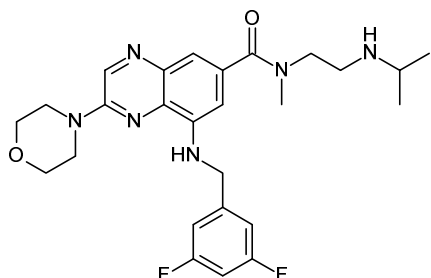
Preparación del compuesto 386:

El compuesto 386 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 241 como material de partida (11 mg, 62 %)



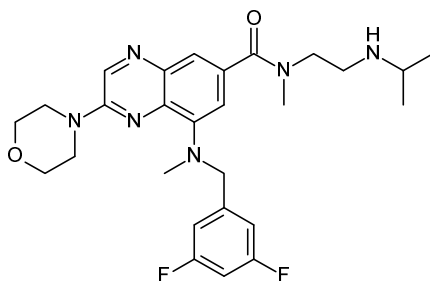
Preparación del intermedio 387:

- 5 El compuesto 387 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 242 como material de partida (300 mg; 77 %).



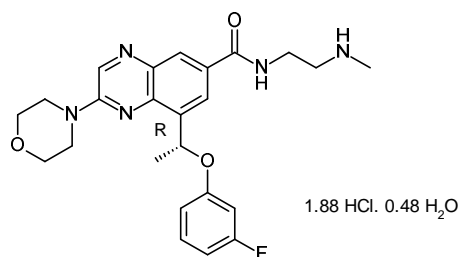
Preparación del compuesto 389:

El compuesto 389 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17, usando el intermedio 243 como material de partida (90 mg, 71 %).



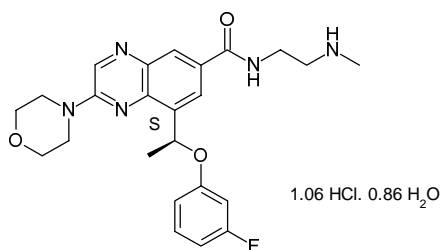
- 10 Preparación del compuesto 390 :

El compuesto 390 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 244 como material de partida (21 mg, 60 %).



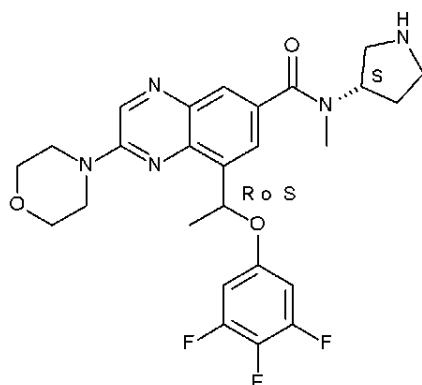
Preparación del compuesto 122a:

El compuesto 122a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 118a como material de partida (3.85 g, 34 %, P.F.: 116 °C (DSC)).



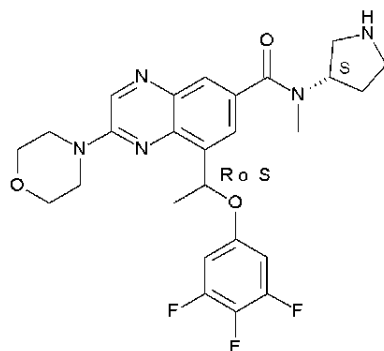
Preparación del compuesto 123a:

- 5 El compuesto 123a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 118b como material de partida (73 mg, 9 %, P.F.: 130 °C (DSC)).



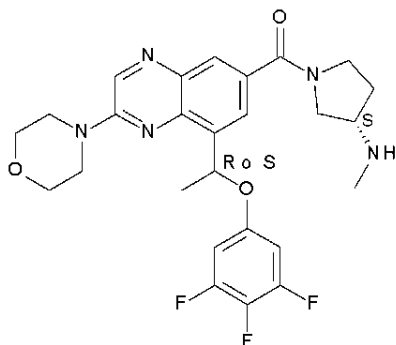
Preparación del compuesto 404a:

El compuesto 404a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 317 usando el intermedio 346a como material de partida (99 mg, 66 %).



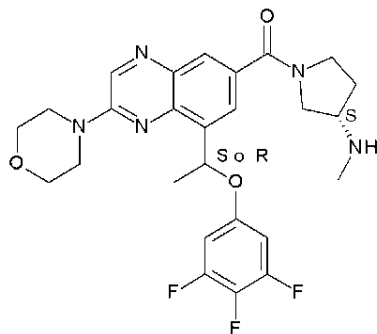
- 10 Preparación del compuesto 404b:

El compuesto 404b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 317 usando el intermedio 346b como material de partida (122 mg, 65 %).



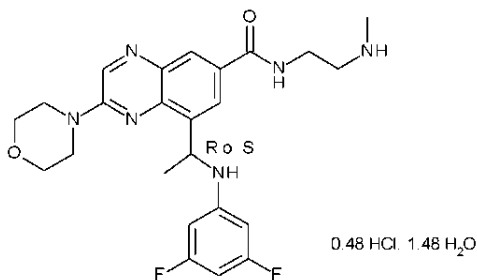
Preparación del compuesto 405a:

5 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 317 usando el intermedio 347a como material de partida (110 mg, 70 %).



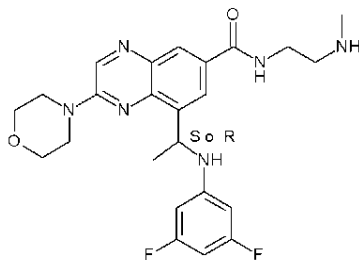
Preparación del compuesto 405b:

El compuesto 405b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 317 usando el intermedio 347b como material de partida (126 mg, 72 %).



Preparación del compuesto 406a:

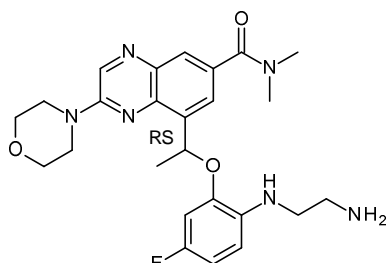
10 El compuesto 406a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 348a como material de partida (115 mg, 23 %, gomas a 80 °C (K)).



Preparación del compuesto 406b:

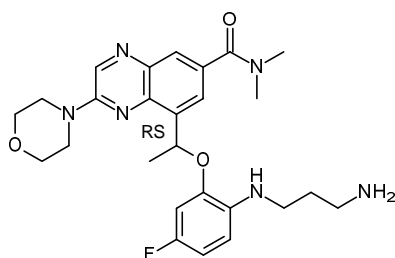
El compuesto 406b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 17 usando el intermedio 348b como material de partida (213 mg, 47 %, gomas a 80 °C (K)).

### Ejemplo B5



Preparación del compuesto 79:

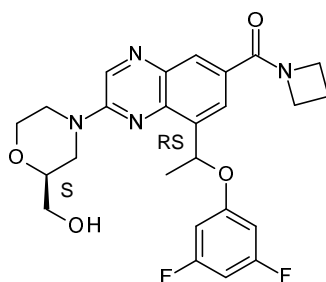
- 5 Se añadió TFA (1.0 ml; 13.07 mmol) a una solución del intermedio 86 (180 mg; 0.31 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se inactivó lentamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después, la mezcla se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 11). La fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo (170 mg, aceite de color verdoso) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40
- 10 μm; 4 g; gradiente: del 99 % de DCM, 1 % de (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5) al 88 % de DCM, 12 % de (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95:5)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se liofilizó con agua/ACN para dar 104 mg (70 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 79.



Preparación del compuesto 82:

- 15 El compuesto 82 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 79, usando el intermedio 97 como materiales de partida (liofilizado: 125 mg, 42 %).

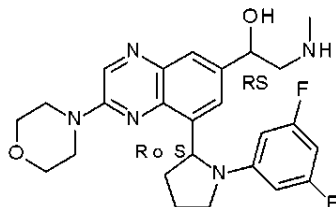
### Ejemplo B6



Preparación del compuesto 81:

- 20 Se añadió HCl (1 M en H<sub>2</sub>O) (404 μl; 404 μmol) a una solución del intermedio 94 (46 mg; 80.9 μmol) en acetona (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se recogió en DCM y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (73 mg, aceite de color amarillo) se purificó por fase inversa (X-  
Bridge-C18; 5 μm 30\*150 mm; gradiente: del 50 % (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ac. al 0.5 %), 50 % de MeOH al 100 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se liofilizó y el producto (20.5 mg) se purificó por SFC aquiral (2 ETILPIRIDINA; 6 μm 150 x 21.2 mm; fase móvil: 85 % de CO<sub>2</sub>, 15 % de MeOH). Se recogieron las fracciones
- 25 puras y se evaporó el disolvente. El residuo se liofilizó con agua/ACN (8/2) para dar 14 mg (36 %) del compuesto 81.

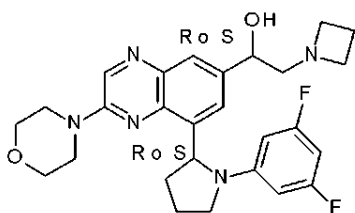
## Ejemplo B7:



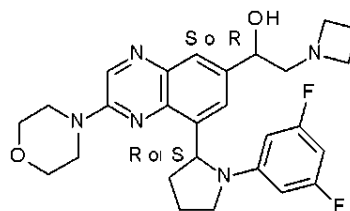
## Preparación del compuesto 19:

5 En un recipiente de vidrio sellado, el intermedio 51 (200 mg; 0.46 mmol) y metilamina (2 M en THF) (2.28 ml; 4.56 mmol) en THF (4 ml) se agitaron a 100 °C durante una noche. La solución resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (245 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 μm; 24 g; fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (79 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 μm; 24 g; fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 41 mg (19 %) de compuesto 19. P.F.: 80 °C (goma, K).

## 10 Preparación del compuesto 94 y el compuesto 95



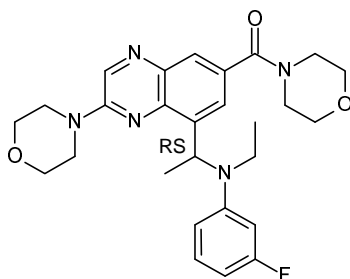
compuesto 94



compuesto 95

15 El compuesto 94 y el compuesto 95 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 19, usando el intermedio 51 y azetidina como materiales de partida. El residuo (145 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 12 g; gradiente: del 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH al 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad. El residuo (89 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 55 % de CO<sub>2</sub>, 45 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 25 mg de (16 %) del compuesto 94 (P.F.: 80 °C, goma, K) y 23 mg (15 %) del compuesto 95 (P.F.: 80 °C, goma, K).

## Ejemplo B8:

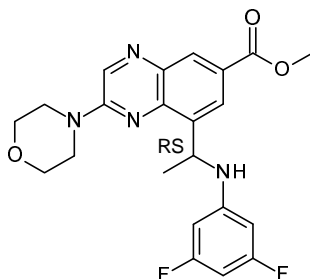


## Preparación del compuesto 20:

20 Una solución del intermedio 52 (300 mg; 0.77 mmol) y N-etil-3-fluoroanilina (705 mg; 5.07 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 2 días en un recipiente de vidrio sellado. La solución se enfrió. Después, la mezcla se vertió en agua fría, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (450 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g; fase móvil: 50 % de heptano, 7 % de MeOH, 43 % de EtOAc, 0.5 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (168 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: 42

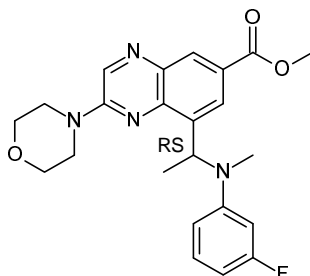


% de heptano, 8 % de MeOH (+ NH<sub>4</sub>OH al 10 %), 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 100 mg (26 %) de compuesto 20. P.F.: 80 °C (goma, K).



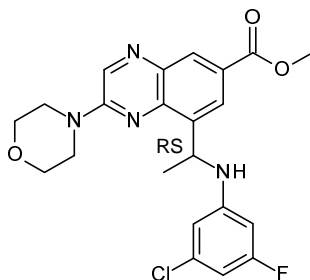
Preparación del compuesto 80:

5 El compuesto 80 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 87 y 3,5-difluoroanilina como materiales de partida (24 mg, 15 %). P.F.: 244 °C (DSC).



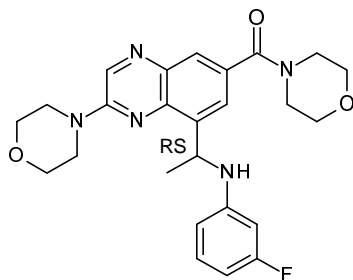
Preparación del compuesto 97:

El compuesto 97 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 105 y 3-fluoro-N-metil-anilina como materiales de partida (405 mg, 22 %). P.F.: 146 °C (DSC).



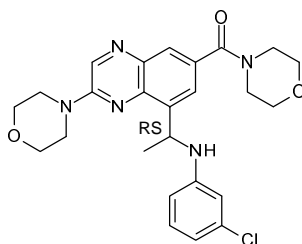
Preparación del compuesto 99:

10 El compuesto 99 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 87 y 3-cloro-5-fluoroanilina como materiales de partida (400 mg, 22 %). P.F.: 189 °C (DSC).



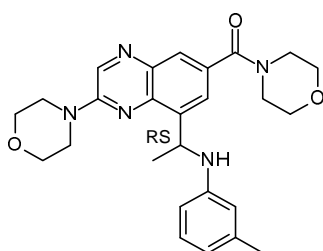
Preparación del compuesto 104:

El compuesto 104 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 45 y 3-fluoroanilina como materiales de partida (20 mg, 11 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



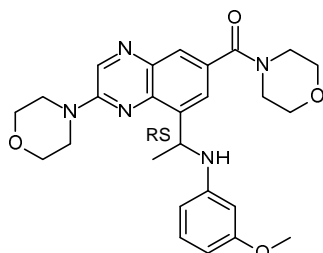
Preparación del compuesto 119:

El compuesto 119 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3-cloroanilina como materiales de partida (23 mg, 19 %). P.F.: 80 °C (K).



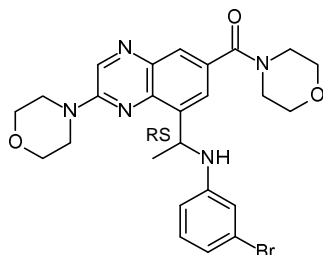
Preparación del compuesto 120:

- 5 El compuesto 120 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y m-toluidina como materiales de partida (28 mg, 25 %). P.F.: 80 °C (K).



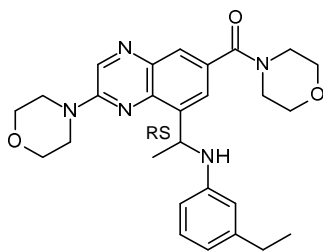
Preparación del compuesto 121:

El compuesto 121 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y m-anisidina como materiales de partida (24 mg, 20 %). P.F.: 80 °C (K).



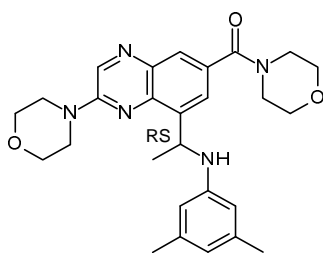
- 10 Preparación del compuesto 124:

El compuesto 124 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3-bromoanilina como materiales de partida (50 mg, 31 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 125:

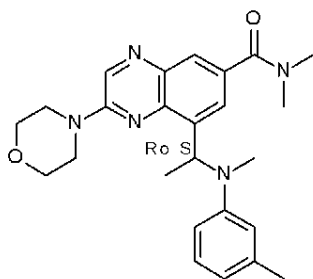
El compuesto 125 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3-etilanilina como materiales de partida (50 mg, 34 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



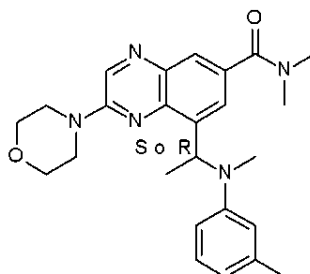
Preparación del compuesto 126:

- 5 El compuesto 126 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3,5-dimetilanilina como materiales de partida (50 mg, 34 %). P.F.: 80 °C (goma, K).

Preparación del compuesto 127 y el compuesto 128

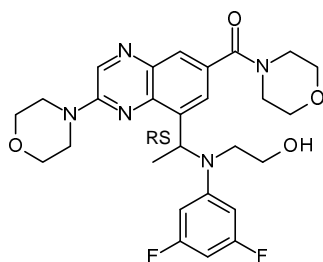


compuesto 127



compuesto 128

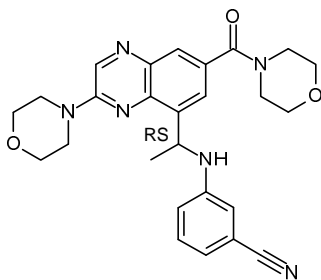
- 10 El compuesto 127 y el compuesto 128 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 119 y N-metil-m-toluidina como materiales de partida. 80 mg (26 %) del compuesto 127; P.F.: 80 °C (goma, K) y 85 mg (27 %) del compuesto 128; P.F.: 80 °C (goma, K) se obtuvieron después de la purificación por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak IA 5 µm, 250 x 20 mm, Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).



Preparación del compuesto 129:

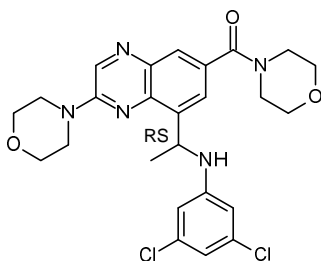
- 15 La solución del intermedio 52 (0.2 g; 0.51 mmol) y el intermedio 121 (0.74 g; 2.6 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h en un recipiente de vidrio sellado. La solución se enfrió a ta y se vertió en agua fría. La mezcla se basificó

- 5 con  $K_2CO_3$  y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con  $H_2O$ , se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (677 mg) se recogió con THF (20 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3 ml; 10.2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La disolución se vertió en agua enfriada y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (590 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: 43 % de heptano, 7 % de MeOH (+  $NH_4OH$  al 10 %), 50 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 39 mg (14 %) de compuesto 129. P.F.: 80 °C (K).



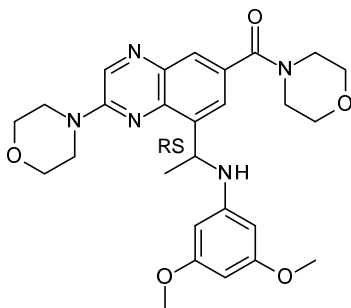
Preparación del compuesto 131:

- 10 El compuesto 131 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3-aminobenzonitrilo como materiales de partida (49 mg, 34 %). P.F.: 80 °C (K).



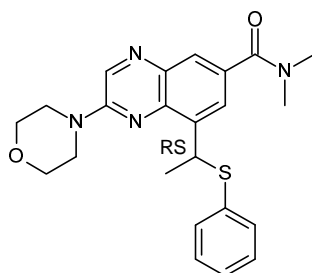
Preparación del compuesto 133:

- El compuesto 133 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3,5-dicloroanilina como materiales de partida (25 mg, 16 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 134:

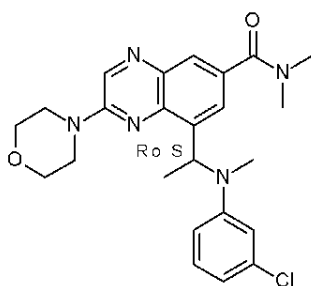
- 15 El compuesto 134 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3,5-dimetoxianilina como materiales de partida (26 mg, 17 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



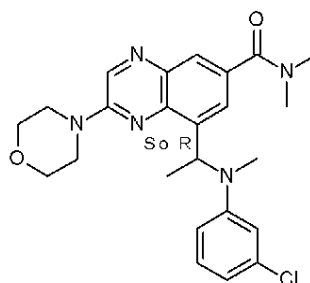
Preparación del compuesto 135:

El compuesto 135 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 119 y tioenolato sódico como materiales de partida (148 mg, 58 %, sólido de color amarillo pálido). P.F.: 144 °C (DSC).

5 Preparación del compuesto 140 y el compuesto 141



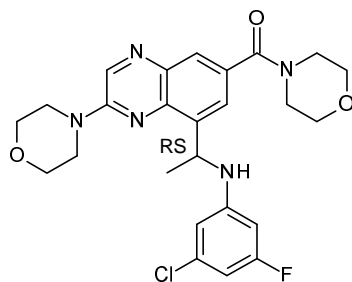
compuesto 140



compuesto 141

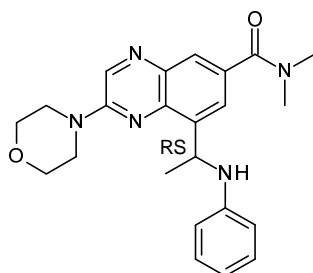
El compuesto 140 y el compuesto 141 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 119 y 3-cloro-N-metilanilina como materiales de partida. 69 mg (21 %) del compuesto 140; P.F.: 80 °C (goma, K) y 69 mg (21 %) del compuesto 141; P.F.: 80 °C (goma, K) se obtuvieron después de la purificación por SFC quirral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).

10



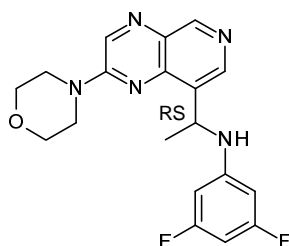
Preparación del compuesto 146:

El compuesto 146 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 52 y 3-cloro-5-fluoroanilina como materiales de partida (29 mg, 19 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



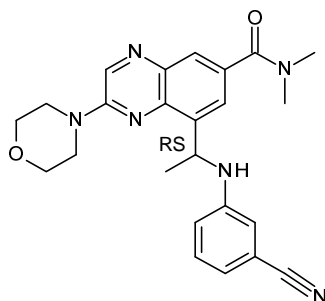
Preparación del compuesto 150:

El compuesto 150 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 119 y anilina como materiales de partida (75 mg, 26 %). P.F.: 110 °C (K).



Preparación del compuesto 153:

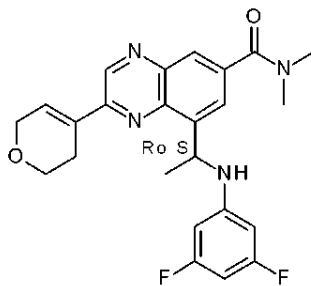
- 5 El compuesto 153 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 139 y 3,5-difluoroanilina como materiales de partida (90 mg, 23 %, espuma de color amarillo pálido). P.F.: 90 °C (goma, K).



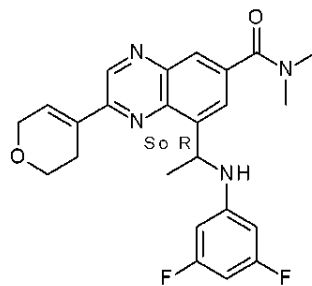
Preparación del compuesto 155:

- 10 El compuesto 155 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 119 y 3-aminobenzonitrilo como materiales de partida (57 mg, 18 %). P.F.: 186 °C (DSC).

Preparación del compuesto 158 y el compuesto 159

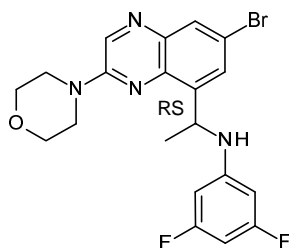


compuesto 158



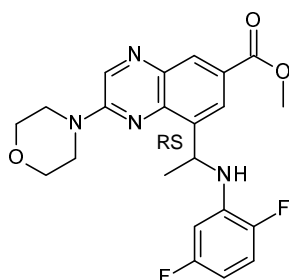
compuesto 159

Se añadió 3-difluoroanilina (1.36 g; 10.55 mmol) a una solución del intermedio 20 ((730 mg; 2.11 mmol) en DMF (19 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se agitó a 60 °C durante 7 días en un tubo cerrado herméticamente. La solución se enfrió, se vertió en agua fría, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añadió EtOAc. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró. Se añadió Et<sub>2</sub>O y un precipitado se eliminó por filtración. El precipitado se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub>: 80 g, Fase móvil: 45 % de heptano 5 % de MeOH 50 % de EtOAc 0.5 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 450 mg de una fracción impura del compuesto racémico. Este residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub>: 80 g, Fase móvil: 67 % de heptano 3 % de MeOH 30 % de EtOAc 0.5 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar de 322 mg (35 %) del compuesto racémico. La separación de los enantiómeros se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 85 % de CO<sub>2</sub>, 15 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 134 mg (14 %) del compuesto 158 y 120 mg (13 %) del compuesto 159.



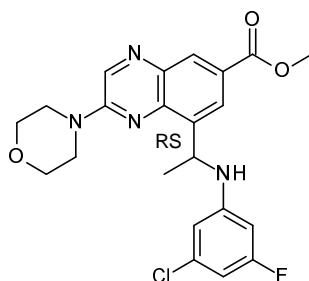
Preparación del compuesto 167:

El compuesto 167 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 145 y 3,5-difluoroanilina como materiales de partida (15 mg, 6 %). P.F.: 80 °C (goma, K). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 36 h.



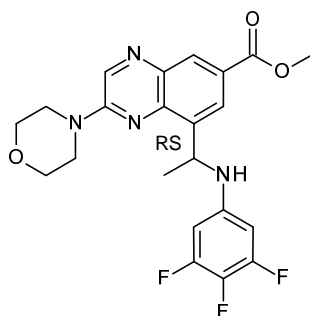
Preparación del compuesto 260:

Una mezcla del intermedio 87 (1 g; 2.17 mmol), 2,5-difluoroanilina (1.1 ml; 10.84 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 50 °C durante 48 h en un tubo cerrado herméticamente. La solución se vertió en agua fría. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite®. El producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (1.2 g) se cristalizó en Et<sub>2</sub>O y se secó para dar 0.32 g (34 %, sólido de color amarillo) del compuesto 260.



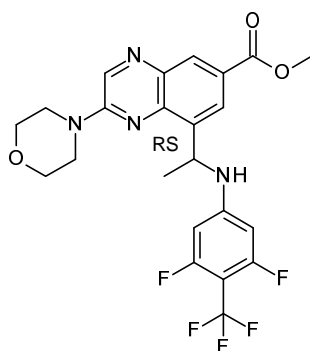
Preparación del compuesto 264:

El compuesto 264 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 262 (ruta alternativa), usando el intermedio 87 y 3-cloro-5-fluoroanilina como materiales de partida (400 mg, 42 %). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. P.F.: 189 °C (DSC).



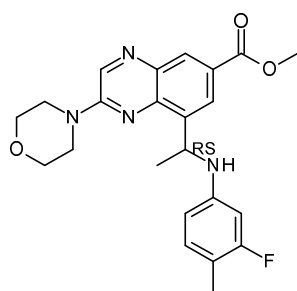
Preparación del compuesto 266:

El compuesto 266 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 260, usando el intermedio 105 y 3,4,5-trifluoroanilina como materiales de partida (2.72 g, 64 %, P.F.: 220 °C (K)). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 días.



5 Preparación del compuesto 269:

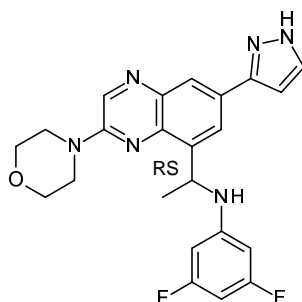
El compuesto 269 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 262, usando el intermedio 105 y 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)anilina como materiales de partida (cristalizado en Et<sub>2</sub>O; 865 mg; 34 %).



Preparación de compuesto 293:

10 El compuesto 293 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20, usando el intermedio 105 y 4-metil-3-fluoroanilina como material de partida (4.12 g, 65 %). P.F.: 186 °C, K).



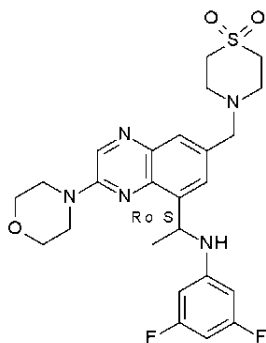


Preparación del compuesto 304:

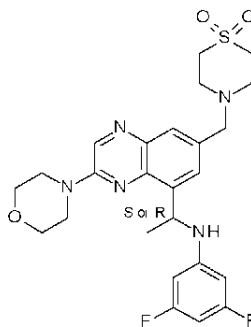
El compuesto 304 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 20 usando el intermedio 194 y 3,5-difluoroanilina como materiales de partida (10 mg, 5 %).

Ejemplo B9

5 Preparación del compuesto 156 y el compuesto 157

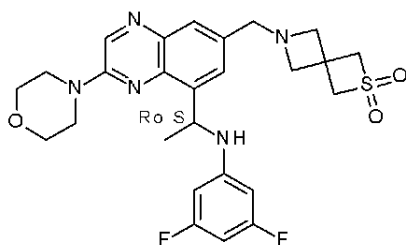


compuesto 156



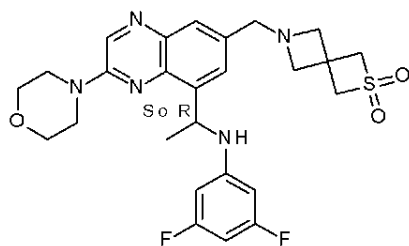
compuesto 157

- 10 Se añadieron 1,1-dióxido de tiomorfolina (86 mg; 0.63 mmol) y  $K_2CO_3$  (117 mg; 0.85 mmol) a una mezcla del intermedio 140 (177 mg; 0.42 mmol) en ACN (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a ta, se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 63 mg del intermedio 140 y se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (420 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g; fase móvil: del 100 % de DCM al 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (racémico, 220 mg) se purificó por SFC quirral (CHIRALPAK IC 5  $\mu m$ ; 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de  $CO_2$ , 40 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 101 mg (34 %) del compuesto 156 y 98 mg (33 %) del compuesto 157.



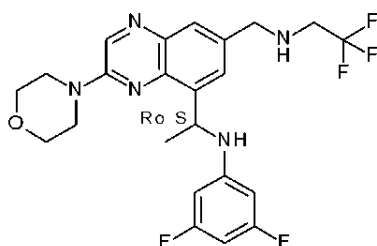
15 Preparación del compuesto 160:

El compuesto 160 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y 2,2-dióxido de 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptano como materiales de partida (98 mg, 28 %). P.F.: 229 °C (DSC).



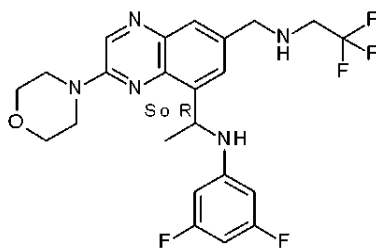
Preparación del compuesto 161:

El compuesto 161 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y 2,2-dióxido de 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptano como materiales de partida (109 mg, 31 %). P.F.: 228 °C (DSC).



5 Preparación del compuesto 162:

El compuesto 162 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y 2,2,2-trifluoroetilamina como materiales de partida (60 mg, 25 %). P.F.: 80 °C (goma, K).

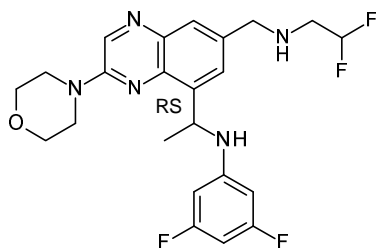


Preparación del compuesto 163:

2.07 HCl 1.40 H<sub>2</sub>O

10

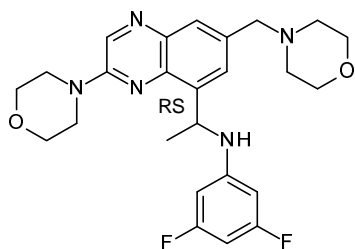
El compuesto 163 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y 2,2,2-trifluoroetilamina como materiales de partida. Después de la purificación, el residuo (140 mg) se disolvió en ACN, se convirtió en una sal del ácido clorhídrico ([HCl/iPrOH 5 M]; 3 equiv. / V = 0.17 ml]). La sal se filtró para dar 150 mg (51 %) del compuesto 163 (2.07 HCl 1.40 H<sub>2</sub>O). P.F.: 239 °C (DSC).



Preparación del compuesto 164:

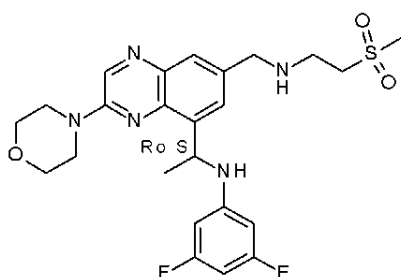
15

El compuesto 164 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 140 y 2,2-difluoroetilamina como materiales de partida (76 mg, 23 %). P.F.: 116 °C (DSC).



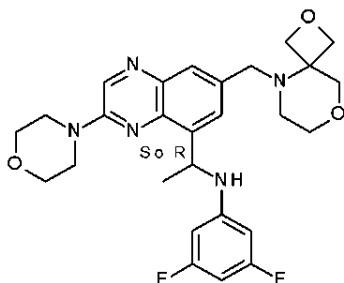
Preparación del compuesto 168:

El compuesto 168 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 140 y morfolina como materiales de partida (121 mg, 31 %). P.F.: 165 °C (DSC).



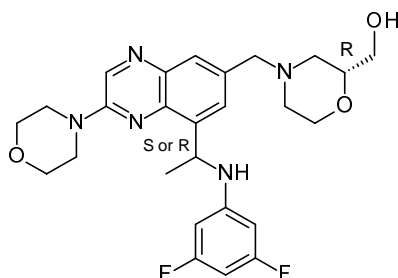
Preparación del compuesto 173:

- 5 El compuesto 173 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)-etanamina como materiales de partida (65 mg, 21 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



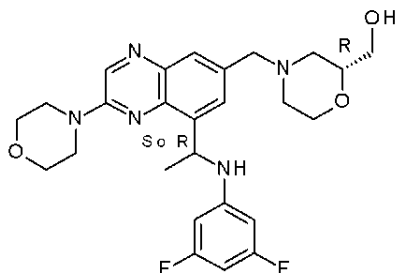
Preparación del compuesto 192:

- 10 El compuesto 192 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y sal oxalato de 2,8-Dioxa-5-azaspiro[3.5]nonano como materiales de partida (34 mg, 11 %). P.F.: 229 °C (DSC).



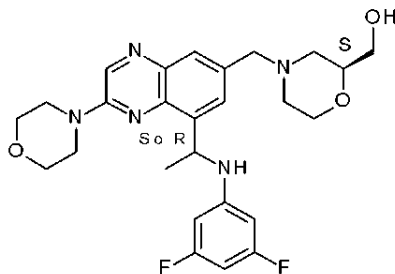
Preparación del compuesto 193:

- 15 El compuesto 193 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y (R)-(2-Hidroxi metil) morfolina HCl como materiales de partida (105 mg, 35 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



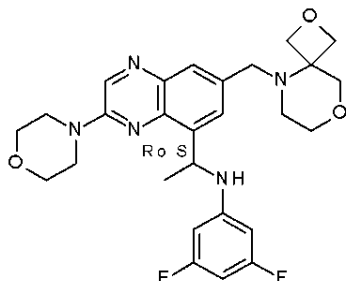
Preparación del compuesto 194:

El compuesto 194 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y (S)-(2-Hidroximetil)morfolina HCl como materiales de partida (152 mg, 51 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



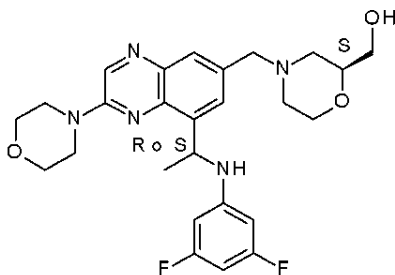
5 Preparación del compuesto 195:

El compuesto 195 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y sal oxalato de 2,8-Dioxa-5-azaspiro[3.5]nonano como materiales de partida (110 mg, 43 %). P.F.: 228 °C (DSC).



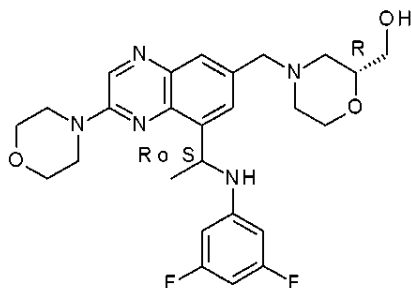
Preparación del compuesto 196:

10 El compuesto 196 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y (S)-(2-Hidroximetil)morfolina HCl como materiales de partida (liofilizado: 158 mg, 63 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



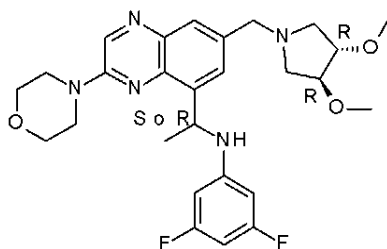
Preparación del compuesto 197:

El compuesto 197 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y (R)-(2-Hidroximetil)morfolina HCl como materiales de partida (liofilizado: 170 mg, 68 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



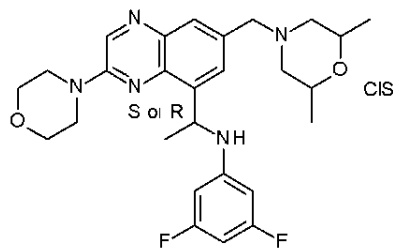
Preparación del compuesto 205:

- 5 El compuesto 205 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y clorhidrato de (3R,4R)-3,4-Dimetoxipirrolidina como materiales de partida (85 mg, 35 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



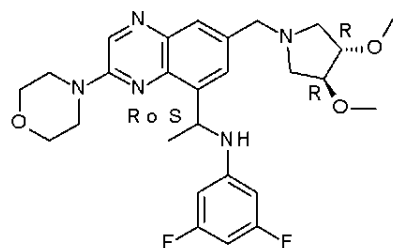
Preparación del compuesto 206:

- 10 El compuesto 206 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y cis-2,6-dimetilmorfolina como materiales de partida (97 mg, 41 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



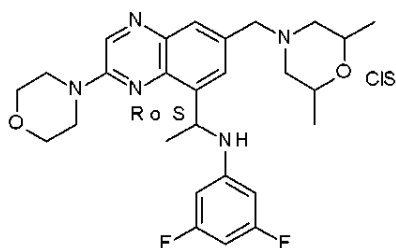
Preparación del compuesto 207:

El compuesto 207 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y clorhidrato de (3R,4R)-3,4-Dimetoxipirrolidina como materiales de partida (liofilizado: 94 mg, 35 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



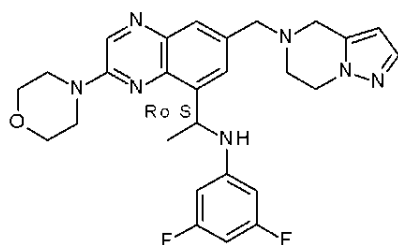
- 15 Preparación del compuesto 208:

El compuesto 208 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y cis-2,6-dimetilmorfolina como materiales de partida (133 mg, 52 %). P.F.: 80 °C (K).



Preparación del compuesto 210:

El compuesto 210 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 142 y clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina como materiales de partida (91 mg, 45 %). P.F.: 80 °C (K).

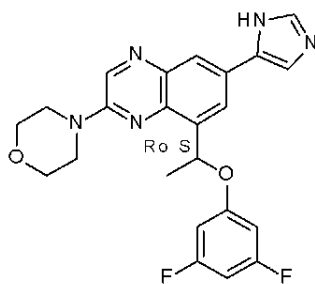


5 Preparación del compuesto 222:

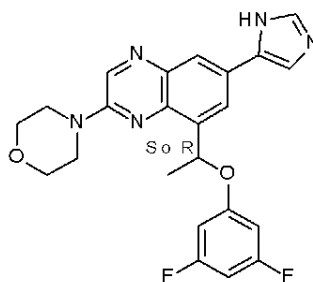
El compuesto 222 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 156, usando el intermedio 143 y clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina como materiales de partida (17 mg, 7 %). P.F.: 163 °C (DSC).

Ejemplo B10

10 Preparación del compuesto 21 y el compuesto 22



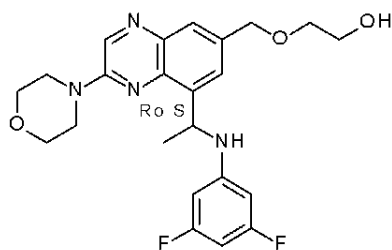
compuesto 21



compuesto 22

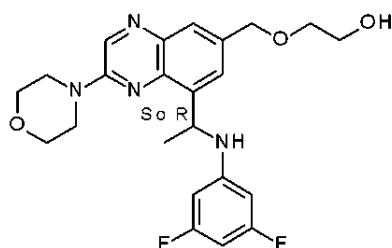
Una solución del intermedio 58 (76 mg; 0.15 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (6 mg; 29  $\mu$ mol) en MeOH (6.38 ml) se calentó a 50 °C durante 3 días. La solución resultante se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se combinó con otro lote de 127 mg del intermedio 58 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{SiOH}$  irregular; 15-40  $\mu$ m; 24 g; gradiente: del 100 % de EtOAc al 85 % de EtOAc, 15 % de MeOH (+5 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ )). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (105 mg, polvo de color pardo) se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 165 mg del intermedio 58 y se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18 5  $\mu$ m 30\*150 mm; gradiente: del 65 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ac. al 0.5 %, 35 % de ACN al 25 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ac. al 0.5 %, 75 % de ACN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (158 mg) se purificó por SFC quiral (Lux cellulose 4; 5  $\mu$ m 250\*21.2 mm; fase móvil: 75 % de  $\text{CO}_2$ , 25 % de MeOH (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 59 mg (19 %, polvo de color amarillo) del compuesto 21 (P.F.: 184 °C (DSC)) y 54 mg (17 %, polvo de color amarillo) del compuesto 22 (P.F.: 183 °C (DSC)).

Ejemplo B11



Preparación del compuesto 177:

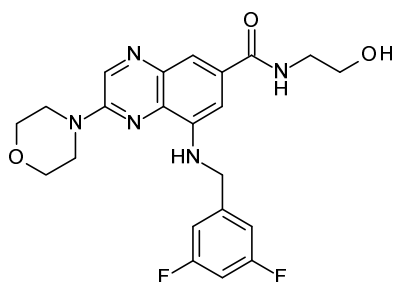
5 Se añadió TFA (0.8 ml; 10.27 mmol) a 10 °C a una solución del intermedio 150 (0.18 g; 0.34 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (130 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 10 g; fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (73 mg) se liofilizó con 20/80 de ACN/agua para dar 69 mg (45 %, polvo de color amarillo) del compuesto 177. P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 178:

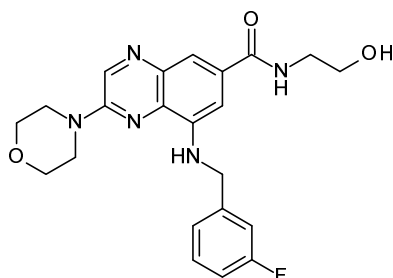
10 El compuesto 178 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 177, usando el intermedio 151 como materiales de partida (liofilizado: 122 mg, 61 %, polvo de color amarillo del compuesto 178; P.F.: 80 °C (goma, K).

Ejemplo B12



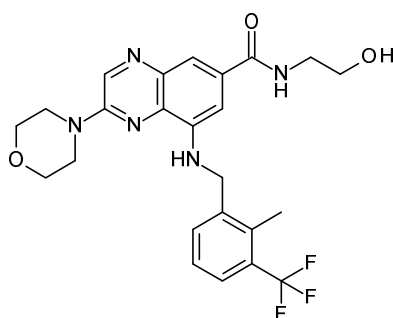
Preparación del compuesto 229:

15 Se añadió TBAF (0.69 ml; 0.69 mmol) a una mezcla del intermedio 163 (350 mg; 0.63 mmol) en THF (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15 µm; 25 g, fase móvil: 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó con éter diisopropílico/ACN (gotas) en sonicación. El precipitado se filtró y se secó para dar 195 mg (63 %) del compuesto 229.



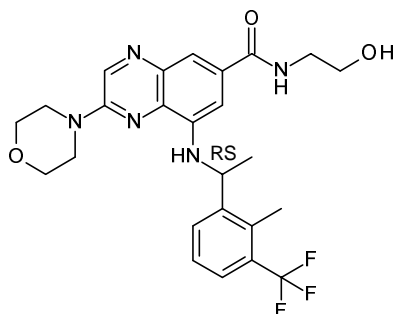
Preparación del compuesto 230:

El compuesto 230 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 229, usando el intermedio 165 como material de partida (186 mg, 79 %, P.F.: 218 °C (DSC)).



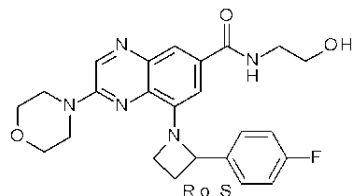
Preparación del compuesto 231:

- 5 El compuesto 231 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 229, usando el intermedio 164 como material de partida (102 mg, 42 %)



Preparación del compuesto 232:

El compuesto 232 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 229, usando el intermedio 166 como material de partida (197 mg, 82 %, P.F.: 181 °C (DSC)).

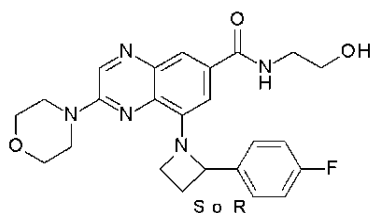


10 Preparación del compuesto 244:

Se añadió TBAF (0.37 ml, 1 M, 0.37 mmol) a una mezcla del intermedio 174 (200 mg, 0.34 mmol) en THF (4.9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo (420 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15 µm, 25g, fase móvil: gradiente del 98 % de DCM 2 % de MeOH 0.2 % de NH<sub>4</sub>OH al 90 % de DCM 10 % de MeOH 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron. El disolvente se evaporó y se cristalizó en DIPE/ACN para dar 78 mg (48 %) del compuesto 244

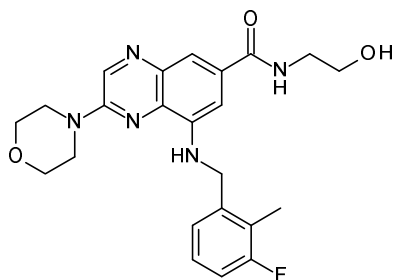
15





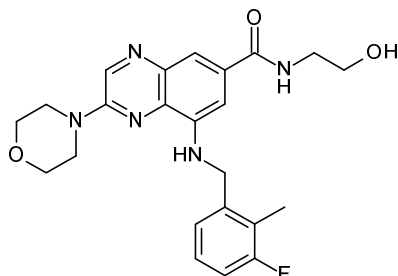
Preparación del compuesto 245:

El compuesto 245 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 244, usando el intermedio 175 como material de partida, (87 mg; 41 %) del compuesto 245.



Preparación de compuesto 276:

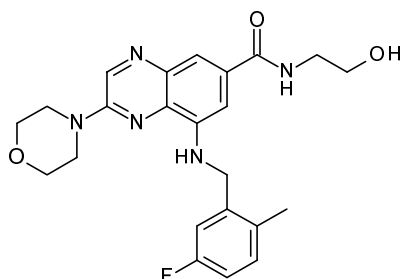
- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.6 ml, 1 M en THF, 0.6 mmol) a una mezcla del intermedio 180 (300 mg, 0.542 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 15 µm, 25g, fase móvil: 98 % de DCM 2 % de MeOH 0.2 % de NH<sub>4</sub>OH al 90 % de DCM 10 % de MeOH 1.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se concentraron y el residuo resultante se cristalizó en DIPE/ACN (gota) en sonicación. El precipitado se filtró para dar 155 mg (65 %) del compuesto 276 (P.F.: 194 °C (DSC)).



- 10 Preparación del compuesto 336:

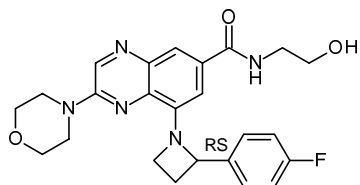
El compuesto 336 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 229, usando el intermedio 216 como material de partida (155 mg, 65 %). P.F.: 195 °C (DSC).

Preparación del compuesto 343:

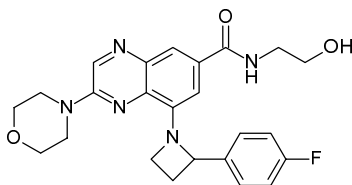


- 15 El compuesto 343 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 229, usando el intermedio 219 como material de partida (955 mg, 57 %).

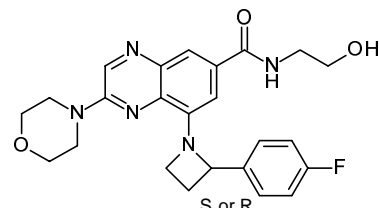
Preparación del compuesto 391, e compuesto 391a y el compuesto 391b



compuesto 391



compuesto 391a

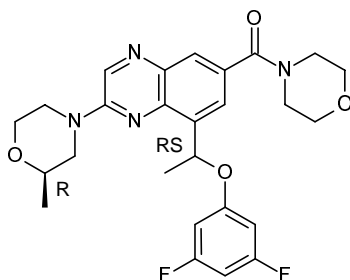


compuesto 391b

El compuesto 391 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 229 usando el intermedio 245 como material de partida (390 mg; 70 %).

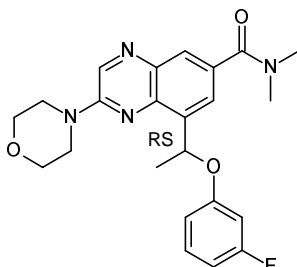
- 5 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK DIACEL OJ 250 x 20 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH-iPrOH (50-50) + 0.4 % de iPrNH<sub>2</sub>). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar, después de la liofilización, 26 mg (5 %) del compuesto 391a y 29 mg (5 %) del compuesto 391b.

Ejemplo B13



Preparación del compuesto 56:

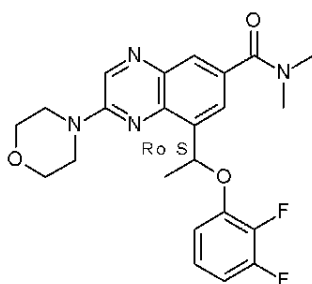
- 10 En un vial para microondas, se añadieron 3,5-difluorofenol (31 mg; 0.24 mmol) y PPh<sub>3</sub> (62 mg; 0.24 mmol) a una solución del intermedio 76 (61 mg; 0.16 mmol) en THF (1.6 ml). Después, se añadió azodicarboxilato di-terc-butilo (55 mg; 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. Después, se añadió sucesivamente más cantidad de 3,5-difluorofenol (31 mg; 0.24 mmol), PPh<sub>3</sub> (62 mg; 0.24 mmol) y azodicarboxilato di-terc-butilo (55 mg; 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 20 mg del intermedio 76.
- 15 La mezcla se evaporó al vacío y se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (400 mg, aceite de color amarillo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 μm; 10 g; gradiente: del 100 % de DCM al 96.5 % de DCM, 3.5 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (160 mg, sólido de color amarillo) se purificó por SFC quirral (CYANO 6 μm 150 x 21.2 mm; fase móvil: 92 % de CO<sub>2</sub>, 8 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se liofilizó con agua-ACN (80/20) para dar 32 mg (31 %, sólido mullido de color blanco) de 56. P.F.: 55 °C (DSC).
- 20



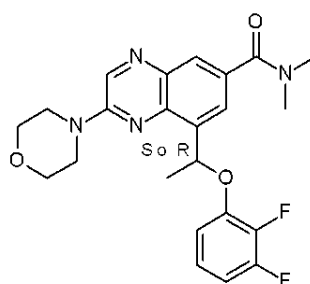
Preparación del compuesto 68:

El compuesto 68 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 56, usando el intermedio 17 y 3-fluorofenol como materiales de partida (liofilizado: 58 mg, 23 %, sólido mullido de color amarillo). P.F.: 49 °C (DSC).

- 25 Preparación del compuesto 73 y el compuesto 74



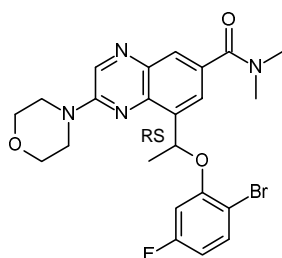
compuesto 73



compuesto 74

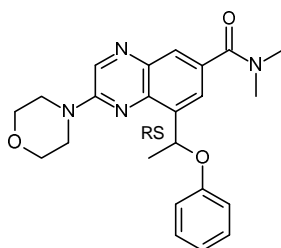
El compuesto 73 y el compuesto 74 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 56, usando el intermedio 17 y 2,3-difluorofenol como materiales de partida. Se obtuvieron 63 mg (24 %, sólido mullido de color amarillo) del compuesto 73 y 64 mg (24 %, sólido mullido de color pálido) del compuesto 74 después de la purificación por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH).

5



Preparación del compuesto 78:

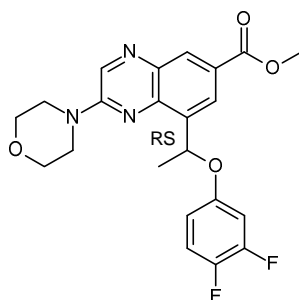
El compuesto 78 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 56, usando el intermedio 17 y 2-bromo-5-fluorofenol como materiales de partida (liofilizado: 24 mg, 3 %, sólido mullido de color amarillo). P.F.: 235 °C (DSC).



10 Preparación del compuesto 151:

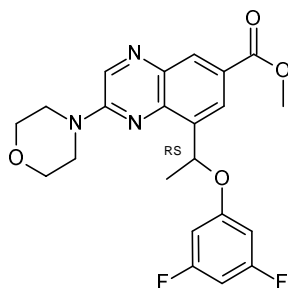
En un recipiente de vidrio sellado, se añadieron fenol (41 mg; 0.43 mmol) y cianometiltributilfosforano (0.15 ml; 0.58 mmol) a una solución del intermedio 17 (100 mg; 0.29 mmol) en tolueno (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío a sequedad. El residuo (350 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g; fase móvil: 40 % de heptano, 10 % de MeOH, 50 % de EtOAc, 0.5 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (120 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g; fase móvil: 45 % de heptano, 5 % de MeOH, 50 % de EtOAc, 0.5 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 17 mg (14 %) de compuesto 151. P.F.: 80 °C (goma, K).

15



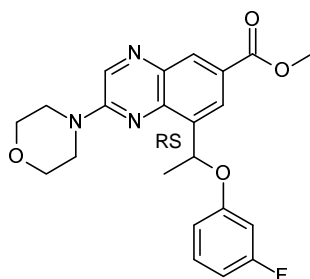
Preparación del compuesto 209:

El compuesto 209 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 151, usando el intermedio 15 y 3,4-difluorofenol como materiales de partida (cristalizado en éter dietílico: 1.4 g, 52 %). P.F.: 183 °C (DSC).



5 Preparación del compuesto 247:

Se añadieron 3,5-difluorofenol (480 mg; 3.69 mmol), azodicarboxilato di-terc-butilo (849 mg; 3.69 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (967 mg; 3.69 mmol) a una solución del intermedio 15 (1 g; 2.46 mmol) en THF (24 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Después, se añadió más cantidad de 3,5-difluorofenol (480 mg; 3.69 mmol), azodicarboxilato di-terc-butilo (849 mg; 3.69 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (967 mg; 3.69 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se trituró en  $\text{Et}_2\text{O}$ , se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante (2.5 g, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular 30  $\mu\text{m}$ ; 80 g; fase móvil: del 100 % de DCM al 70 % de DCM, 30 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 1.36 g (84 %, aceite de color amarillo) del compuesto 247.

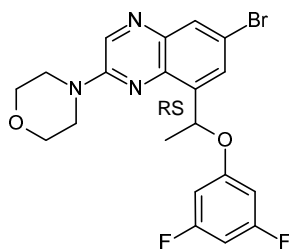


Preparación del compuesto 256:

15 El compuesto 256 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 247, usando el intermedio 15 y 3-fluorofenol como materiales de partida (1.44 g, 46 %, aceite de color amarillo).

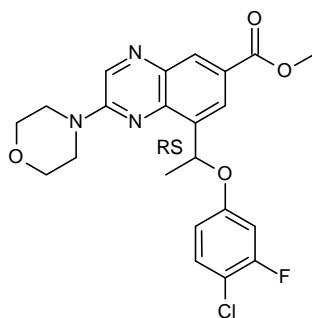
Vía alternativa:

El compuesto 256 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 277, usando el intermedio 15 y 3-fluorofenol como materiales de partida (1.57 g, 62 %, polvo de color amarillo).



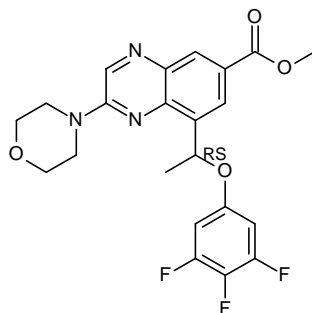
Preparación del compuesto 277:

- 5 Se añadieron sucesivamente 3,5-difluorofenol (228 mg; 1.76 mmol) y cianometiltributilfosforano (614  $\mu$ l; 2.34 mmol) a una solución del intermedio 56 (396 mg; 1.17 mmol) en tolueno (11.9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu$ m; 24 g; gradiente: del 90 % de heptano, 9 % de EtOAc, 1 % de MeOH al 60 % de heptano, 36 % de EtOAc, 4 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó 330 mg (63 %, polvo de color naranja pálido) del compuesto 277.



Preparación del compuesto 310:

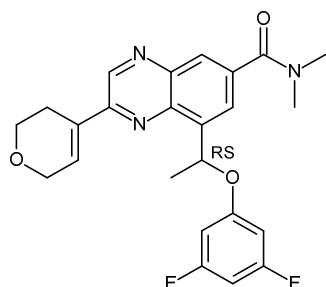
- 10 El compuesto 310 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 151 usando el intermedio 15 y 4-cloro-3-fluorofenol como materiales de partida (1.75 g, 100 %).



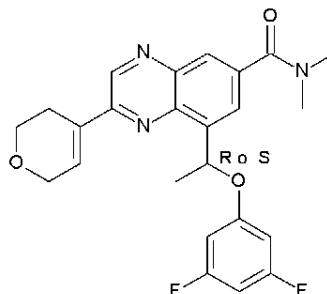
Preparación del compuesto 377

El compuesto 377 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 151, usando el intermedio 15 y 3,4,5-Trifluorofenol como material de partida (2.13 g, 62 %).

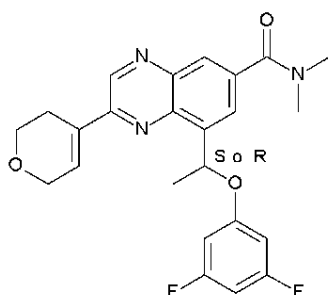
Preparación del compuesto 403, el compuesto 403a y el compuesto 403b



compuesto 403



compuesto 403a

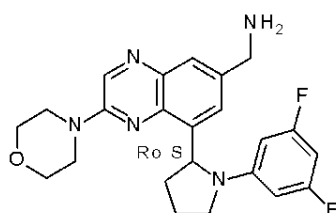


compuesto 403b

El compuesto 403 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 247, usando el intermedio 17 y 3,5-difluorofenol como materiales de partida (233 mg, 99 %).

La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH). La fracciones puras se mezclaron y el disolvente se evaporó para proporcionar respectivamente, después de la liofilización, 32 mg (15 %) del compuesto 403a (P.F.: 53 °C, DSC) y 31 mg (14 %) del compuesto 403b (P.F.: 54 °C, DSC).

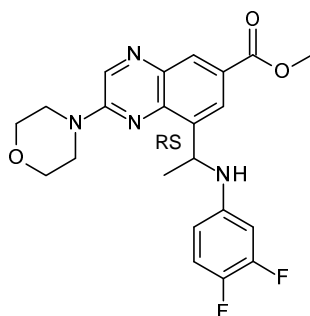
## Ejemplo B14



## Preparación del compuesto 96:

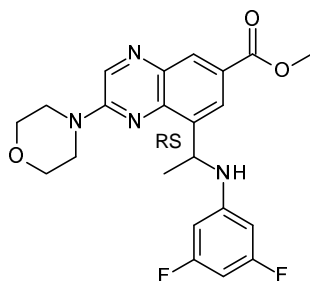
Se añadió hidrazina hidrato (132 mg; 1.35 mmol) a una solución del intermedio 104 (750 mg; 1.35 mmol) en MeOH (20 ml). La solución se calentó a reflujo (70 °C) durante 20 h. La solución se vertió en agua fría, y la capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (425 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu$ m; 24 g; fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo (97 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu$ m; 24 g; fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 45 mg (8 %) del compuesto 96. P.F.: 80 °C (goma, K).

## Ejemplo B15



Preparación del compuesto 233:

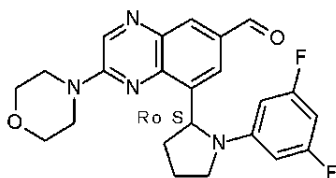
El compuesto 233 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 262, usando el intermedio 105 y 3,4-difluoroanilina como material de partida (7 g; 52 %) P.F.: 210 °C (K).



Preparación del compuesto 235:

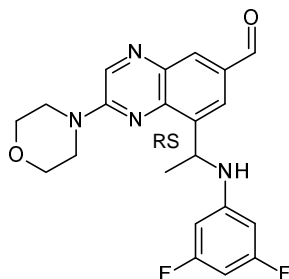
- 5 Se añadió 3,5-difluoroanilina (16.4 g; 0.13 mmol) a una solución del intermedio 105 (8.5 g; 0.025 mol) en DMF (200 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se agitó a 60 °C durante 48 horas en un tubo sellado. La solución se enfrió, se vertió en agua fría, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró. El residuo se recogió en Et<sub>2</sub>O y un precipitado se filtró y se secó para dar 7.2 g (66 %) del compuesto 235.

Ejemplo B16



10 Preparación del compuesto 250:

Se añadió en porciones MnO<sub>2</sub> (2.08 g; 24 mmol) a una solución del compuesto 10 (1.7 g; 3.99 mmol) en DCM (77 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se evaporó para dar 1.65 g (97 %) del compuesto 250. P.F.: 120 °C (K).

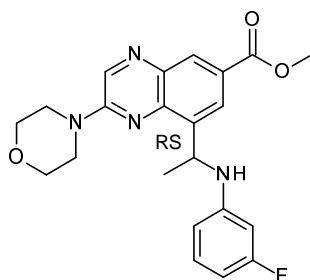


Preparación del compuesto 271:

- 15 Se añadió en porciones óxido de manganeso (782 mg; 8.99 mmol) a una solución del compuesto 84 (600 mg; 1.5 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y se evaporó

hasta sequedad. Después, el residuo se recogió con éter diisopropílico para dar 500 mg (83 %) del compuesto 271. En caso de que este compuesto se usara en una conversión en otro compuesto, se usó tal cual sin purificación adicional.

## Ejemplo B17



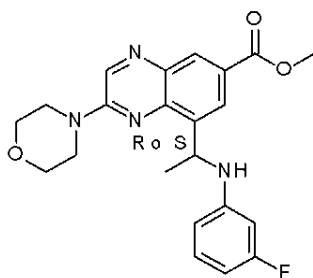
## Preparación del compuesto 262:

- 5 Se añadió ácido tioglicólico (234  $\mu$ l; 3.36 mmol) a una solución del intermedio 107 (1 g; 1.68 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (1 ml; 6.72 mmol) en ACN (16 ml). La solución se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadieron DCM y una solución acuosa al 10 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m; 30 g; gradiente: del 100 % de DCM al 95 % de DCM, 5 % de MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones del compuesto 262 respectivamente 242 mg (35 %, sólido de color amarillo) y 382 mg (55 %, sólido de color pardo pálido). Rendimiento global: 90 %

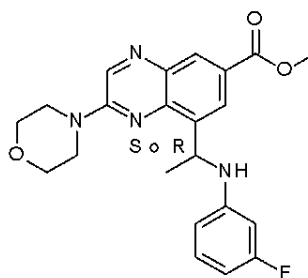
## Vía alternativa:

- 15 Se añadió 3-fluoroanilina (1.75 ml; 18.17 mmol) a una solución del intermedio 105 (1.05 g; 3.13 mmol) en DMF (12 ml) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La solución se agitó a 60  $^\circ\text{C}$  durante 48 h en un tubo cerrado herméticamente. La solución se enfrió a ta, después se vertió en agua fría y se basificó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Se añadió EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a sequedad. El residuo (3.4 g) se recogió con DCM, MeOH y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Un precipitado se filtró, se lavó con una mezcla de MeOH y  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secó para dar 0.66 g (51 %) del compuesto 262. P.F.: 222  $^\circ\text{C}$  (DSC).

## Preparación del compuesto 262a y el compuesto 262b



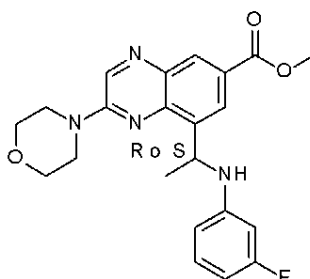
compuesto 262a



compuesto 262b

- 20 El compuesto 262a y 262b se obtuvieron después de la separación del compuesto 262 por SFC (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m 250\*30 mm, Fase móvil: 70 % de  $\text{CO}_2$ , 25 % de iPrOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Después de la concentración del disolvente, cada fracción se cristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$  produciendo, después de la filtración, 747 mg (37 %) del compuesto 262a (P.F.: 199.7  $^\circ\text{C}$  (DSC)) y 775 mg (39 %) del compuesto 262b, (P.F.: 199.5  $^\circ\text{C}$  (DSC)).

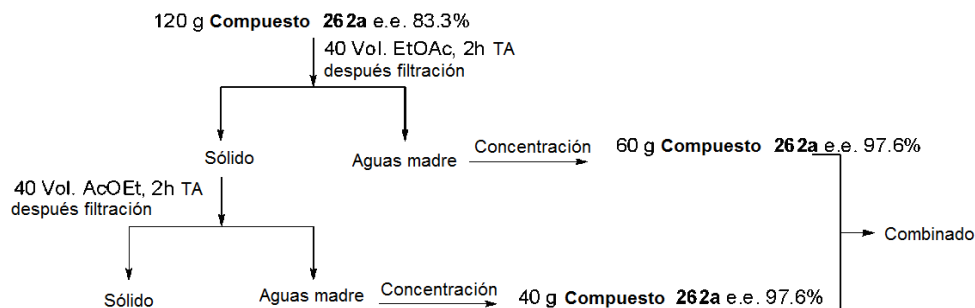




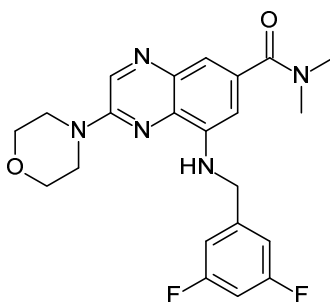
Preparación alternativa del compuesto 262a:

5 El intermedio 182 se disolvió en acetonitrilo (10 volúmenes) y se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4.0 equiv.) y ácido 2-mercaptoacético (2.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración a aproximadamente 2 volúmenes, se añadió agua (7 volúmenes). El compuesto 262a se aisló y se secó con un rendimiento del 92 % (e.e.: 83.3 %).

Para mejorar el e.e., el sólido obtenido como se ha descrito anteriormente se suspendió dos veces en EtOAc de acuerdo con el esquema a continuación:



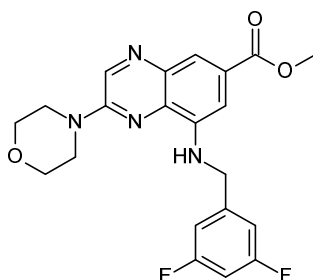
Ejemplo B18



10 Preparación del compuesto 278:

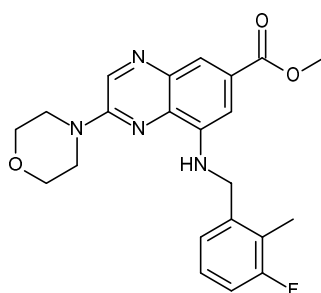
Una mezcla del intermedio 5 (200 mg; 0.55 mmol), 3,5-difluorobencilamina (117.5 mg; 0.82 mmol) y carbonato de cesio (535.2 mg; 1.64 mmol) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno. Después, se añadió el precatalizador de primera gen. BrettPhos (4.4 mg; 0.0055 mmol). El tubo se selló y la reacción se calentó a 100 °C durante 72 horas. Después, la reacción se enfrió a ta, se vertió sobre agua y se filtró a través de un lecho de celite®. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró.

15 El residuo (420 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 g, fase móvil: 97 % de DCM 3 % de MeOH 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron para proporcionar 225 mg de una fracción intermedia que se recogió con Et<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O dos veces y se secó para proporcionar 80 mg (34 %) del compuesto 278. P.F. 158 °C (K).



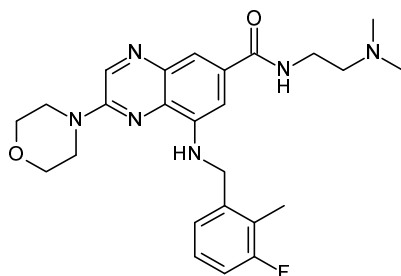
## Preparación del compuesto 288

El compuesto 288 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 163, usando el intermedio 3a como material de partida y 3,5-difluorobencilamina. (7.67 g; 66 %)



## Preparación del compuesto 305

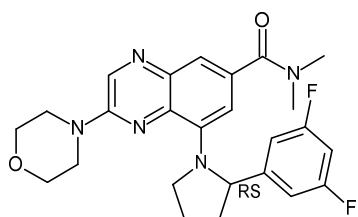
- 5 En un matraz schlenk redondo, una mezcla del intermedio 3a (10 g, 28.394 mmol), 3-Fluoro-2-metilbencilamina 4.428 ml, 34.073 mmol) y carbonato de cesio (18.503 g, 56.788 mmol) en alcohol *tert*-amílico (130 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se añadieron 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (0.662 g, 1.42 mmol) y precatalizador de primera gen. BrettPhos (1.134 g, 1.42 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con DIPE. Después, el sólido se filtró para dar (7.8 g, 67 %) del compuesto 305.
- 10



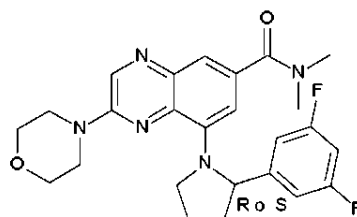
## Preparación del compuesto 383

El compuesto 383 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 305 usando el intermedio 237 y 3-fluoro-2-metilbencilamina como materiales de partida (204 mg, 43 %, P.F.: 172 °C (DSC)).

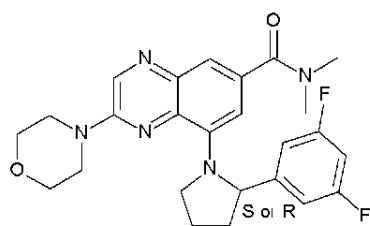
- 15 Preparación del compuesto 395, el compuesto 395a y el compuesto 395b



compuesto 395



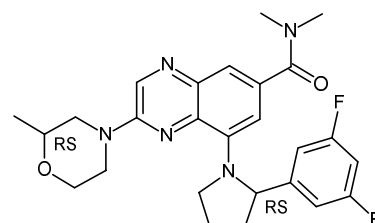
compuesto 395a



compuesto 395b

El compuesto 395 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1 usando el intermedio 5 y 2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina como materiales de partida (133 mg, 42 %, P.F.: 80 °C, goma (K)).

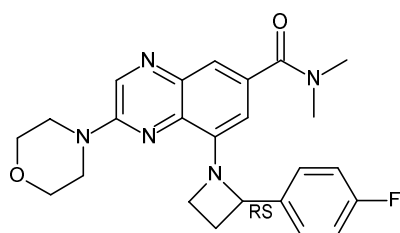
5 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de iPrOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se mezclaron y el disolvente se evaporó para proporcionar, después de la liofilización, respectivamente 47 mg (15 %) del compuesto 395a (P.F.: 90 °C, goma, K) y 45 mg (14 %) del compuesto 395b (P.F.: 102 °C, K).



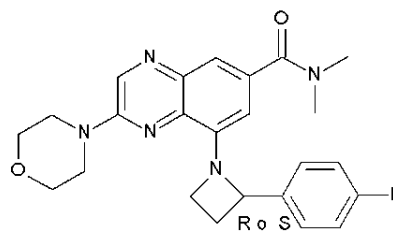
Preparación del compuesto 396 (mezcla de 4 diastereoisómeros inseparables)

El compuesto 396 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1 usando el intermedio 5 y 2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina como materiales de partida (89 mg, 50 %).

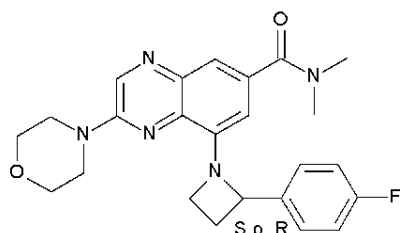
10 Preparación del compuesto 397, el compuesto 397a y el compuesto 397b



compuesto 397



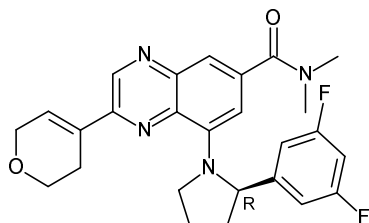
compuesto 397a



compuesto 397b

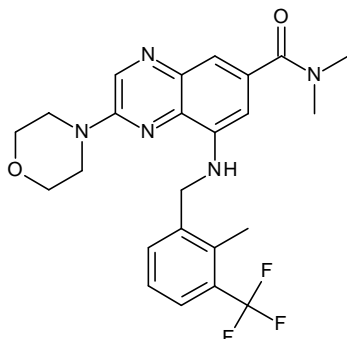
El compuesto 397 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1 usando el intermedio 5 y 2-(4-fluorofenil)azetidina como materiales de partida (450 mg, 75 %).

La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 73 % de CO<sub>2</sub>, 27 % de iPrOH). Las fracciones puras se mezclaron y el disolvente se evaporó para proporcionar, respectivamente, 60 mg del compuesto 397a (P.F.: 80 °C, goma, K) y 92 mg del compuesto 397b (P.F.: 80 °C, goma, K).



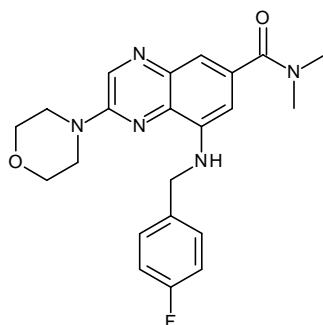
Preparación del compuesto 398

El compuesto 398 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 1 usando el intermedio 28a y (2R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina como materiales de partida (32 mg, 28 %).



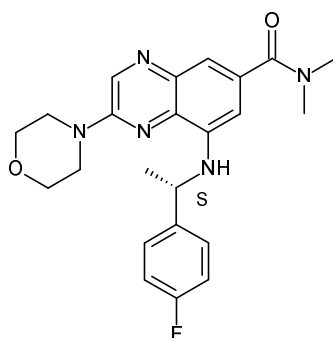
Preparación del compuesto 399

10 El compuesto 399 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 278 usando el intermedio 5 y 2-Metil-3-(trifluorometil)benilamina como materiales de partida (55 mg, 21 %, P.F.: 202 °C (K)).



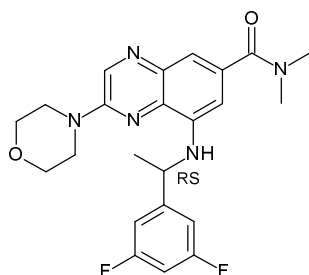
Preparación del compuesto 400

El compuesto 400 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 278 usando el intermedio 5 y 4-fluorobencilamina como materiales de partida (92 mg, 41 %, P.F.: 80 °C, goma (K)).



Preparación del compuesto 401

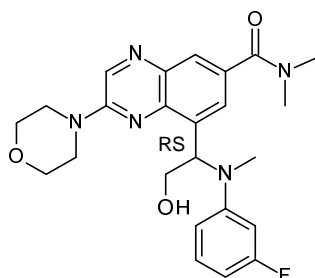
- 5 El compuesto 401 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 278 usando el intermedio 5 y (*S*)-4-Fluoro- $\alpha$ -metilbencilamina como materiales de partida (6 mg, 3 %, P.F.: 80 °C, goma (K)).



Preparación del compuesto 402

- 10 El compuesto 402 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 278 usando el intermedio 5 y (*RS*)-1-(3,5-Difluorofenil)etilamina como materiales de partida (25 mg, 5 %, P.F.: 80 °C, goma (K)).

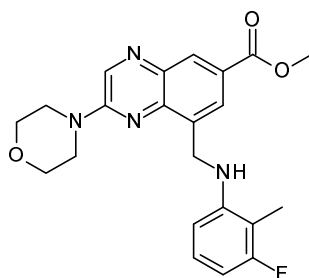
Ejemplo B19



## Preparación del compuesto 301

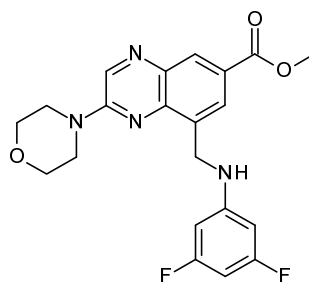
- 5 En un tubo cerrado herméticamente, se añadió 3-fluoro-1-metilánilina (60.4  $\mu$ l, 0.536 mmol) a una solución del intermedio 191 (177 mg, 0.536 mmol) y el dímero de glicolaldehído (32.2 mg, 0.268 mmol) en hexafluoroisopropanol (1.07 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 días. La solución resultante se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5  $\mu$ m, 30 x 150 mm, fase móvil: Gradiente del 85 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ac. al 0.2 % , 15 % de ACN al 45 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ac. al 0.2 % , 55 % de ACN) para dar el compuesto 301 (18.6 mg, 8 %, P.F.: 315  $^\circ\text{C}$ , DSC) en forma de un polvo de color amarillo.

## Ejemplo B20



## Preparación del compuesto 326

- 10 A una solución del intermedio 212 (949 mg, 2.32 mmol) en DCM (23 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (1.48 g, 6.97 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se añadieron DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 1.52 g del compuesto 326 en forma de un sólido de color amarillo usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

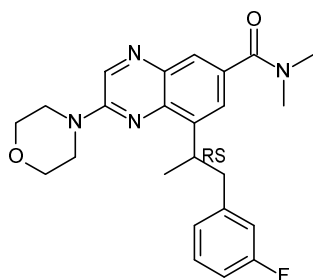


## Preparación del compuesto 330:

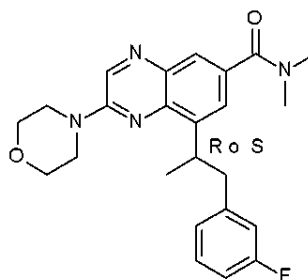
- 15 El compuesto 330 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 326 usando el intermedio 214 como material de partida (504 mg, usado sin purificación en la siguiente etapa).

## Ejemplo B21

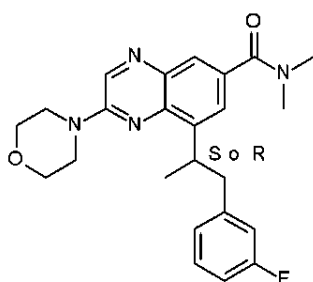
Preparación del compuesto 339, el compuesto 339a y el compuesto 339b



compuesto 397



compuesto 339a



compuesto 339b

5 Una solución de 3-fluorofenilacetona (110 mg, 0.723 mmol) y *N*-tosilhidrazina (135 mg, 0.723 mmol) en 1,4-dioxano (2.89 ml) se agitó a 80 °C durante 1.5 h. Se añadieron sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg, 1.08 mmol) y el intermedio 191 (386 mg, 1.08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 días. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

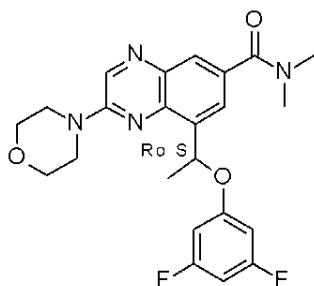
10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 24 g, gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 80 %, MeOH al 20 %) para dar una fracción impura del compuesto **339** en forma de una espuma de color naranja. Este residuo se purificó por fase inversa (Fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 μm, 30 x 150 mm, fase móvil: Gradiente del 65 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ac. al 0.2 % , 35 % de ACN al 25 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ac. al 0.2 % , 75 % de ACN) para dar 105 mg (34 %) del compuesto **339** en forma de un polvo de color amarillo. M: 117 °C (DSC).

15 El compuesto **339** se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 μm 250 x 20 mm, Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH) para dar 2 fracciones que se trituraron en una mezcla de pentano/Et<sub>2</sub>O (5:1, 6 ml). Los precipitados se filtraron sobre una frita de vidrio para dar 16.1 mg (5 %) del compuesto **339a** en forma de un polvo de color amarillo claro (P.F.: 131 °C (DSC) y 16.7 mg, (5 %) del compuesto **339b** en forma de un polvo de color amarillo claro (P.F.: 128 °C(DSC).

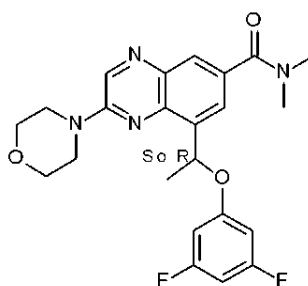
### C. Conversión de los compuestos finales

#### Conversión C1

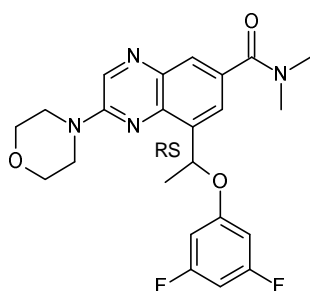
Preparación del compuesto 5, el compuesto 6 y el compuesto 53



compuesto 5

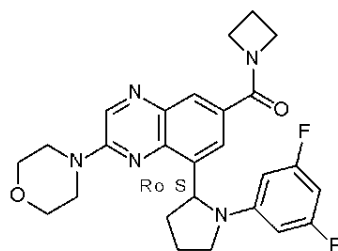


compuesto 6



compuesto 53

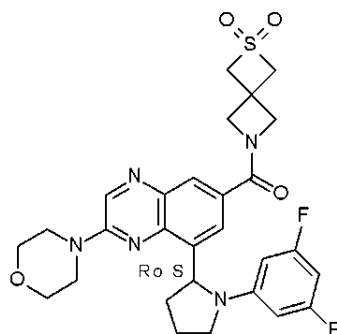
Se añadieron DIPEA (0.42 ml; 2.41 mmol) y HBTU (365 mg; 0.963 mmol) a una solución del compuesto 248 (400 mg; 0.96 mmol) en DMF seca (9.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió dimetilamina (2 M en THF) (0.72 ml; 1.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío, y el residuo se recogió con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera (2x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (520 mg, espuma de color beige) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 μm; 25 g; fase móvil: del 100 % de DCM al 40 % de DCM, 60 % de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 393 mg (92 %) de compuesto 53. El residuo (393 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H; 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se liofilizaron con agua-ACN para dar 186 mg (44 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 5 y 182 mg (43 %, sólido mullido de color amarillo pálido) del compuesto 6.



Preparación del compuesto 33:

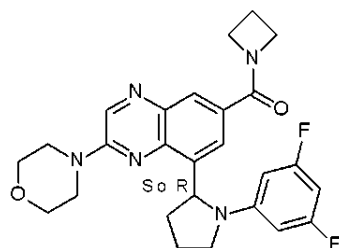
El compuesto 33 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y clorhidrato de azetidina como materiales de partida (83 mg, 38 %). P.F.: 280 °C (DSC).





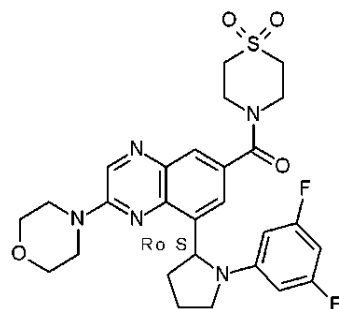
Preparación del compuesto 34:

El compuesto 34 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano,2,2-dióxido,2,2,2-trifluoroacetato como materiales de partida (68 mg, 48 %). P.F.: 160 °C (K).



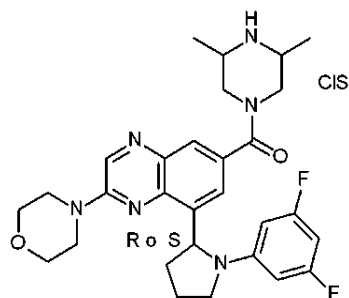
5 Preparación del compuesto 37:

El compuesto 37 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 253 y clorhidrato de azetidina como materiales de partida (61 mg, 43 %). P.F.: 276 °C (DSC).



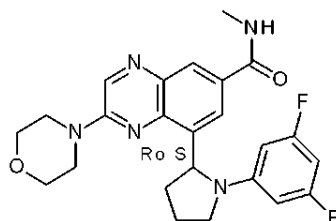
Preparación del compuesto 38:

10 El compuesto 38 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y 1,1-dióxido de tiomorfolina como materiales de partida (67 mg, 48 %). P.F.: 146 °C (K).



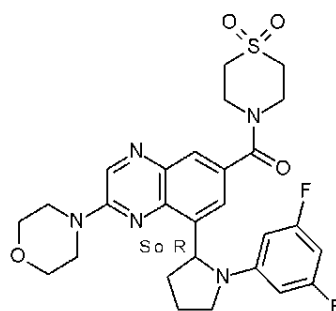
Preparación del compuesto 39:

- 5 En una atmósfera de N<sub>2</sub>, a ta, se añadió 2,6-dimetilpiperazina (44 mg; 0.38 mmol) a una solución del compuesto 251 (110 mg; 0.25 mmol), HBTU (142 mg; 0.38 mmol), y DIPEA (0.13 ml; 0.75 mmol) en DMF (3 ml). La solución se agitó a ta durante 64 horas. La solución se vertió en agua fría. El producto se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (180 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial esférica 5 µm 150 x 30.0 mm, Fase móvil: Gradiente del 98 % de DCM, 2 % de MeOH (+10 % de NH<sub>4</sub>OH) al 88 % de DCM, 12 % de MeOH (+10 % de NH<sub>4</sub>OH)). Las fracciones se recogieron y se evaporaron hasta sequedad y se liofilizaron con CH<sub>3</sub>CN/agua para proporcionar 81 mg (60 %) del compuesto 39. P.F.: 80 °C (goma, K).



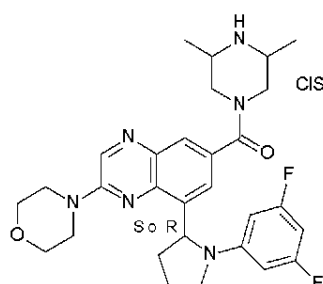
Preparación del compuesto 40:

- 10 El compuesto 40 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y metilamina (2 M en THF) como materiales de partida (liofilizado: 51 mg, 35 %, polvo de color amarillo). P.F.: 80 °C (goma, K).



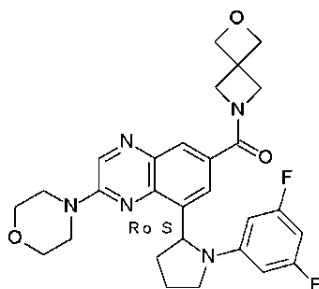
Preparación del compuesto 43:

- 15 El compuesto 43 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 253 y 1,1-dióxido de tiomorfolina como materiales de partida (liofilizado: 46 mg, 45 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



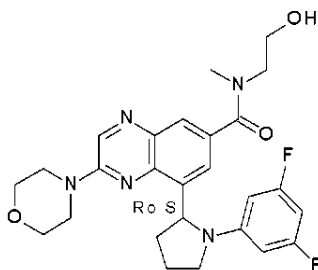
Preparación del compuesto 46:

- El compuesto 46 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 253 y 2,6-dimetilpiperazina como materiales de partida (liofilizado: 30 mg, 31 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



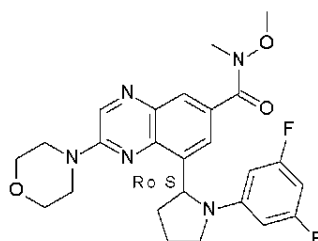
Preparación del compuesto 47:

El compuesto 47 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y 2-oxa-6aza-espiro(3,3)heptano como materiales de partida (liofilizado: 32 mg, 25 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



5 Preparación del compuesto 50:

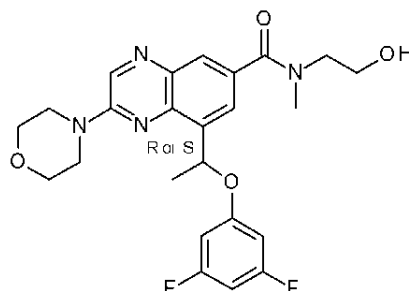
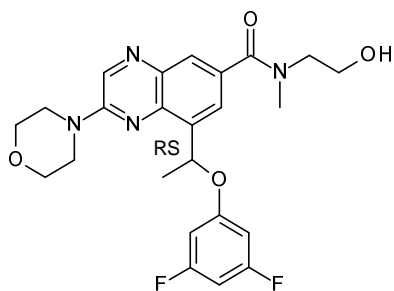
El compuesto 50 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y 2-(metilamino)etanol como materiales de partida (liofilizado: 35 mg, 28 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



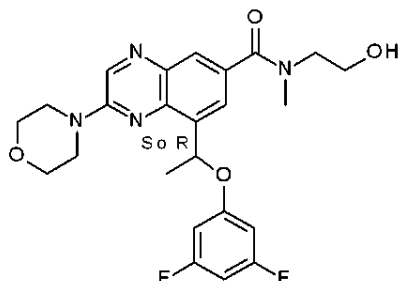
Preparación del compuesto 51:

10 El compuesto 51 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina como materiales de partida (liofilizado: 14 mg, 32 %, polvo de color amarillo). P.F.: 80 °C (goma, K).

Preparación del compuesto 59, el compuesto 60 y el compuesto 61



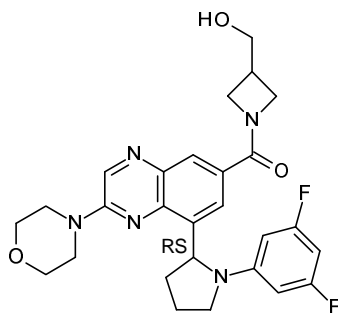
compuesto 59



compuesto 60

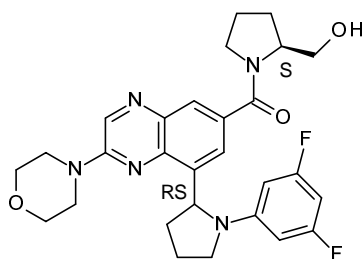
compuesto 61

5 El compuesto 59, el compuesto 60 y el compuesto 61 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 248 y 2-(metilamino)etanol como material de partida (388 mg, 85 %, sólido de color amarillo pálido del compuesto 59. La separación de los enantiómeros por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de iPrOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)) de 355 mg del compuesto racémico 59 dio respectivamente 145 mg (32 %, sólido mullido de color amarillo) del compuesto 60 y 125 mg (27 %, sólido mullido de color pálido) del compuesto 61.



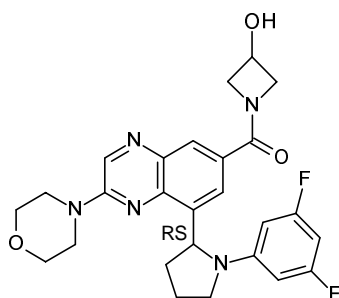
Preparación del compuesto 63:

10 El compuesto 63 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 62 y (azetidín-3-il)metanol como materiales de partida (liofilizado: 29 mg, 25 %). P.F.: 100 °C (goma, K).



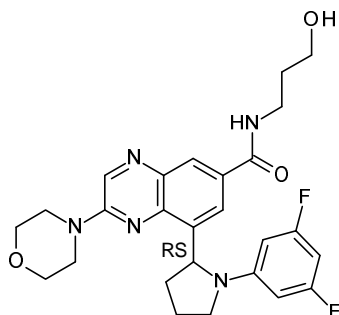
Preparación del compuesto 64:

El compuesto 64 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 62 y (S)-(+)-2-pirrolidinametanol como materiales de partida (liofilizado: 51 mg, 43 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



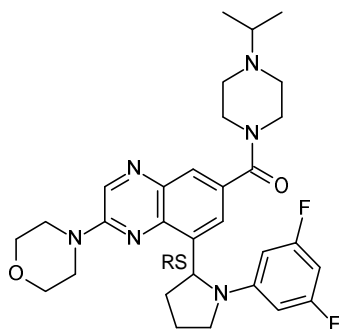
Preparación del compuesto 65:

El compuesto 65 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 62 y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina como materiales de partida (liofilizado: 51 mg, 45 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



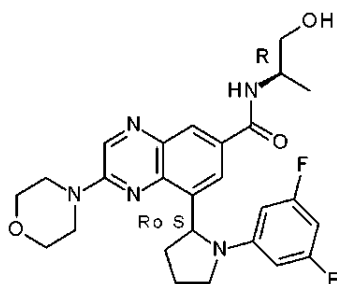
5 Preparación del compuesto 66:

El compuesto 66 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 62 y 3-amino-1-propanol como materiales de partida (liofilizado: 46 mg, 41 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



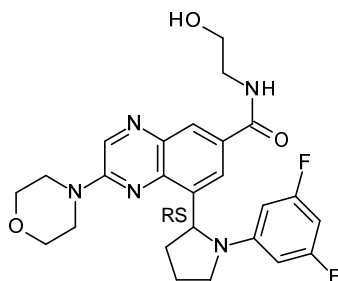
Preparación del compuesto 69:

10 El compuesto 69 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 62 y 1-isopropilpiperazina como materiales de partida (liofilizado: 44 mg, 35 %, polvo de color blanco). P.F.: 80 °C (goma, K).



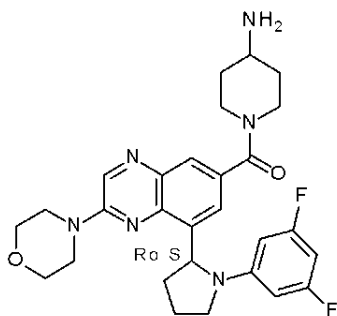
Preparación del compuesto 70:

El compuesto 70 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y (2R)-aminopropan-1-ol como materiales de partida (liofilizado: 77 mg, 57 %, polvo de color blanco). P.F.: 80 °C (goma, K).



5 Preparación del compuesto 71:

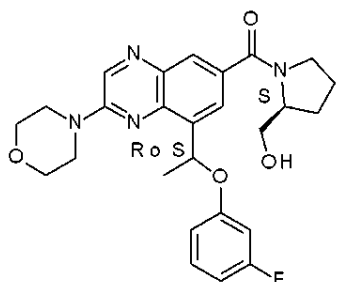
El compuesto 71 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 62 y etanolamina como materiales de partida (liofilizado: 79 mg, 36 %, polvo de color amarillo). P.F.: 80 °C (goma, K).



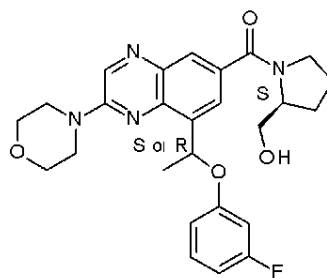
Preparación del compuesto 75:

10 El compuesto 75 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y 4-aminopiperidina como material de partida (liofilizado: 14 mg, 12 %). P.F.: 80 °C (goma, K).

Preparación del compuesto 86 y el compuesto 87



compuesto 86

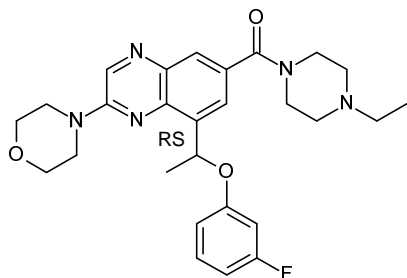


compuesto 87

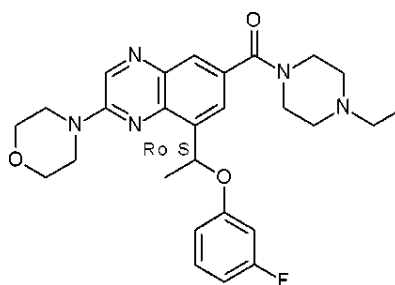
El compuesto 86 y el compuesto 87 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 257a y (S)-(+)-2-(pirrolidinmetanol) como material de partida. El residuo (680 mg, aceite de color naranja) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular; 30  $\mu$ m; 40 g; gradiente: del 99.5 % de DCM, 0.5 % de MeOH to al 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente.

5 El residuo (340 mg, espuma de color amarillo pálido) se purificó por SFC aquiral (CHIRALPAK AD-H; 5  $\mu$ m; 250 x 20 mm; fase móvil: 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se solubilizaron en DCM, se evaporaron y se secaron al vacío (50 °C, 24 h) para dar 115 mg (25 %, espuma de color amarillo pálido) del compuesto 86 (P.F.: 76 °C, DSC) y 125 mg (28 %, espuma de color amarillo pálido) del compuesto 87 (P.F.: 74 °C, DSC)

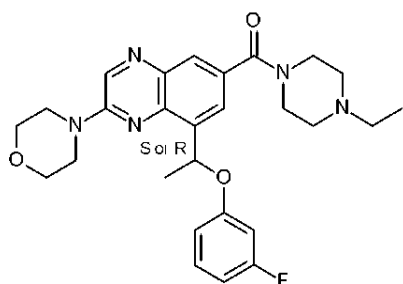
10 Preparación del compuesto 90, el compuesto 91 y el compuesto 92



compuesto 90



compuesto 91



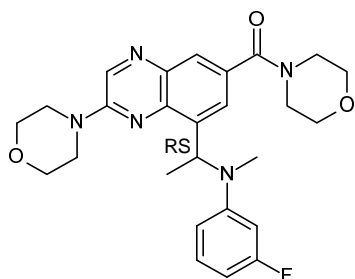
compuesto 92

El compuesto 90, el compuesto 91 y el compuesto 92 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 257a y 1-etilpiperazina como material de partida. El residuo (420 mg, aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu$ m; 12 g; gradiente: del 98 % de DCM, 2 % de MeOH al 94 % de DCM, 6 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones del compuesto 90 respectivamente:

15

- Fracción A: 72 mg del compuesto 90. 30 mg de esta fracción se solubilizaron en MeCN y se lavaron con pentano. La capa de MeCN se evaporó al vacío y el sólido se trituró en Et<sub>2</sub>O para dar, después de la filtración, 21 mg del compuesto 90 (6 %, espuma de color blanquecino).

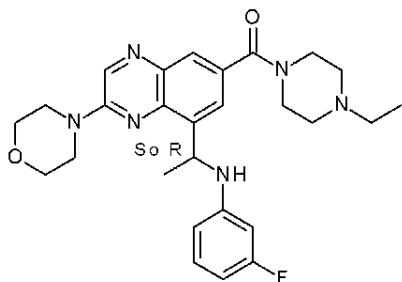
- 5 - Fracción B: 270 mg del compuesto 90 que se combinaron con los 42 mg residuales de la fracción A. El residuo resultante (312 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se coevaporaron por separado en DCM (2x) y se secaron a presión reducida (16 h, 50 °C) para dar respectivamente 92 mg (27 %, espuma de color amarillo pálido) del compuesto 91 y 101 mg (30 %, espuma de color amarillo pálido) del compuesto 92.



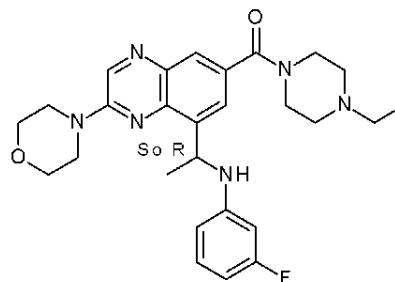
Preparación del compuesto 105:

El compuesto 105 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 98 y morfolina como materiales de partida (96 mg, 52 %). P.F.: 161 °C (DSC).

- 10 Preparación del compuesto 113 y el compuesto 114



compuesto 113

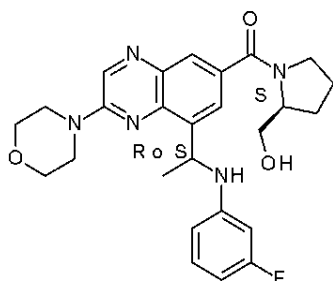


compuesto 114

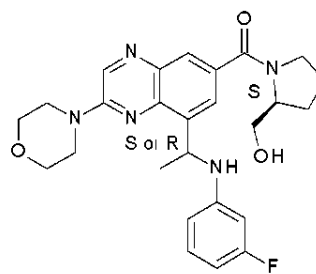
El compuesto 113 y el compuesto 114 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el intermedio 117 y 1-etilpiperazina como material de partida (74 mg, 40 %, sólido de color amarillo pálido del compuesto 113; P.F.: 307 °C (DSC) y 74 mg, 40 %, sólido de color amarillo pálido del compuesto 114; P.F.: 303 °C (DSC) se obtuvieron después de la purificación SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5  $\mu$ m 250\*20 mm, Fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de MeOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).

15

Preparación del compuesto 115 y el compuesto 116



compuesto 115



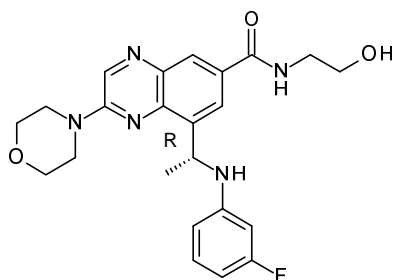
compuesto 116

El compuesto 115 y el compuesto 116 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 263 y L-prolinol como materiales de partida (67 mg, 33 %, sólido de color amarillo pálido del compuesto 115; P.F.: 327 °C (DSC) y 77 mg, 37 %, sólido de color amarillo pálido del compuesto 116;

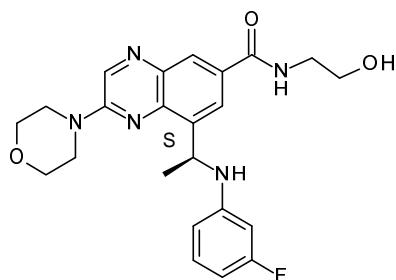


P.F.: 332 °C (DSC) se obtuvieron después de la purificación SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).

Preparación del compuesto 117 y el compuesto 118



compuesto 117

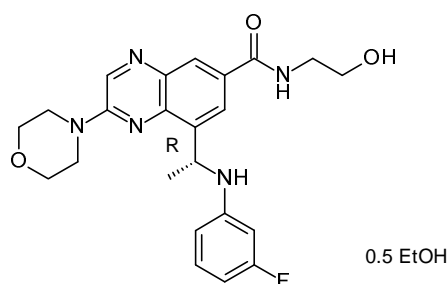


compuesto 118

5 A una solución del compuesto 263 (120.0 mg; 303 µmol), HBTU (230 mg; 0.605 mmol), y DIPEA (313 µl; 1.82 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 2-aminoetanol (36.3 µl; 0.605 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 µm, 24 g, inyección líquida (DCM), gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 90 %, iPrOH/NH<sub>3</sub> ac. (95:5) al 10 %) para dar 144 mg (espuma de color amarillo) del compuesto racémico. La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm; Fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 63 mg (41 %, sólido de color amarillo pálido) del compuesto 117 y 67 mg (43 %) del compuesto 118 (P.F.: 237 °C, DSC).

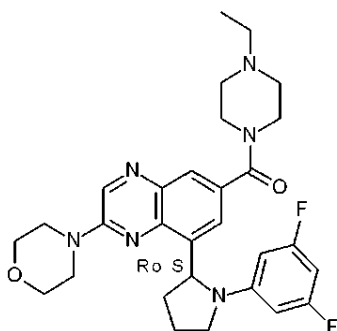
Preparación alternativa del compuesto 117:

15 A una solución del compuesto 274 (94 mg, 0.237 mmol), HBTU (0.179 g, 0.474 mmol), y DIPEA (0.245 ml, 1.423 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 2-aminoetanol (0.028 ml, 0.474 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se agitó a ta durante 15 h. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría, el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo de 120 mg se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 µm 24 g; gradiente del 98 % de DCM, 2 % de MeOH al 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 32 g (31 %) del compuesto 117 (ee = 91.8 %)



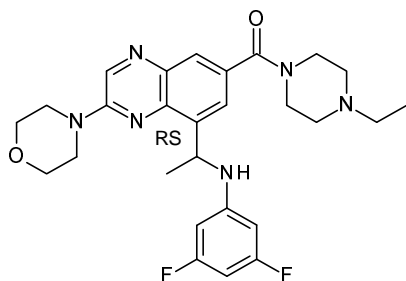
Preparación del compuesto 117:

25 El compuesto 274 se acopló con etanolamina (2.0 equiv.) en DMF (3 volúmenes) usando DIPEA (6.0 equiv.) y HBTU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio) (2.0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de la reacción completa, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5 % y se concentró para dar un residuo. Después, el sólido se suspendió en THF (10 volúmenes) para mejorar la pureza y el e.e. El procedimiento se ejecutó respectivamente en una escala de 20 y 95 g del compuesto 274 y dio el compuesto 117 con un rendimiento promedio del 77 % (e.e: 99.4 %). Después, los lotes se combinaron y para eliminar el THF, el sólido resultante se disolvió en etanol. El disolvente se evaporó para dar un residuo dos veces, y el sólido resultante se secó entonces a 50 °C a presión reducida durante una noche para obtener 90 g del compuesto 174a en forma de un solvato de hemi-etanolato (e.e: 99.4 %).



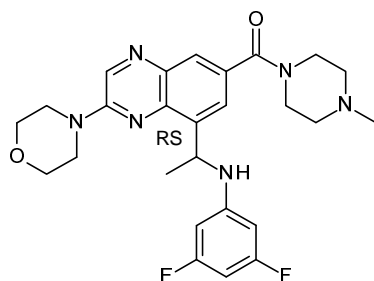
Preparación del compuesto 142:

El compuesto 142 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 251 y 1-etilpiperazina como materiales de partida (107 mg, 80 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



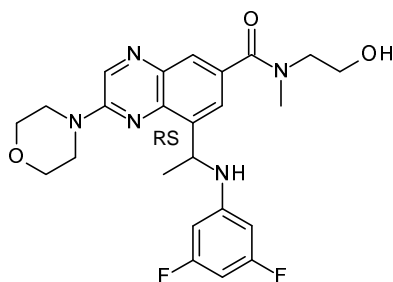
Preparación del compuesto 143:

- 5 El compuesto 143 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 1-etilpiperazina como materiales de partida (136 mg, 74 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



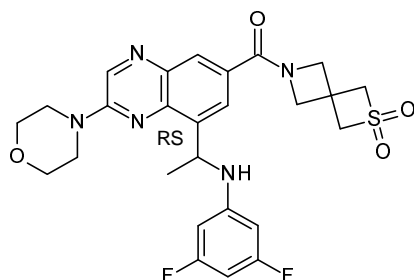
Preparación del compuesto 144:

El compuesto 144 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 1-metilpiperazina como materiales de partida (156 mg, 87 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



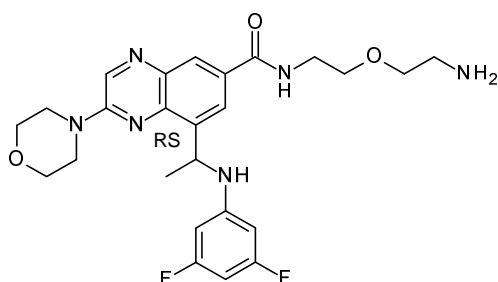
- 10 Preparación del compuesto 145:

El compuesto 145 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 2-(metilamino)etanol como materiales de partida (134 mg, 79 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



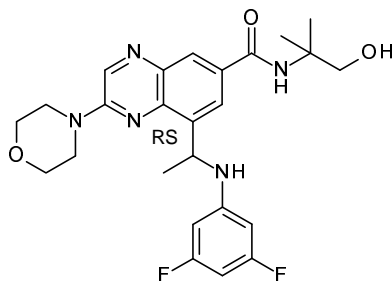
Preparación del compuesto 148:

El compuesto 148 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 2,2 dióxido de 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptano como materiales de partida (124 mg, 47 %).



Preparación del compuesto 149:

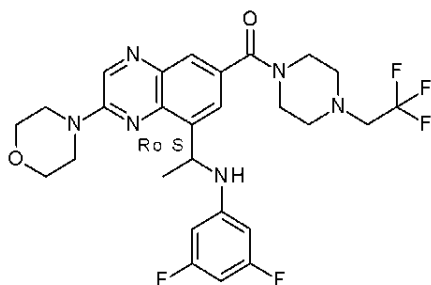
- 5 El compuesto 149 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 2,2'-oxibis(etilamina) como materiales de partida (48 mg, 26 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



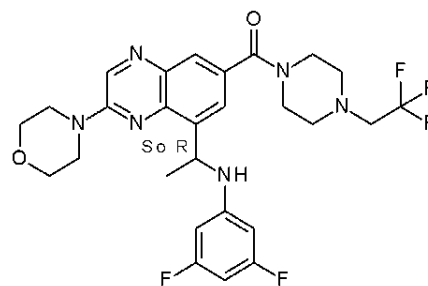
Preparación del compuesto 169:

El compuesto 169 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 2-amino-2-metil-1-propanol como materiales de partida (89 mg, 25 %). P.F.: 217 °C (DSC).

- 10 Preparación del compuesto 171 y el compuesto 172



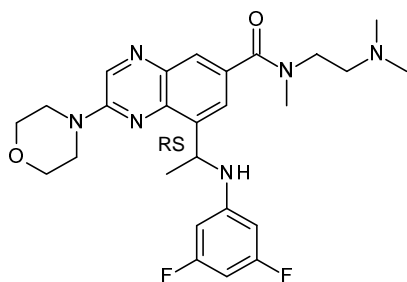
compuesto 171



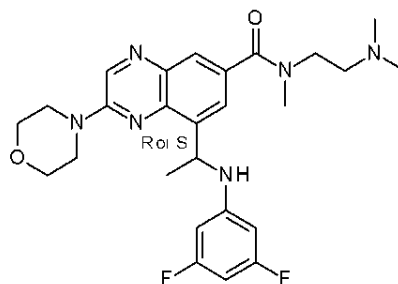
compuesto 172

El compuesto 171 y el compuesto 172 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina como materiales de partida (104 mg, 38 %, compuesto 171 (P.F.: 125 °C (goma, K)) y 100 mg, 37 %, compuesto 172 (P.F.: 130 °C (goma, K) se obtuvieron después de la purificación por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 85 % de CO<sub>2</sub>, 15 % de MeOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).

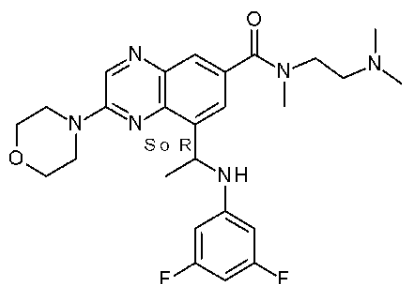
Preparación del compuesto 180, el compuesto 181 y el compuesto 182



compuesto 180



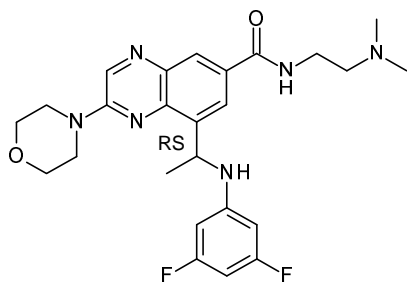
compuesto 181



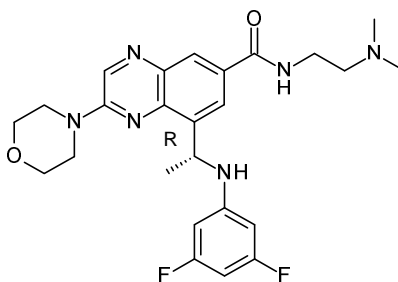
compuesto 182

Se añadió N,N,N'-trimetiletilendiamina (185 µl; 1.45 mmol) a una solución del compuesto 83a (300 mg; 0.72 mmol), HBTU (549 mg; 1.45 mmol) y DIPEA (0.75 ml; 4.34 mmol) en Me-THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (520 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g; fase móvil: del 100 % de DCM al 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.3 % de NH<sub>4</sub>OH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 295 mg (82 %) de compuesto 180. P.F.: 148 °C (K). El compuesto 180 se purificó por SFC quiral (AS-H 5 µm 250\*20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se cristalizaron en éter dietílico, se filtraron y se secaron al vacío para dar 38 mg (11 %) del compuesto 181 (P.F.: 134 °C, DSC) y 60 mg (16 %) del compuesto 182 (P.F.: 134 °C, DSC).

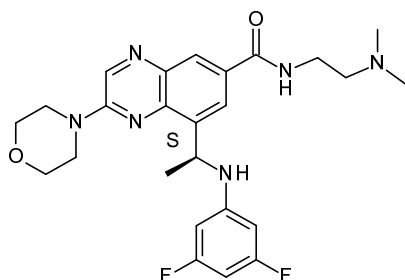
Preparación del compuesto 183, el compuesto 184 y el compuesto 185



compuesto 183



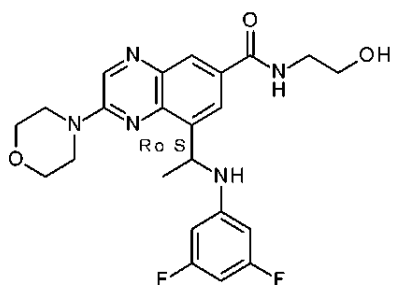
compuesto 184



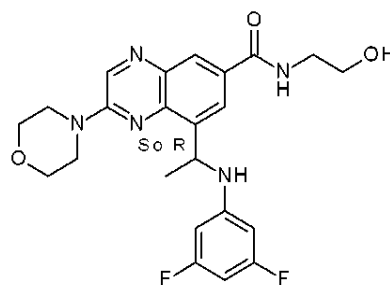
compuesto 185

A una solución del compuesto 83a (300 mg; 0.72 mmol), HBTU (550 mg; 1.45 mmol) y DIPEA (0.75 ml; 4.34 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió N,N-dimetiletilendiamina (0.16 ml; 1.45 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (x2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: 40 g, Fase móvil: del 100 % de DCM al 97 % de DCM 3 % de MeOH 0.3 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 290 mg (83 %) del compuesto 183. La separación de los enantiómeros se realizó a través de SFC quirál (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 85 % de CO<sub>2</sub>, 15 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. Cada fracción se cristalizó en Et<sub>2</sub>O para dar 70 mg (20 %) del compuesto 184 (P.F.: 157 °C (DSC)), y 58 mg (20 %) del compuesto 185 (P.F.: 152 °C (DSC)).

## 10 Preparación del compuesto 188 y el compuesto 189



compuesto 188

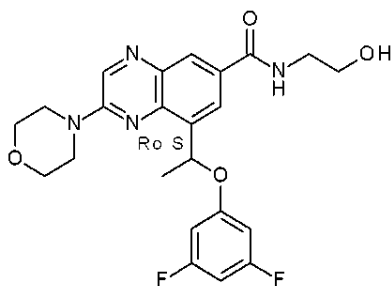


compuesto 189

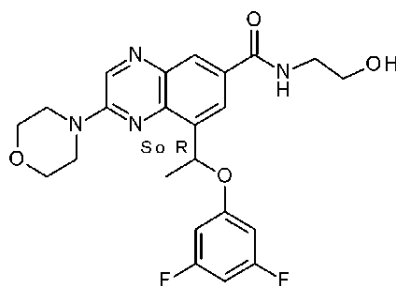
El compuesto 188 y el compuesto 189 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 2-aminoetanol como materiales de partida (82 mg, 25 %, compuesto 188 (P.F.: 80 °C (goma, K)) y 94 mg, 87 %, compuesto 189 (P.F.: 80 °C (goma, K) se obtuvieron después de la purificación por SFC quirál (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de EtOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).

## 15

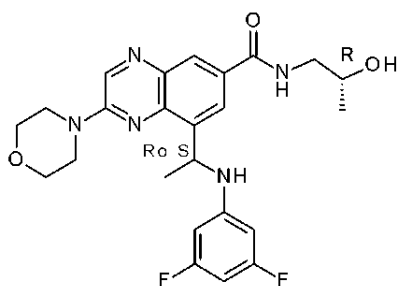
Preparación del compuesto 198, el compuesto 199 y el compuesto 200



compuesto 198



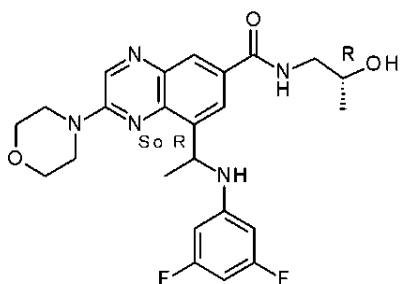
compuesto 199



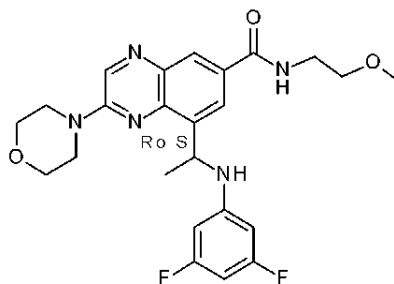
compuesto 200

5 Los compuestos 198, 199 y 200 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 39 y 2-aminoetanol como materiales de partida. Se obtuvieron 130 mg (24 %) del compuesto 198 después de la cristalización en una mezcla de Et<sub>2</sub>O/DCM. P.F.: 171 °C (DSC). El compuesto 198 se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Cada residuo se cristalizó en DCM/éter dietílico. Cada precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 68 mg (12 %) del compuesto 199 (P.F.: 140 °C, K) y 57 mg (10 %) del compuesto 200 (P.F.: 115 °C, goma, K).

Preparación del compuesto 201 y el compuesto 202



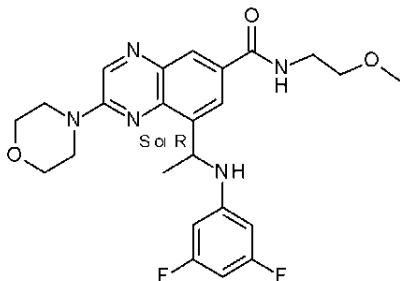
compuesto 201



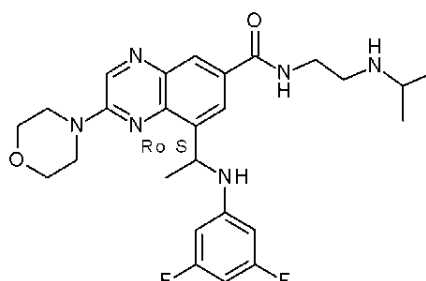
compuesto 202

10 El compuesto 201 y el compuesto 202 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y (2R)-(-)-1-aminopropan-2-ol como materiales de partida. 253 mg (22 %) del compuesto 201 (P.F.: 70 °C, DSC) y se obtuvieron 276 mg (24 %) del compuesto 202 después de la purificación por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm, Fase móvil: 83 % de CO<sub>2</sub>, 17 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)).

Preparación del compuesto 203 y el compuesto 204



compuesto 203

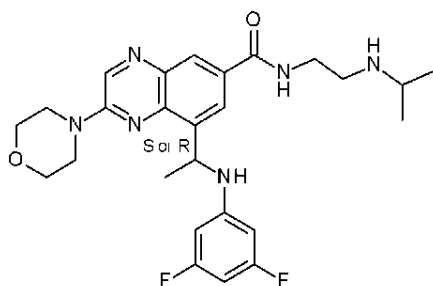


compuesto 204

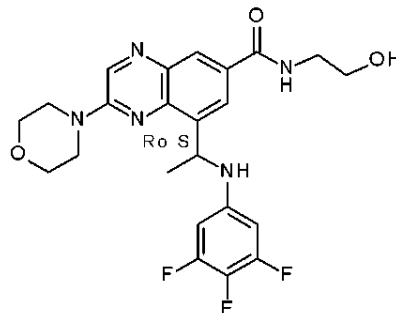
15 El compuesto 203 y el compuesto 204 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 2-metoxietilamina como material de partida (después de la

purificación para separar los enantiómeros de 280 mg del compuesto racémico y la cristalización en éter dietílico; 28 mg (8 %) del compuesto 203 (P.F.: 118 °C, DSC) y 76 mg (22 %) del compuesto 204 (P.F.: 80 °C, goma, K).

Preparación del compuesto 211 y el compuesto 212



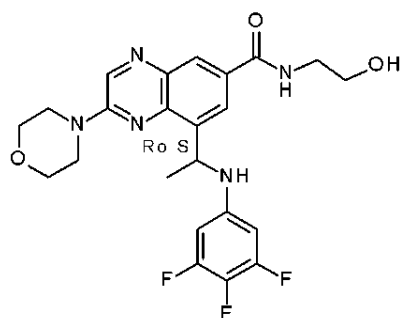
compuesto 211



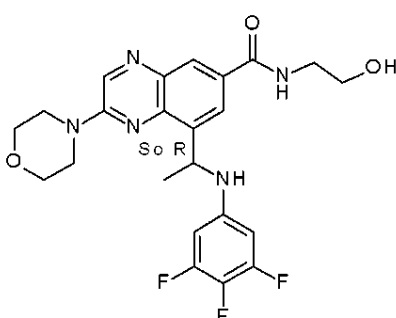
compuesto 212

- 5 Una solución del compuesto 83a (1 g; 2.41 mmol), HBTU (1.37 g; 3.62 mmol) y DIPEA (1.25 ml; 7.24 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió *N*-isopropiletilendiamina (0.46 ml; 3.62 mmol) y la solución se agitó a ta durante 15 h. El producto se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (x 2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK, Fase móvil: 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 95 % de DCM, 0.5 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron para proporcionar 720 mg del racemato.
- 10 Este racemato se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm, Fase móvil: 90 % de CO<sub>2</sub>, 10 % de MeOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones que contenían los productos se mezclaron y se concentraron para proporcionar 320 mg de la fracción A y 315 mg de la fracción B.
- La fracción A se cristalizó en una mezcla de DCM/Et<sub>2</sub>O. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 280 mg (23 %) del compuesto 211 (P.F.: 206 °C (DSC)).
- 15 La fracción B se cristalizó en una mezcla de DCM/Et<sub>2</sub>O. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 250 mg (21 %) del compuesto 212 (P.F.: 204 °C (DSC)).

Preparación del compuesto 213 y el compuesto 214

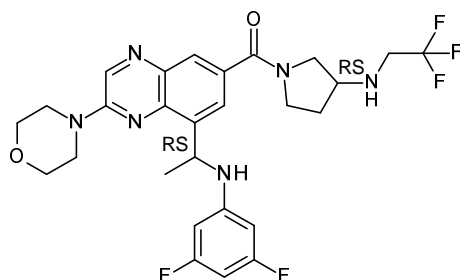


compuesto 213



compuesto 214

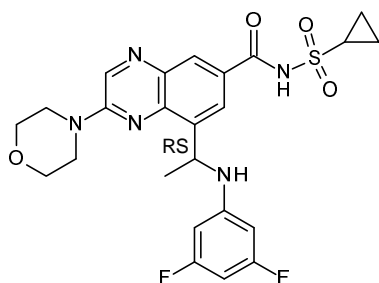
- 20 El compuesto 213 y el compuesto 214 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 170 y 2-aminoetanol como materiales de partida. 117 mg (27 %) del compuesto 213 (P.F.: 80 °C, goma, K) y 136 mg (31 %) del compuesto 214 (P.F.: 80 °C, goma, K) se obtuvieron después de la purificación por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm, Fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de MeOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)).



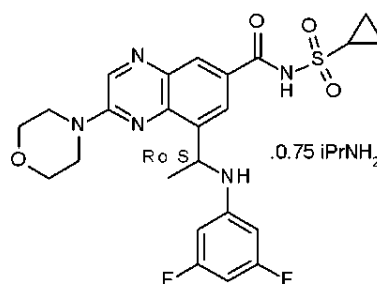
Preparación del compuesto 217:

El compuesto 217 (mezcla no definida de 4 diastereoisómeros) se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 83a y 3-(trifluoroacetamido)pirrolidina como materiales de partida (cristalizado en éter diisopropílico; 120 mg, 29 %).

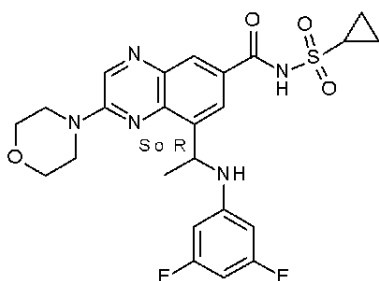
5 Preparación del compuesto 218, el compuesto 219 y el compuesto 220



compuesto 218



compuesto 219



compuesto 220

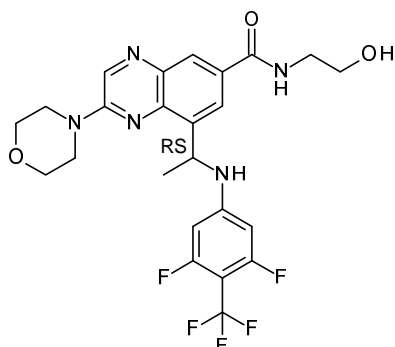
Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (324 mg; 2.0 mmol) a una solución del compuesto 83a (690 mg; 1.67 mmol) en Me-THF (14 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron ciclopropanosulfonamida (202 mg; 1.67 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (370  $\mu$ l; 2.50 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se vertió la mezcla en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM, se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó.

10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m; 40 g; gradiente: del 100 % de DCM al 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de  $NH_4OH$ ). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 970 mg del compuesto 218. Una parte (106 mg) se cristalizó en DIPE. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 59 mg del compuesto 218.

El resto del compuesto 218 se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m; 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de  $CO_2$ , 40 % de MeOH (0.3 % de  $iPrNH_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se cristalizaron en éter diisopropílico. Cada precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 312 mg (33 %)

15 del compuesto 219 y 248 mg (29 %) del compuesto 220.

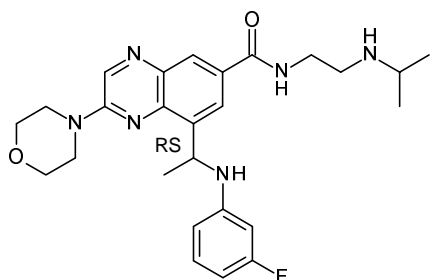




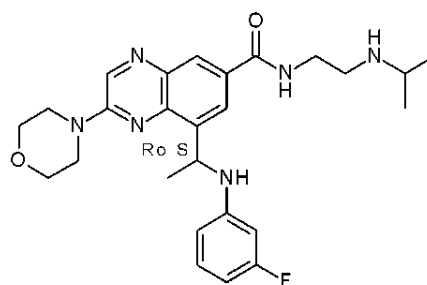
Preparación del compuesto 223:

El compuesto 223 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 159 y 2-aminoetanol como materiales de partida (cristalizado en DCM; 195 mg, 60 %). P.F.: 200 °C (DSC).

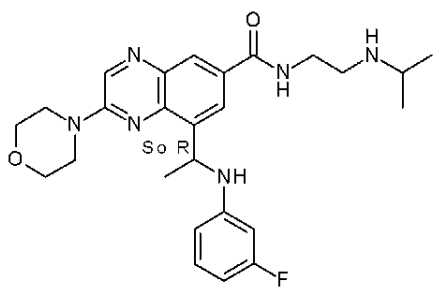
5 Preparación del compuesto 226, el compuesto 227 y el compuesto 228



compuesto 226



compuesto 227

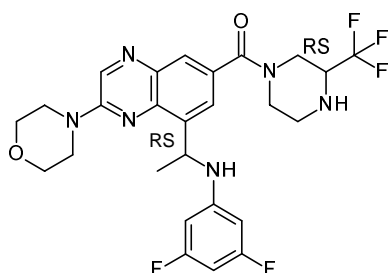


compuesto 228

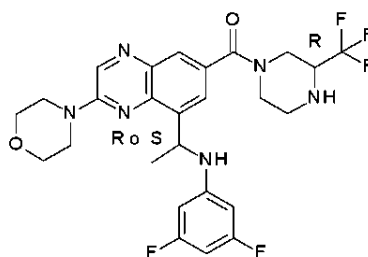
Los compuestos 226, 227 y 228 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 263 y *N*-isopropiletildiamina como materiales de partida. Después de la cristalización en éter dietílico, se obtuvieron 192 mg (49 %) del compuesto. P.F.: 158 °C (DSC).

10 El compuesto 226 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μm; 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Cada residuo se liofilizó con ACN/agua (20/80) para dar 74 mg (19 %, polvo de color amarillo) del compuesto 227 (P.F.: 80 °C, goma, K) y 76 mg (20 %, polvo de color amarillo) del compuesto 228 (P.F.: 80 °C, goma, K).

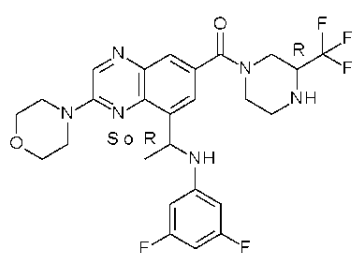
Preparación del compuesto 237, el compuesto 237a, el compuesto 237b, el compuesto 237c y el compuesto 237d



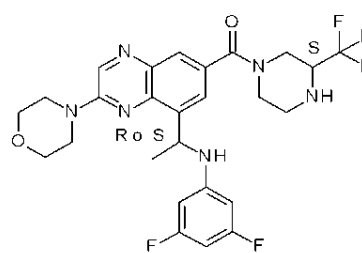
compuesto 237



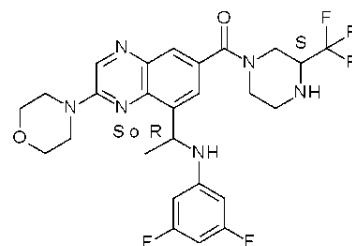
compuesto 237a



compuesto 237b

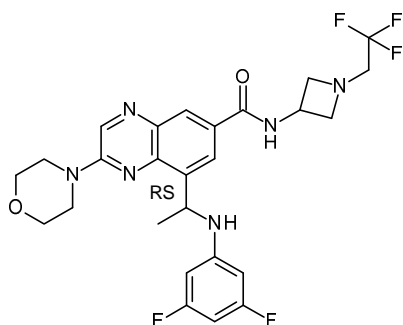


compuesto 237c



compuesto 237d

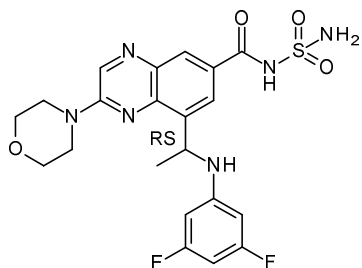
El compuesto 237 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 236 y 2-Trifluorometilpiperazina (R/S: 80/20) como materiales de partida. El residuo (700 mg,) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH (+10 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ )). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (500 mg) se cristalizó en Heptano y  $\text{Et}_2\text{O}$ . El precipitado se filtró y se secó para dar (0.45 g, 67 % del compuesto 237 (P.F.: 105  $^\circ\text{C}$  (Kofler)). El compuesto 237 se purificó adicionalmente por SFC quirál (CHIRALCEL OJ-H; 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de MeOH (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones de diastereoisómeros. La primera fracción de diastereoisómeros se purificó por SFC quirál (CHIRALPAK AD-H, 5  $\mu\text{m}$  250\*20 mm; fase móvil: 85 % de  $\text{CO}_2$ , 15 % de EtOH (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones. La primera (122 mg) se cristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar después de la filtración 94 mg del compuesto 237b (P.F.: 120  $^\circ\text{C}$  (Kofler)) y la segunda (38 mg) se liofilizó con agua-ACN para dar 33 mg (5 %) del compuesto 237d (P.F.: 80  $^\circ\text{C}$  (Kofler)). La segunda fracción se purificó por SFC quirál (CHIRALPAK AD-H, 5  $\mu\text{m}$  250\*20 mm; fase móvil: 82 % de  $\text{CO}_2$ , 18 % de EtOH (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones. La primera (120 mg) se cristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar después de la filtración 66 mg (10 %) del compuesto 237a (P.F.:120  $^\circ\text{C}$  (Kofler) y la segunda (43 mg) se liofilizó con agua-ACN para dar 40 mg (6 %) del compuesto 237c (P.F.:80  $^\circ\text{C}$  (Kofler)).



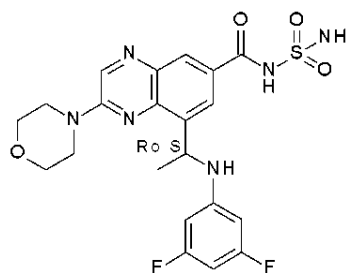
Preparación del compuesto 238:

El compuesto 238 ( se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 236 y 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azetidiamina como materiales de partida (Heptano/Et<sub>2</sub>O, 350 mg, 45 %).P.F.: 110 °C (goma, K).

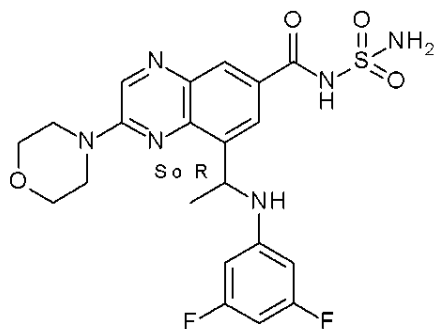
5 Preparación del compuesto 243, el compuesto 243a y el compuesto 243b



compuesto 243



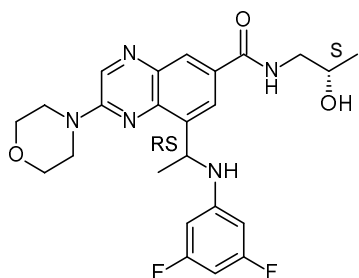
compuesto 243a



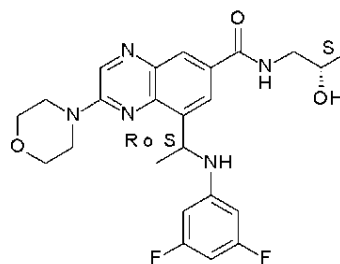
compuesto 243b

10 El compuesto 243 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 236 y sulfamida como materiales de partida. El residuo (480 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40 μm; 40 g, fase móvil : DCM al 100 %). Las fracciones puras se recogieron; el disolvente se evaporó y una parte del producto se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó para dar (41 mg) del compuesto 243. El residuo se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5 μ\* 250\*20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones que se recogieron en DCM y se evaporaron para dar 98 mg (20 %) del compuesto 243a (P.F.:160 °C (Kofler)) y 96 mg (20 %) del compuesto 243b (P.F.: 200 °C (Kofler))

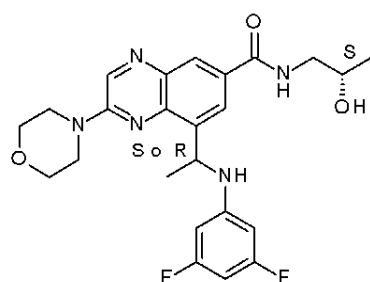
Preparación del compuesto 246, el compuesto 246a y el compuesto 246b



compuesto 246



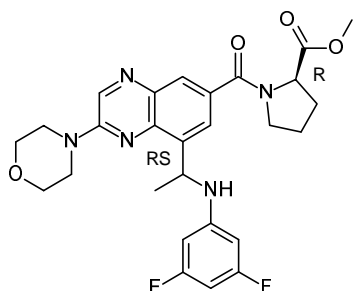
compuesto 246a



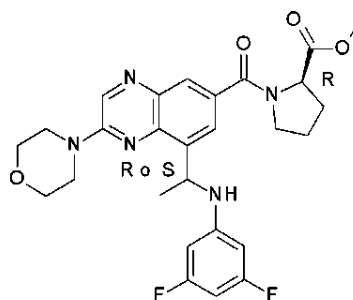
compuesto 246b

5 El compuesto 246 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 236 y (2S)-1-amino-2-propanol como materiales de partida. El residuo (580 mg,) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 40 g, fase móvil: gradiente del 100 % de DCM al 97 % de DCM 3 % de MeOH 0.3 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 345 mg del compuesto 246. Este compuesto se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H, 5  $\mu\text{m}$  250\*20 mm; fase móvil: 75 % de  $\text{CO}_2$ , 25 % de MeOH (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2 fracciones que se cristalizaron en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secaron para dar 123 mg (36 %) del compuesto 246a y 118 mg (34 %) del compuesto 246b (P.F.: 75  $^\circ\text{C}$  (DSC)).

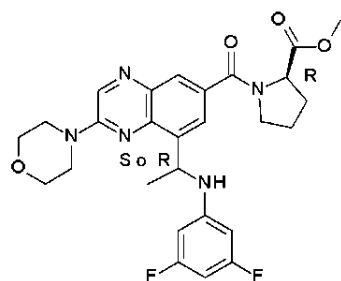
Preparación del compuesto 272, el compuesto 272a y el compuesto 272b



compuesto 272



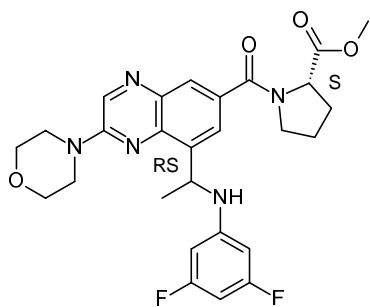
compuesto 272a



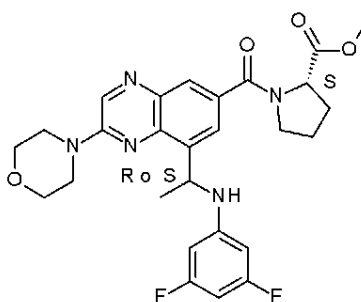
compuesto 272b

5 El compuesto 272 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 236 y clorhidrato de D-prolina metil éster como materiales de partida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: gradiente del 100 % de DCM al 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 250 mg (78 %) del compuesto 272. El compuesto 272 se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar respectivamente 87 mg (27 %) del compuesto 272a y 86 mg (27 %) del compuesto 272b.

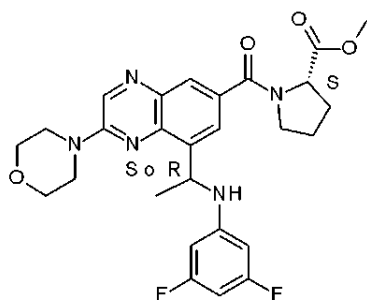
Preparación del compuesto 273, el compuesto 273a y el compuesto 273b



compuesto 273



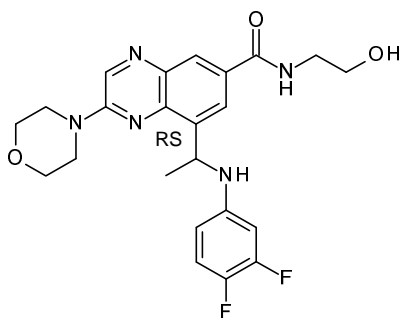
compuesto 273a



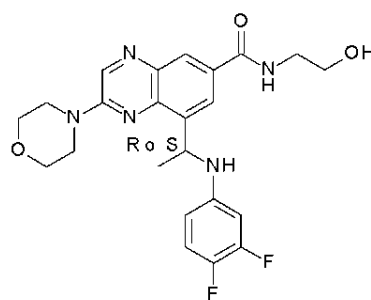
compuesto 2723b

5 El compuesto 273 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 236 y clorhidrato de L-prolina metil éster como material de partida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: gradiente del 100 % de DCM al 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH, 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 320 mg del compuesto 273. El compuesto 273 se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar respectivamente 105 mg (33 %) del compuesto 273a y 96 mg (32 %) del compuesto 273b.

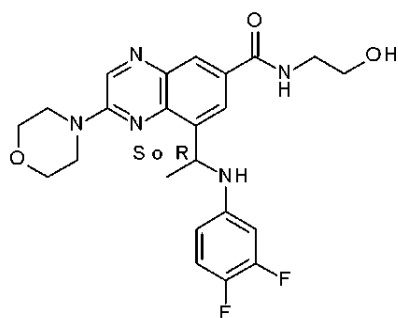
Preparación del compuesto 279, el compuesto 279a y el compuesto 279b



compuesto 279



compuesto 279a

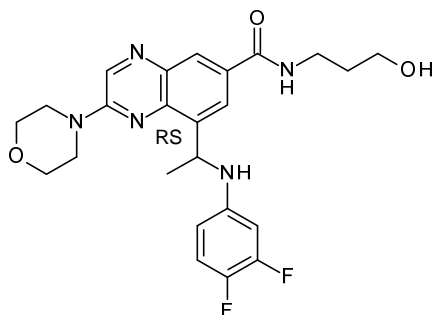


compuesto 279b

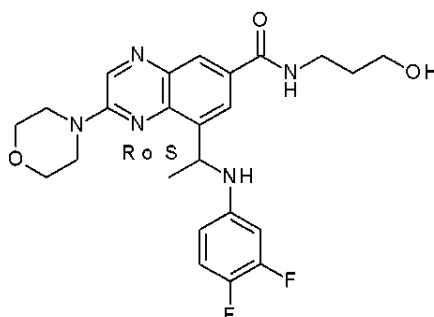
10 El compuesto 279 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 234 y 2-aminoetanol como materiales de partida (570 mg, 65 %). P.F. = 77 °C DSC.

El compuesto 179 se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 μm 250 x 20 mm, Fase móvil: 55 % de CO<sub>2</sub>, 45 % de EtOH(0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)) para dar 150 mg de cada uno de los enantiómeros que se liofilizaron con una mezcla de ACN y agua (1/3) dando 90 mg (10 %) del compuesto 279a (P.F.: 80 °C, goma, K) y 100 mg (11 %) del compuesto 279b (P.F.: 80 °C, goma, K).

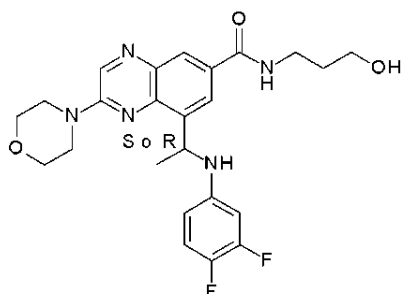
Preparación del compuesto 280, el compuesto 280a y el compuesto 280b



compuesto 280



compuesto 280a

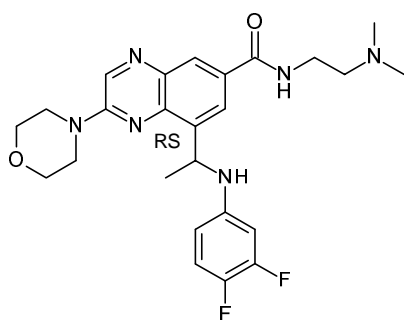


compuesto 280b

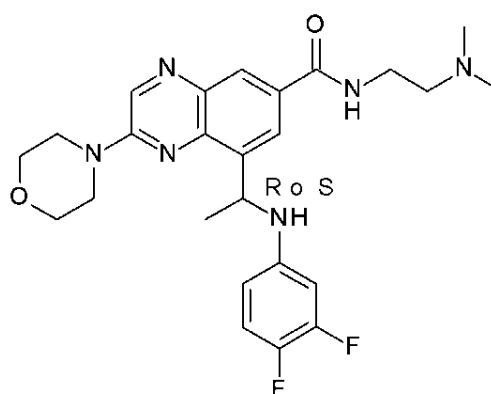
El compuesto 280 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 234 y 3-Amino-1-propanol como materiales de partida (330 mg, 72 %, P.F.: 164 °C, DSC).

- 5 El compuesto 280 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 140 mg de un compuesto, que se liofilizaron con una mezcla de ACN y agua (1/3) dando 105 mg (10 %) del compuesto 280a: (P.F.: 80 °C, goma, K) y 135 mg de otro compuesto que se liofilizaron con una mezcla de ACN y agua (1/3) dando 120 mg (26 %) del compuesto 280b (P.F.: 80 °C, goma, K).

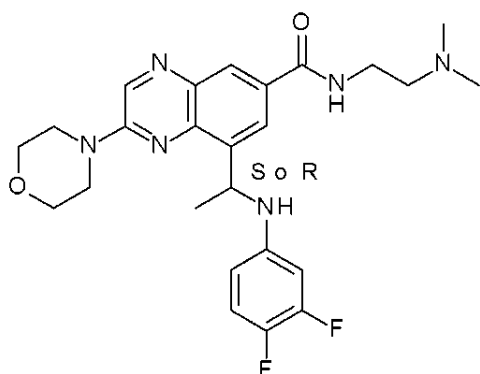
Preparación del compuesto 281, el compuesto 281a y el compuesto 281b



compuesto 281



compuesto 281a

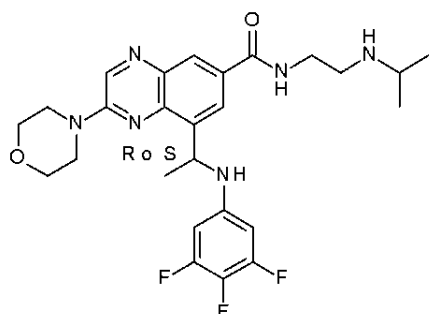


compuesto 281b

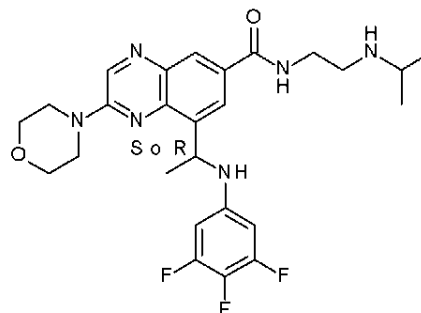
El compuesto 281 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y *N,N*-dimetiletilendiamina como materiales de partida (570 mg, 100 %, P.F. = 80 °C, K)

5 El compuesto 281 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 253 mg de un compuesto que se cristalizó en pentano dando 136 mg (23 %) del compuesto 281a (P.F.: 102 °C, K) y 234 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano dando 164 mg (28 %) del compuesto 281b (P.F.: 80 °C, goma, K).

Preparación del compuesto 283a y el compuesto 283b



compuesto 283a

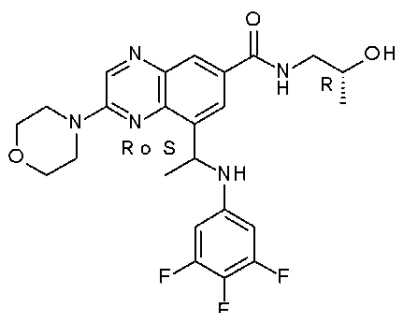


compuesto 283b

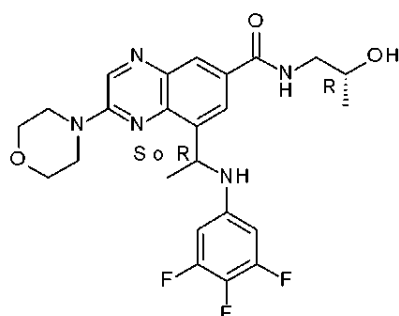
10 El compuesto 283a y el compuesto 283b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 170 y *N*-isopropiletilendiamina como materiales de partida dando 290 mg (97 %) de un compuesto de intermedio racémico que se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 102 mg de un compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 63 mg (21 %) del compuesto 283a: (P.F.: 173 °C, DSC) y 105 mg de otro compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 60 mg (20 %) del compuesto 283b: (P.F.: 170 °C, DSC).

15 Preparación del compuesto 284a y el compuesto 284b





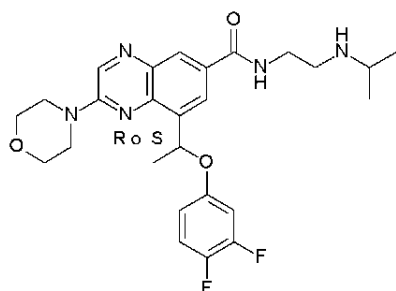
compuesto 284a



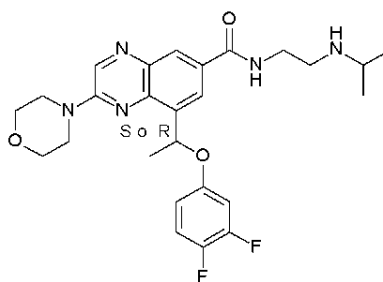
compuesto 284b

5 El compuesto 284a y el compuesto 284b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 170 y (2R)-(-)-1-aminopropan-2-ol como materiales de partida dando 745 mg (84 %) de un compuesto racémico, que se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 83 % de CO<sub>2</sub>, 17 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 323 mg de un compuesto que se cristalizó en pentano dando 190 mg (21 %) del compuesto 284a (P.F.: 113 °C, K) y 368 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano dando 240 mg (27 %) del compuesto 284b (P.F.: 112 °C, K).

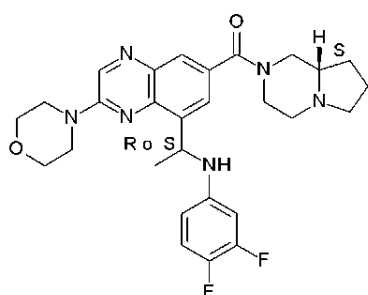
Preparación del compuesto 286, el compuesto 286a y el compuesto 286b



compuesto 286



compuesto 286a

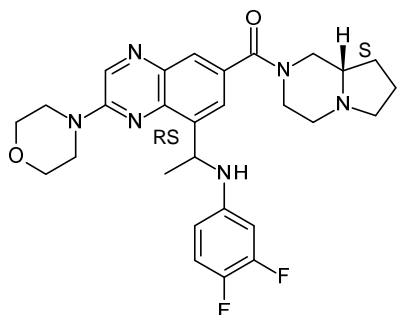


compuesto 286b

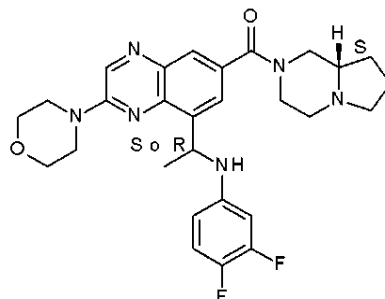
10 El compuesto 286 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 285 y *N*-isopropiletilendiamina, como materiales de partida (645 mg, 67 %, P.F.: 85 °C, goma, K).

El compuesto 286 (598 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 262 mg de un compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 187 mg (19 %) del compuesto 286a (P.F.: 85 °C, goma, K) y 231 mg de otro compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 220 mg (23 %) del compuesto 286b (P.F.: 85 °C, goma, K).

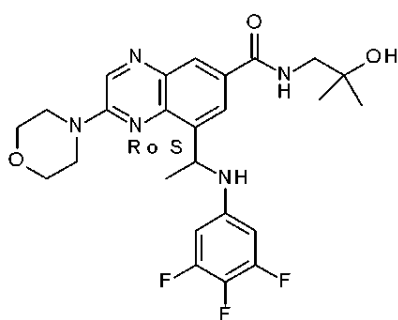
Preparación del compuesto 287, el compuesto 287a y el compuesto 287b



compuesto 287



compuesto 287a

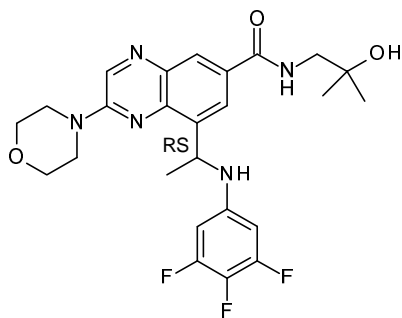


compuesto 287b

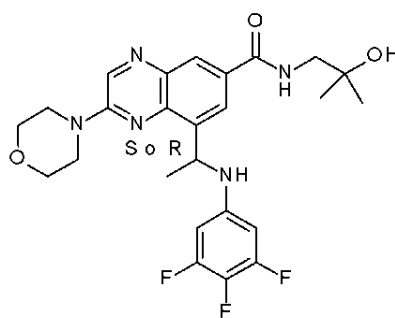
El compuesto 287 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 234 y (6S)-1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonano como materiales de partida (1.03 g, 82 %, P.F. = 80 °C, goma, K).

- 5 El compuesto 287 (980 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de MeOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 274 mg (22 %) de un compuesto que se cristalizó en DIPE dando 255 mg (20 %) del compuesto 287a (P.F.: 90 °C, K) y 185 mg de otro compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 130 mg (10 %) del compuesto 287b (P.F.: 95 °C, goma, K).

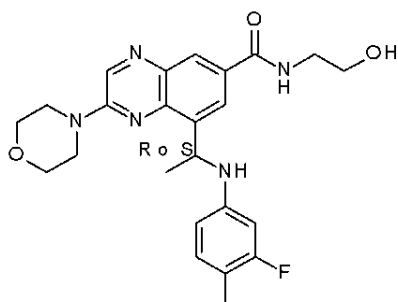
Preparación del compuesto 292, el compuesto 292a y el compuesto 292b



compuesto 292



compuesto 292a

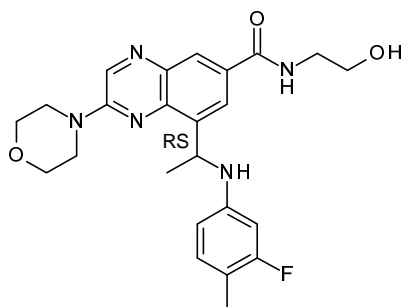


compuesto 292b

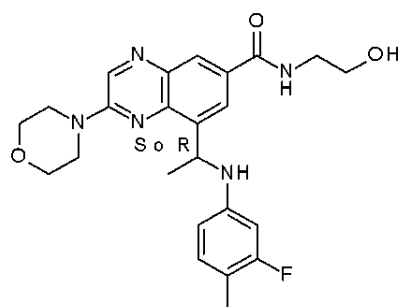
El compuesto 292 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 170 y 1-amino-2-metilpropan-2-ol como materiales de partida (650 mg, 93 %, P.F.: 80 °C, goma, K).

- 5 El compuesto 292 (650 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de MeOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 310 mg de un compuesto que se cristalizó en pentano y Et<sub>2</sub>O dando 186 mg (27 %) del compuesto 292a (P.F.: 110 °C, goma, K) y 305 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano y Et<sub>2</sub>O dando 190 mg (27 %) del compuesto 292b (P.F.: 110 °C, goma, K).

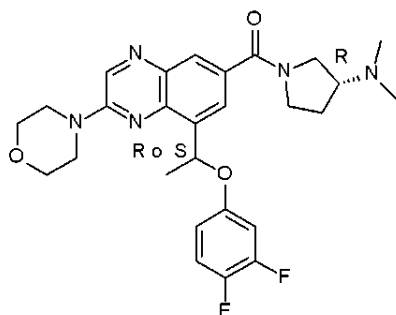
Preparación del compuesto 295, el compuesto 295a y el compuesto 295b:



compuesto 295



compuesto 295a



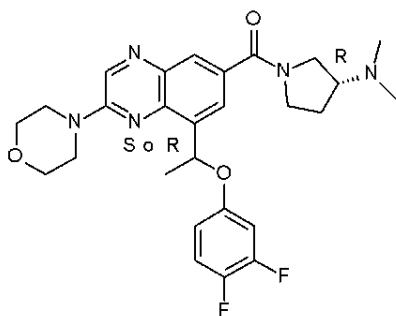
compuesto 295b

- 10 El compuesto 295 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 294 y etanolamina como materiales de partida (700 mg, 79 %, P.F.: 80 °C, goma, (K)).

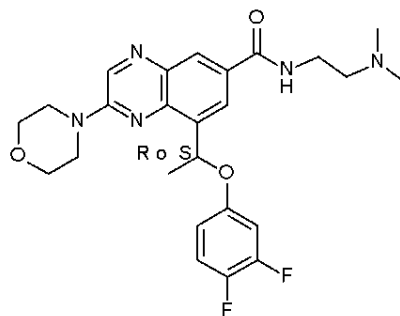
El compuesto 295 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK IC-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de *i*PrOH(0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 276 mg de un compuesto

que se cristalizó en pentano dando 244 mg (28 %) del compuesto 295a (P.F.: 120 °C, goma, K) y 291 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano dando 225 mg (25 %) del compuesto 295b (P.F.: 120 °C, goma, K).

Preparación del compuesto 298a y el compuesto 298b



compuesto 298a

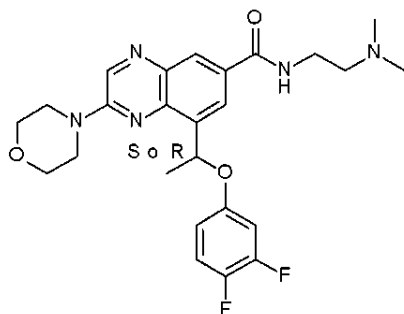


compuesto 298b

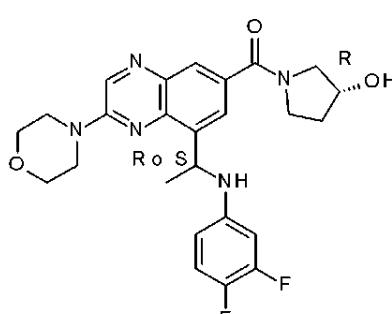
5 El compuesto 298a y el compuesto 298b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 285 y (R)-(+)-3-(Dimetilamino)pirrolidina como materiales de partida. La separación de los enantiómeros de 360 mg de compuesto racémico se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto que se cristalizó en pentano y Et<sub>2</sub>O dando 74 mg (20 %) del compuesto 298a (P.F.: 100 °C, goma, K) y el otro compuesto que se cristalizó en pentano y Et<sub>2</sub>O dando 45 mg (12 %) del compuesto 298b (P.F.: 100 °C, goma, K).

10

Preparación del compuesto 299a y el compuesto 299b



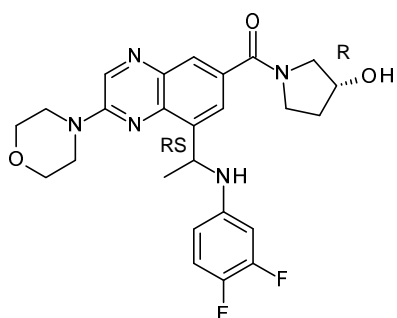
compuesto 299a



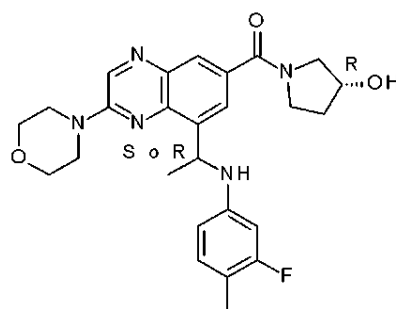
compuesto 299b

15 El compuesto 299a y el compuesto 299b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 285 y N,N-dimetiletilendiamina como materiales de partida. La separación de los enantiómeros de 440 mg de compuesto racémico se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 78 % de CO<sub>2</sub>, 22 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto que se cristalizó en DCM y Et<sub>2</sub>O dando 98 mg (17 %) del compuesto 299a (P.F.: 100 °C, goma, K) y el otro compuesto que se cristalizó en DCM y Et<sub>2</sub>O dando 86 mg (15 %) del compuesto 299b (P.F.: 100 °C, goma, K).

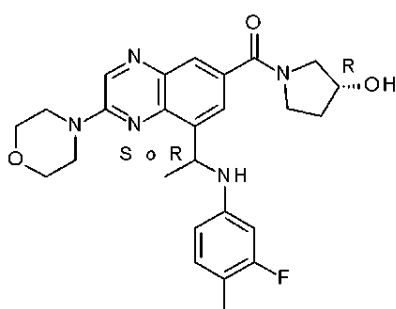
Preparación del compuesto 300, el compuesto 300a y el compuesto 300b



compuesto 300



compuesto 300a

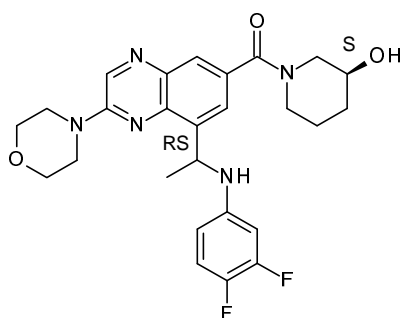


compuesto 300b

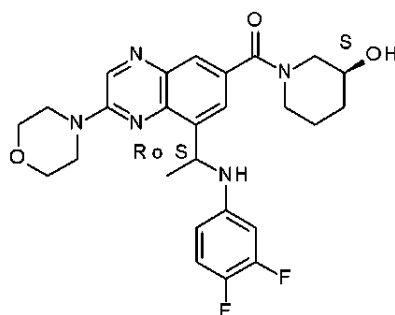
El compuesto 300 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 234 y (R)-(-)-3-pirrolidinol como materiales de partida. (723 mg, 88 %).

El compuesto 300 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK DIACEL AD 250 x 30 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, iPrOH(0.4 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 152 mg (19 %) del compuesto 300a (P.F.: 140 °C, K) y otro compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 130 mg (16 %) del compuesto 300b (P.F.: 135 °C, K).

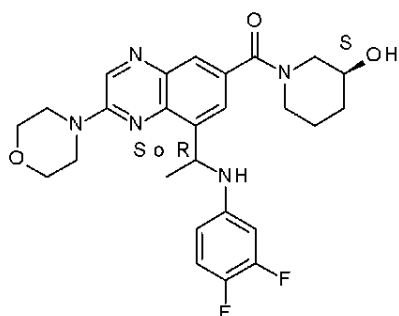
Preparación del compuesto 302, el compuesto 302a y el compuesto 302b



compuesto 302



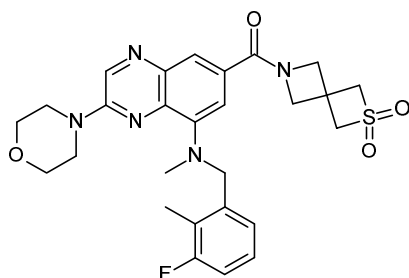
compuesto 302a



compuesto 302b

El compuesto 302 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 234 y clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina como materiales de partida. (637 mg, 100 %, P.F.: 80 °C, K).

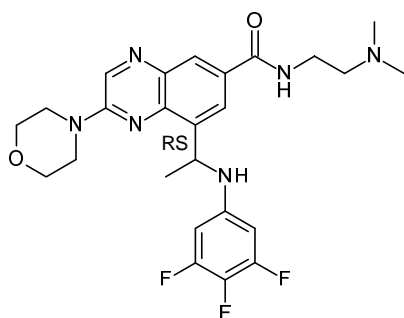
- 5 El compuesto 302 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AS-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 376 mg de un compuesto que se cristalizó en pentano dando 90 mg (15 %) del compuesto 302a (P.F.: 135 °C, K) y 245 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano dando 245 mg (41 %) del compuesto 302b (P.F.: 135 °C, K).



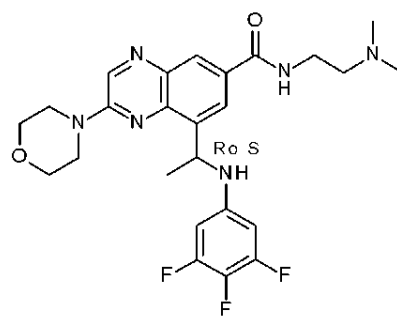
Preparación del compuesto 308:

- 10 El compuesto 308 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 307 y 2-Tia-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,2-dióxido como materiales de partida (156 mg, 59 %, P.F.: 195 °C, DSC).

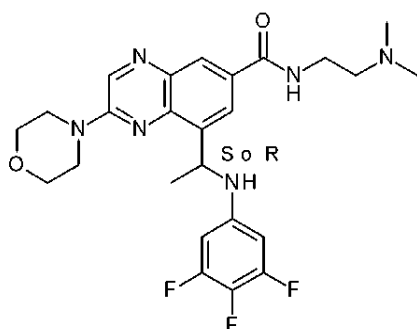
Preparación del compuesto 309, el compuesto 309a y el compuesto 309b



compuesto 309



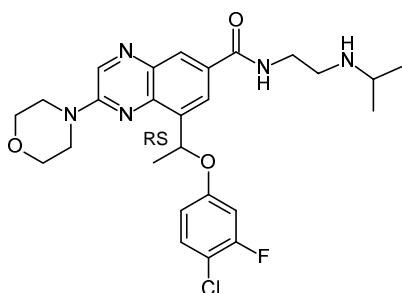
compuesto 309a



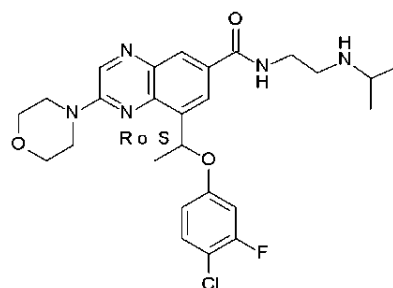
compuesto 309b

5 El compuesto 309 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 170 y *N,N*-dimetiletilendiamina como materiales de partida (610 mg, 100 %). El compuesto 309 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 208 mg de un compuesto que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O dando 192 mg (33 %) del compuesto 309a y 192 mg de otro compuesto que se cristalizó en pentano dando 192 mg (33 %) del compuesto 309b.

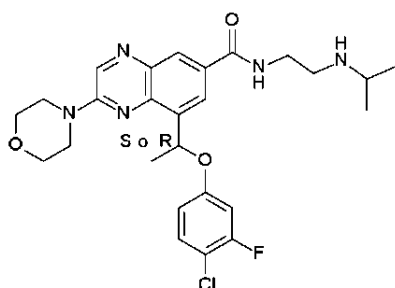
Preparación del compuesto 312, el compuesto 312a y el compuesto 312b



compuesto 312



compuesto 312a



compuesto 312b

10 A una solución del compuesto 311 (150 mg; 0.347 mmol), *N*-diisopropiletilendiamina (52.6  $\mu$ l; 0.417 mmol) y DIPEA (120  $\mu$ l; 0.695 mmol) en DMF (3 ml) se añadió COMU (223 mg; 0.521 mmol). La solución se agitó a ta durante 18 h y después se combinó con otra reacción realizada en 50 mg del compuesto 311. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (3x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío.

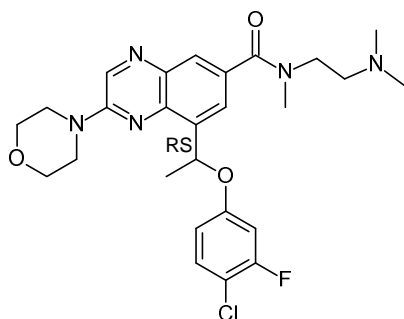
15 El producto en bruto (438 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: sílice esencial irregular 40 g, Fase móvil: 0.5 % de NH<sub>3</sub> ac., 94 % de DCM, 6 % de MeOH) para dar 149 mg del compuesto 312 en forma de un aceite de color amarillo.

El compuesto 312 se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm, Fase móvil: 65 % de  $\text{CO}_2$ , 35 % de  $i\text{PrOH}$  (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )) para dar 55 mg del compuesto impuro 312a en forma de un aceite de color amarillo y 58 mg del compuesto impuro 312b en forma de un aceite de color amarillo.

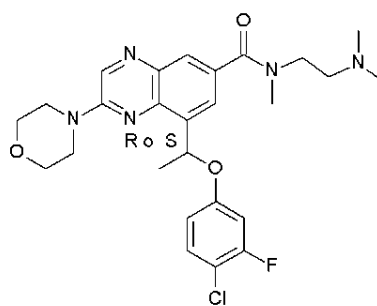
5 El compuesto impuro 312a se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{SiOH}$  Irregular 15-40  $\mu\text{m}$ , 4 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % al DCM 95 %,  $\text{MeOH}/\text{NH}_3$  ac. (95:5) al 5 %) para dar 49 mg de un aceite de color amarillo que se solubilizó en ACN (1 ml), se extendió con agua (9 ml) y se liofilizó para dar 46 mg del compuesto 312a en forma de un sólido mullido de color amarillo pálido.

10 El compuesto impuro 312b se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{SiOH}$  Irregular 15-40  $\mu\text{m}$ , 4 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 95 %,  $\text{MeOH}/\text{ac NH}_3$  (95:5) al 5 %) para dar 47 mg de un aceite de color amarillo que se solubilizó en ACN (1 ml), se extendió con agua (9 ml) y se liofilizó para dar 45 mg del compuesto 312b en forma de un sólido mullido de color amarillo pálido.

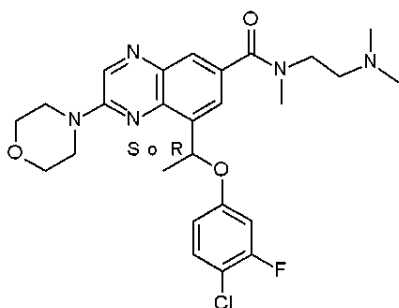
Preparación del compuesto 313, el compuesto 313a y el compuesto 313b



compuesto 313



compuesto 313a

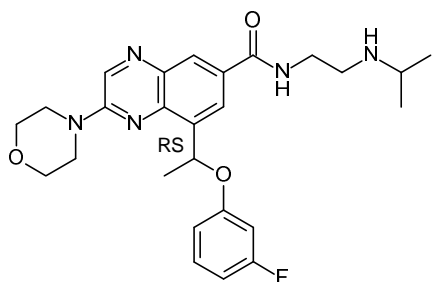


compuesto 313b

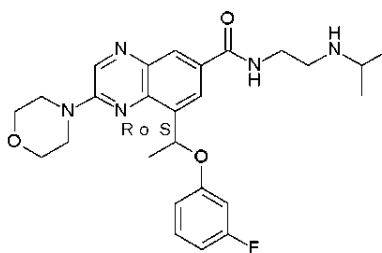
15 El compuesto 313 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 312 usando el compuesto 311 y  $N,N,N'$ -trimetiletilendiamina como materiales de partida (197 mg). El compuesto 313 se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de  $\text{EtOH}$  (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y cada enantiómero se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones que contenían los productos se mezclaron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto (44 mg) que se liofilizó en pentano y  $\text{H}_2\text{O}$  dando 42 mg (23 %) del compuesto 313a y el otro compuesto (43 mg) que se liofilizó en pentano y  $\text{H}_2\text{O}$  dando 42 mg (23 %) del compuesto 313b.

20 Preparación del compuesto 314 el compuesto 314a y el compuesto 314b

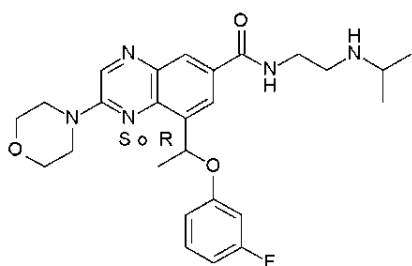




compuesto 314



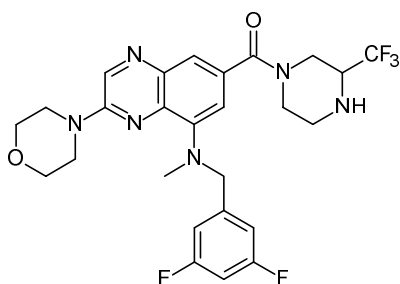
compuesto 314a



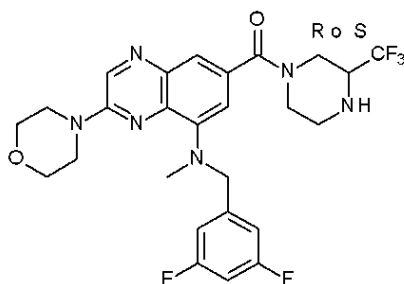
compuesto 314b

5 El compuesto 314 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 257a y *N*-isopropiletilendiamina como materiales de partida dando 250 mg (57 %) del compuesto 314, que se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK DIACEL AD 250 x 20 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH-*i*PrOH, 50/50 (0.4 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 113 mg de un compuesto que se liofilizó con pentano y H<sub>2</sub>O dando 86 mg (20 %) del compuesto 314a (P.F.: 80 °C, goma, K) y 99 mg de otro compuesto que se liofilizó con pentano y H<sub>2</sub>O dando 79 mg (18 %) del compuesto 414b (P.F.: 80 °C, goma, K).

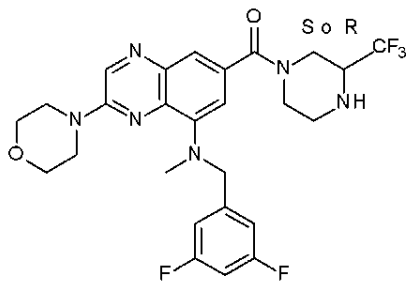
Preparación del compuesto 319, el compuesto 319a y el compuesto 319b



compuesto 319



compuesto 319a

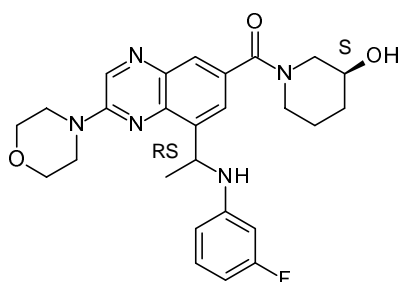


## compuesto 319b

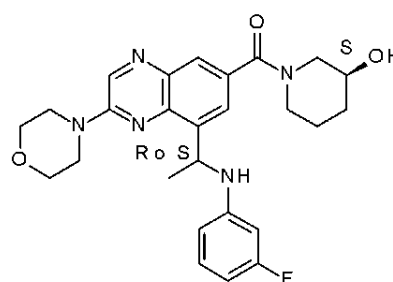
El compuesto 319 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 291 y ( $\pm$ )-2-(Trifluorometil)piperazina como materiales de partida (517 mg; 97 %).

- 5 El compuesto 319 se separó por SFC quiral (CHIRALPAK AS-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto (186 mg) que se liofilizó con pentano y H<sub>2</sub>O dando 182 mg (34 %) del compuesto 319a y el segundo compuesto (184 mg) que se liofilizó con pentano y H<sub>2</sub>O dando 166 mg (31 %) del compuesto 319b.

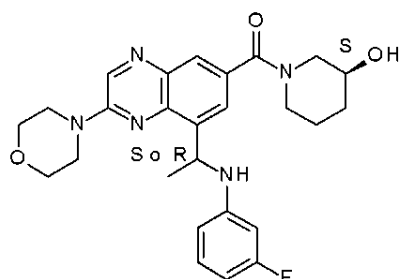
Preparación del compuesto 320, el compuesto 320a y el compuesto 320b



compuesto 320



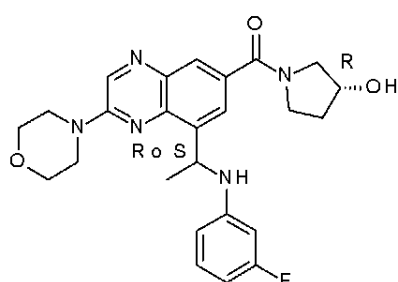
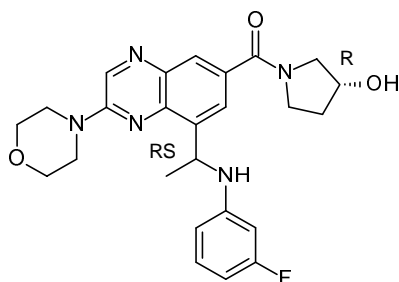
compuesto 320a



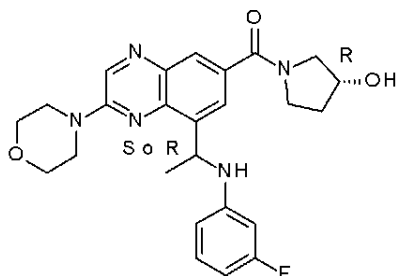
compuesto 320b

El compuesto 320 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 263 y clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina como materiales de partida (800 mg; 94 %).

- 10 La separación de los enantiómeros de 800 mg del compuesto 320 se realizó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 82 % de CO<sub>2</sub>, 18 % de EtOH (0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto (354 mg) que se cristalizó en DCM y pentano dando 248 mg (29 %) del compuesto 320a (P.F.: 110 °C, K) y un segundo compuesto (407 mg) que se cristalizó en DCM y pentano dando 300 mg (35 %) del compuesto 320b (P.F.: 136 °C, K).
- 15 Preparación del compuesto 321, el compuesto 321a y el compuesto 321b:



compuesto 321

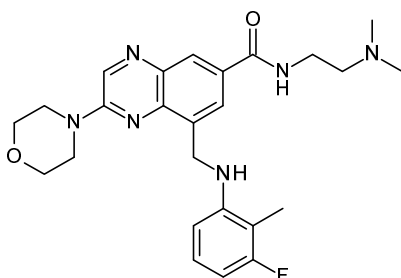


compuesto 321a

compuesto 321b

El compuesto 321 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 263 y (R)-(+)-3-hidroxipirrolidina como materiales de partida (700; 85 %).

5 La separación de los enantiómeros de 700 mg del compuesto 321 se hizo por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 30 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar un compuesto (337 mg) que se cristalizó en DCM y pentano dando 262 mg (32 %) del compuesto 321a (P.F.: 118 °C, K) y un segundo compuesto (367 mg) que se cristalizó en DCM y pentano dando 265 mg (32 %) del compuesto 321b (P.F.: 128 °C, K).

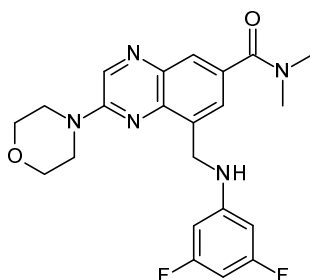


Preparación del compuesto 328:

10 A una solución del compuesto 327 (200 mg; 0.505 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (83  $\mu$ l; 0.76 mmol) y diisopropiletil amina (174  $\mu$ l; 1.01 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió COMU (324 mg; 0.757 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (3x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo (aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m, 24 g, gradiente de fase móvil: de DCM al 100 % a DCM al 90 %, MeOH/NH<sub>3</sub> ac. (95:5) 10 %) para dar 252 mg de un aceite de color amarillo. Esta fracción se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40  $\mu$ m, 10 g, carga líquida (DCM), gradiente de fase móvil: de heptano al 70 %, EtOAc/(MeOH/ NH<sub>3</sub> ac. (95:5)) (80:20) al 30 %) a heptano al 30 %, EtOAc/(MeOH/ NH<sub>3</sub> ac. (95:5)) (80:20) al 70 %) para dar 206 mg de una película de color amarillo que se purificó de nuevo adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular, 15-40  $\mu$ m, 10 g, carga seca, fase móvil: heptano al 80 %, EtOAc/(MeOH/ NH<sub>3</sub> ac. (95:5)) (80:20) al 20 %) para dar 138 mg de una película de color amarillo. Esta fracción se trituró en Et<sub>2</sub>O. El disolvente se evaporó al vacío y el precipitado se secó a alto vacío (50 °C, 18 h) para dar 136 mg (58 %) del compuesto 328 en forma de un sólido de color amarillo (P.F.: 98 °C, DSC).

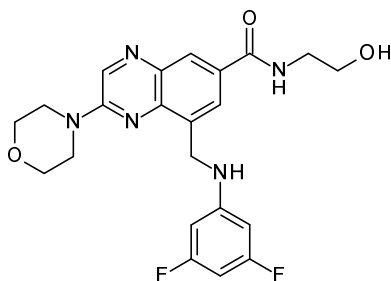
15

20



Preparación del compuesto 332

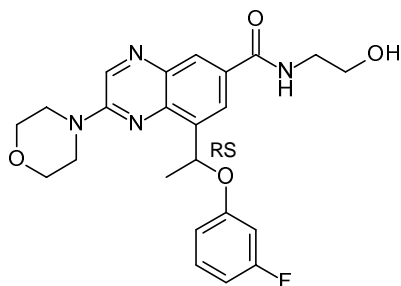
El compuesto 332 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 312 usando el compuesto 331 y dimetilamina (solución 2 M en THF) como materiales de partida (96 mg, 50 %, P.F.: 169 °C, DSC).



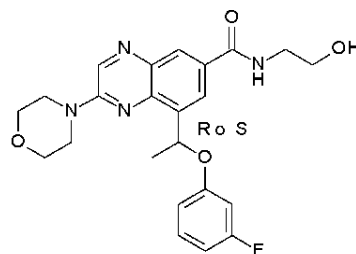
5 Preparación del compuesto 333

El compuesto 333 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 312 usando el compuesto 331 y etanolamina como materiales de partida (80 mg, 68 %, P.F.: 265 °C, DSC).

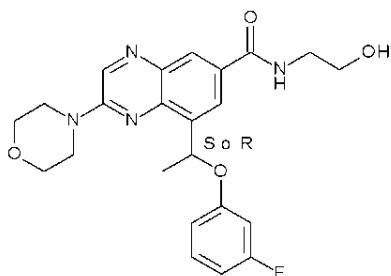
Preparación del compuesto 334, el compuesto 334a y el compuesto 334b



compuesto 334



compuesto 334a

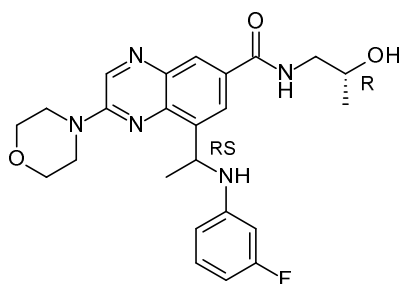


compuesto 334b

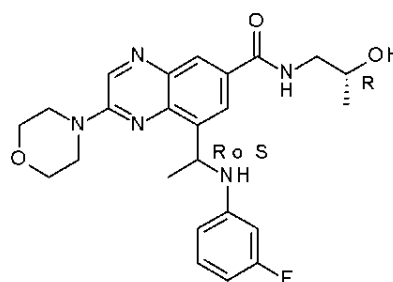
El compuesto 334 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 257a y 2-aminoetanol como material de partida. El residuo (280 mg) se purificó por cromatografía sobre sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu$ m; 30 g; gradiente: del 95 % de DCM, 5 % de MeOH al 93 % de DCM, 7 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 150 mg (54 %) del compuesto 334.

- 5 La separación de los enantiómeros de 150 mg del compuesto 334 se realizó por SFC quiral (CHIRALCEL OD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se cristalizaron en Et<sub>2</sub>O para dar respectivamente 70 mg (16 %) del compuesto 334a (P.F.: 136 °C, DSC) y 71 mg (11 %) del compuesto 334b (P.F.: 134 °C, DSC).

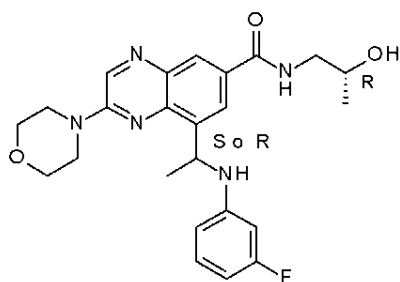
Preparación del compuesto 338, el compuesto 338a y el compuesto 338b



compuesto 338

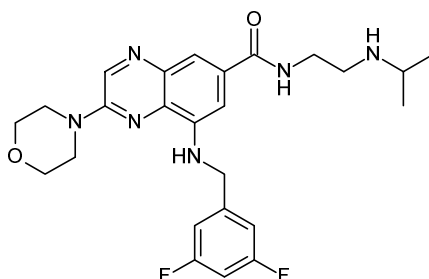


compuesto 338a



compuesto 338b

- 10 El compuesto 338 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 263 y (2R)-(-)-1-Aminopropan-2-ol como material de partida (cristalización en DIPE; 360 mg, 72 %). La separación de los enantiómeros de 309 mg del compuesto 338 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m; 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, y cada fracción se cristalizó en DIPE para proporcionar 112 mg (22 %), del compuesto 338a (P.F.: 90 °C (DSC)) y 108 mg (21 %) del compuesto 338b (P.F.: 91 °C (DSC))
- 15

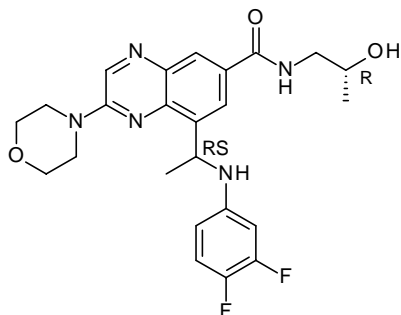


Preparación de compuesto 342:

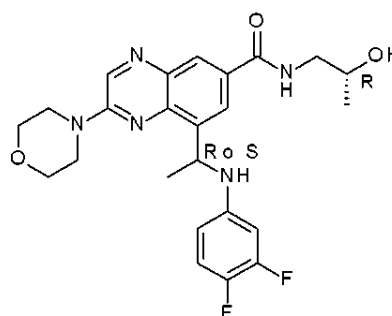
Una solución del compuesto 289 (100 mg, 0.25 mmol), HATU (142.45 mg, 0.375 mmol) y Et<sub>3</sub>N 0.104 ml, 0.749 mmol) en Me-THF (5 ml) se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadió *N*-isopropietilendiamina (47.26  $\mu$ l, 0.375 mmol) y la solución se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

se lavó con salmuera (X2), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40  $\mu m$ , 40 g, Fase móvil: 95 % de DCM, 5 % de MeOH, 0.5 % de  $NH_4OH$ ) para proporcionar 75 mg (62 %) del compuesto 342.

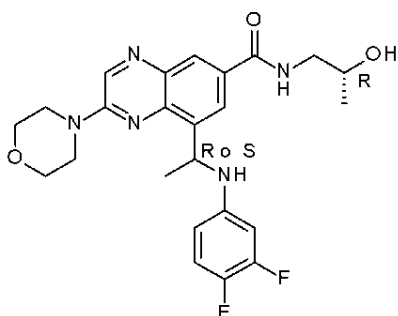
Preparación del compuesto 346, el compuesto 346a, y el compuesto 346b



compuesto 346



compuesto 346a



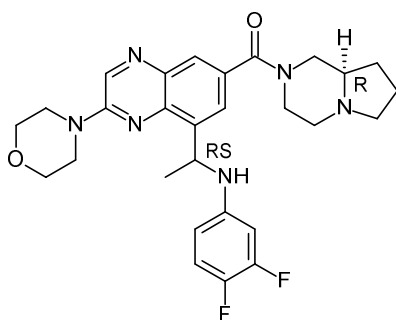
compuesto 346b

- 5 El compuesto 346 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y (2R)-(-)-1-aminopropan-2-ol como material de partida (460 mg; 81 %).

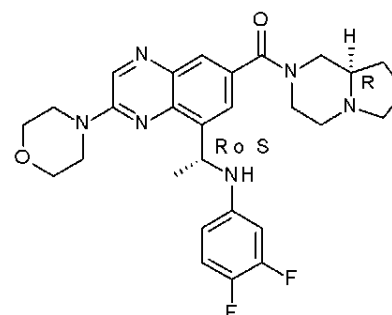
La separación de los enantiómeros de 460 mg del compuesto 346 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5  $\mu m$  250 x 20 mm, Fase móvil: 83 % de  $CO_2$ , 17 % de EtOH(0.3 % de  $iPrNH_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad y se cristalizaron en pentano para dar 115 mg (20 %) del compuesto 346a (P.F.: 107 °C (K)) y 107 mg (19 %) del compuesto 26 (P.F.: 106 °C (K)).

10

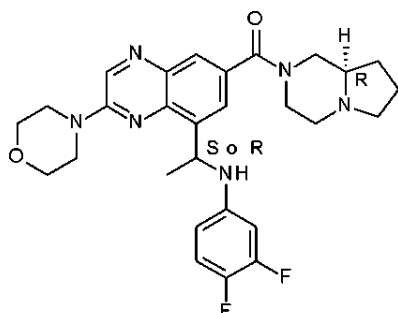
Preparación del compuesto 347, el compuesto 347a y el compuesto 347b



compuesto 347



compuesto 347a

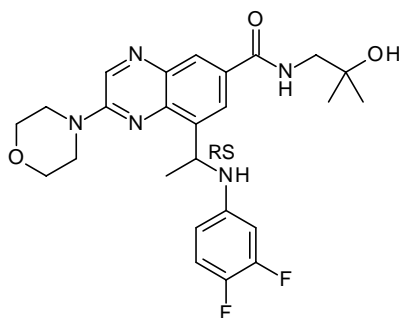


compuesto 347b

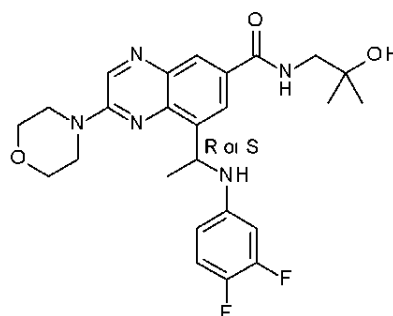
El compuesto 347 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y (R)-1,4-diazabicyclo[4.3.0] nonano como material de partida (1 g; 79 %; P.F.: 170 °C (DSC)).

5 La separación de los enantiómeros de 950 mg del compuesto 347 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5  $\mu$ m 250\*20 mm, Fase móvil: 50 % de CO<sub>2</sub>, 50 % de MeOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad y se cristalizaron en una mezcla de pentano/DCM (19/1) para dar 400 mg (32 %) del compuesto 347a (P.F.: 125 °C (K)) y 317 mg (30 %) del compuesto 347b (P.F.: 125 °C (K)).

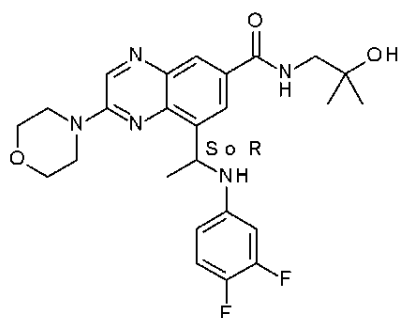
Preparación del compuesto 348, el compuesto 348a y el compuesto 348b



compuesto 348



compuesto 348a



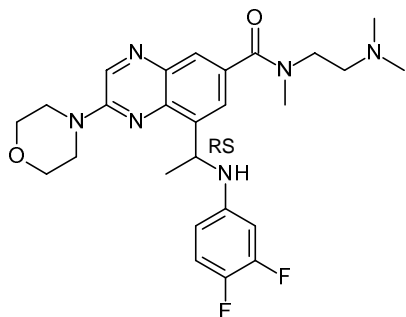
compuesto 348b

El compuesto 348 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y 1-amino-2-metil-2-propanol como materiales de partida (540 mg; 92 %).

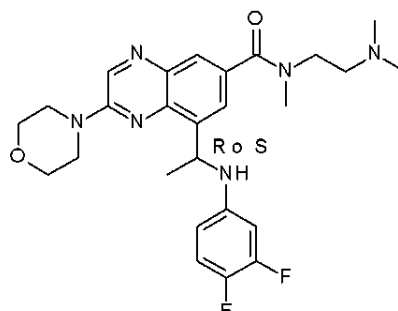
10 La separación de los enantiómeros de 540 mg del compuesto 348 se realizó a través de SFC (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 86 % de CO<sub>2</sub>, 14 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras

se recogieron y se evaporaron hasta sequedad y se cristalizaron en pentano para dar 157 mg (27) del compuesto 348a (P.F.: 102 °C (K)) y 173 mg (30 %) del compuesto 348b (P.F.: 102 °C (K)).

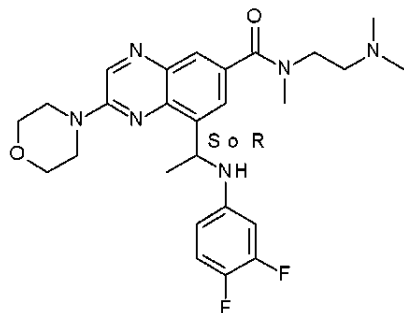
Preparación del compuesto 349, el compuesto 349a y el compuesto 349b



compuesto 349



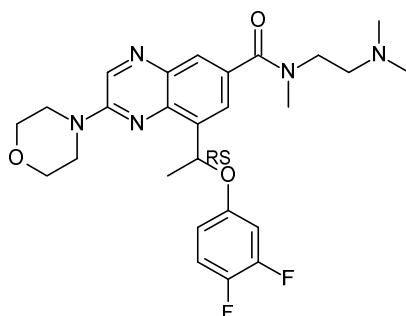
compuesto 349a



compuesto 349b

- 5 El compuesto 349 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y *N,N,N'*-Trimetilendiamina como materiales de partida (480 mg; 80 %).

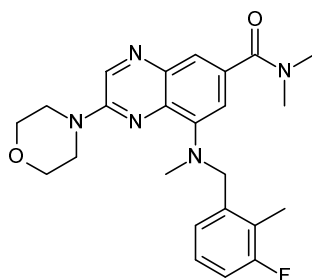
La separación de los enantiómeros de 480 mg del compuesto 349 se realizó a través de SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm, Fase móvil: 83 % de CO<sub>2</sub>, 17 % de EtOH(0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad y se cristalizaron en pentano para dar 131 mg (22 %) del compuesto 349a (P.F.: 82 °C (K)) y 131 mg (22 %) del compuesto 349b (P.F.: 82 °C (K)).



- 10 Preparación del compuesto 353:

El compuesto 353 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 285 y *N,N,N'*-trimetiletilen diamina como material de partida (350 mg, 58 %, 80 °C, (K)).

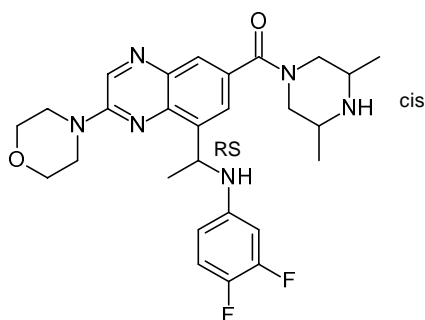




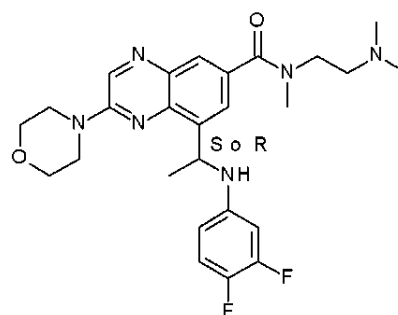
Preparación del compuesto 354:

El compuesto 354 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 307 como material de partida (72 mg, 41 %).

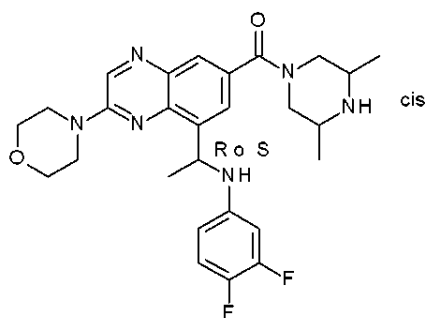
Preparación del compuesto 357, el compuesto 357a y el compuesto 357b



compuesto 357



compuesto 357a

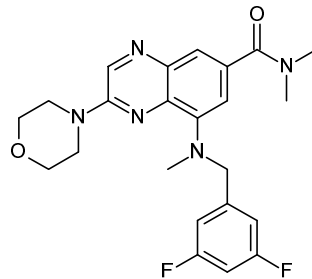


compuesto 357b

- 5 El compuesto 357 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y cis-2,6-dimetilpiperazina como materiales de partida (570 mg; 92 %).

La separación de los enantiómeros a partir de 570 mg del compuesto 357 se realizó a través de SFC (Chiralpak AS-H 5  $\mu\text{m}$  250\*20 mm, Fase móvil: 45 % de  $\text{CO}_2$ , 55 % de EtOH(0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Cada fracción se cristalizó en pentano para dar, después de la filtración, 191 mg (31 %) del compuesto 43 (P.F.: 116 °C (K)) y 170 mg (38 %) del compuesto 44 b (P.F.: 120 °C (K))

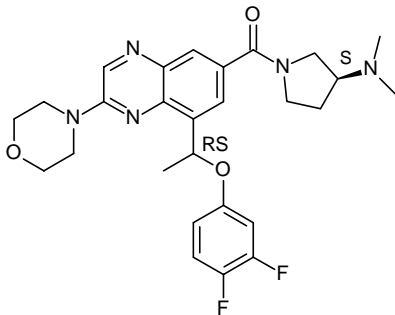
10



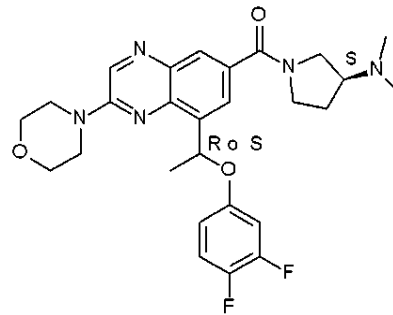
Preparación del compuesto 358:

El compuesto 358 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la preparación del compuesto 5, usando el compuesto 291 y dimetilamina como materiales de partida (126 mg del 60 %).

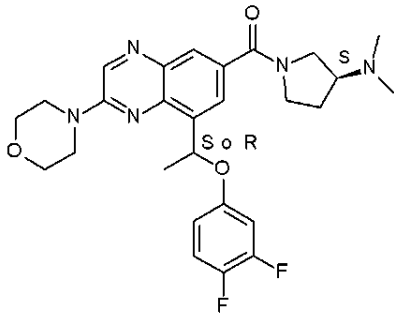
Preparación del compuesto 363 el compuesto 363a y el compuesto 363b



compuesto 363



compuesto 363a

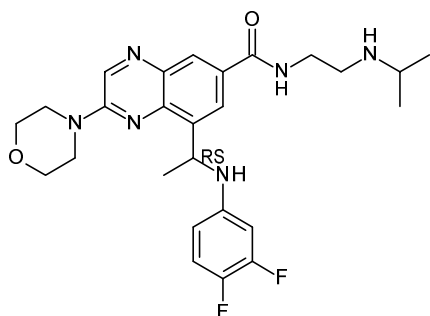


compuesto 363b

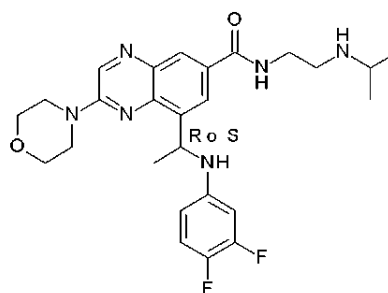
- 5 El compuesto 363 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 partiendo del compuesto 285 y (S)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina

La separación de los enantiómeros se realizó por SFC (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, iPrOH + 0.4 de iPrNH<sub>2</sub>). Las fracciones puras se mezclaron y se concentraron para proporcionar 20 mg (5 %) del compuesto 363a (P.F.: 80 °C, goma K) y 70 mg (19 %) del compuesto 363b (P.F.: 80 °C, goma K)

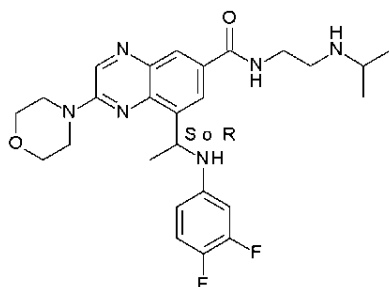
- 10 Preparación del compuesto 364, el compuesto 364a y el compuesto 364b



compuesto 364



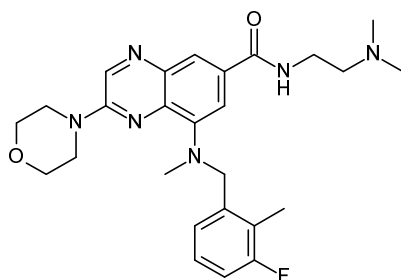
compuesto 364a



compuesto 364b

El compuesto 364 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 234 y *N*-isopropiletilendiamina como materiales de partida (280 mg, 58 %, P.F.: 80 °C goma (K)).

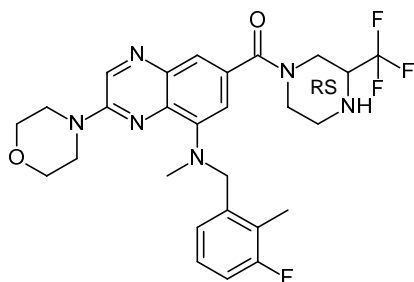
5 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m; 250 x 20 mm; fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH(0.3 % de *i*PrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Cada fracción se cristalizó en una mezcla de DCM/Et<sub>2</sub>O y dio, después de la filtración, 90 mg (18 %) del compuesto 364a (P.F.: 80 °C, goma (K)) y 89 mg (18 %) del compuesto 364b (P.F.: 80 °C, goma (K)).



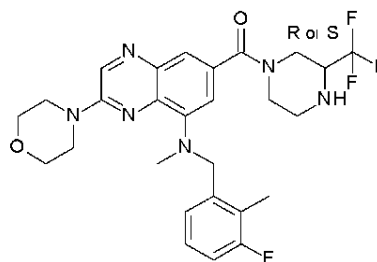
Preparación del compuesto 366:

El compuesto 366 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 307 como material de partida (154 mg, 66 %).

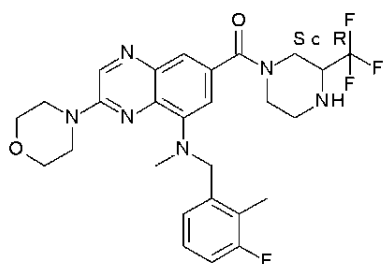
10 Preparación del compuesto 367, el compuesto 367a y el compuesto 367b



compuesto 367



compuesto 367a

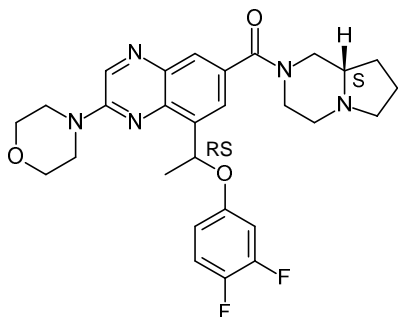


compuesto 367b

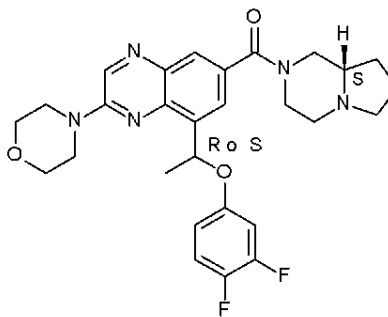
El compuesto 367 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5 usando el compuesto 307 y (+/-)-2-(Trifluorometil)piperazina como material de partida (453 mg, 85 %).

5 La separación de los enantiómeros de 453 mg del compuesto 367 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m; 250 x 30 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y cada fracción se cristalizó en una mezcla de Pentano/Et<sub>2</sub>O para dar, después de la filtración, 119 mg (22 %) del compuesto 367a y 127 mg (24 %) del compuesto 367b.

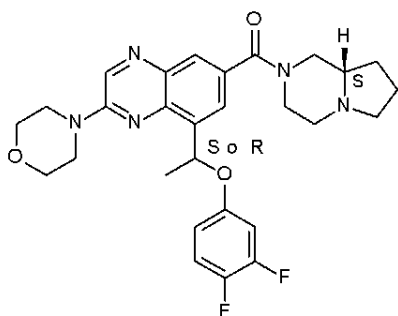
Preparación del compuesto 369, el compuesto 369a y el compuesto 369b



compuesto 369



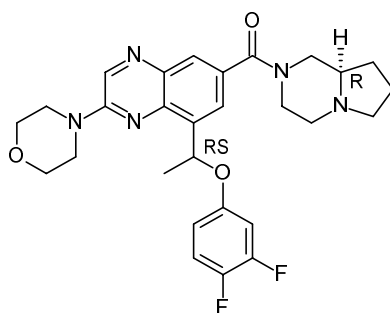
compuesto 369a



compuesto 369b

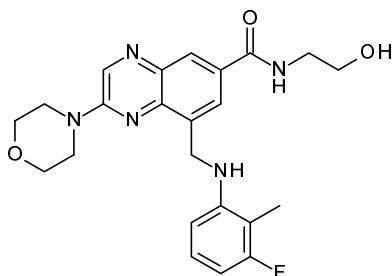
El compuesto 369 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 285 y (6S)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano como materiales de partida (800 mg; 96 %).

- 5 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH + *i*PrNH<sub>2</sub> al 0,4 %). Las fracciones puras se mezclaron y se concentraron para proporcionar la fracción A (470 mg) y la fracción B (450 mg). La fracción A se recogió con una mezcla de Et<sub>2</sub>O/pentano. El precipitado se filtró para proporcionar 180 mg (22 %) del compuesto 369a (22 %). La fracción B se recogió con una mezcla de DCM/pentano. El precipitado se filtró para proporcionar 140 mg (17 %) del compuesto 369b (P.F.: 147 °C, (DSC K)).



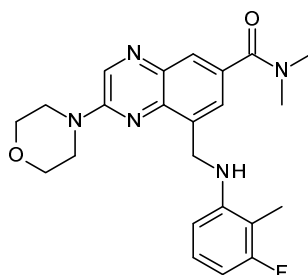
Preparación del compuesto 375:

- 10 El compuesto 375 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 285 y (R)-1,4-Diazabicyclo[4.3.0]nonano como materiales de partida (250 mg, 20 %, P.F.: 80 °C goma (K)).



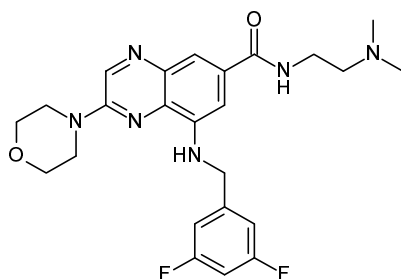
Preparación del compuesto 381:

El compuesto 381 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 312 usando el compuesto 327 y 2-aminoetanol como materiales de partida (162 mg, 73 %).



Preparación del compuesto 382:

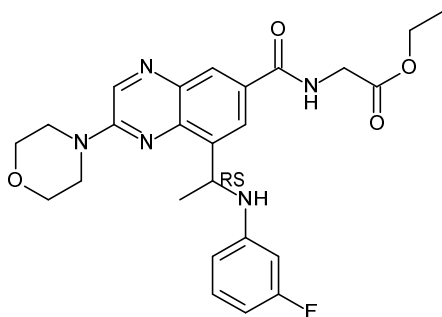
El compuesto 382 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 312, usando el compuesto 327 y dimetil amina (solución 2 M en THF) como materiales de partida (136 mg, 64 %, P.F.: 150 °C (DSC)).



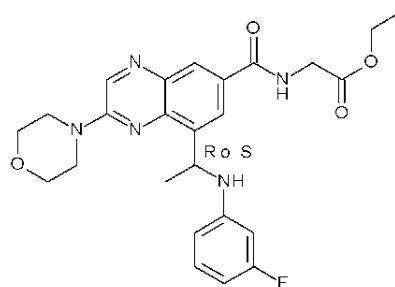
5 Preparación del compuesto 384:

El compuesto 384 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 289 y *N,N*-dimetiletilendiamina como materiales de partida (66 mg, 19 %).

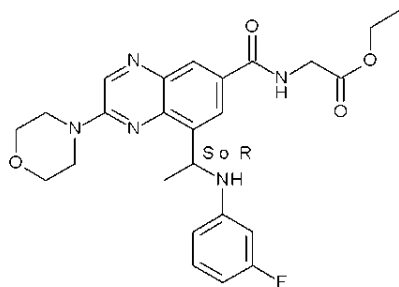
Preparación del compuesto 392, el compuesto 392a y el compuesto 392b



compuesto 392



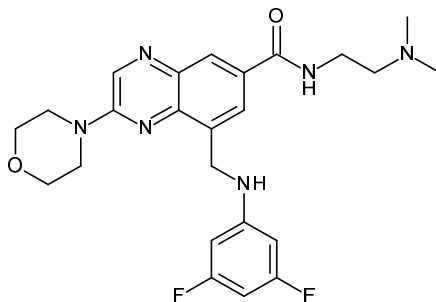
compuesto 392a



compuesto 392b

El compuesto 392 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 263 y clorhidrato de glicina etil éster como materiales de partida (727 mg, 66 %).

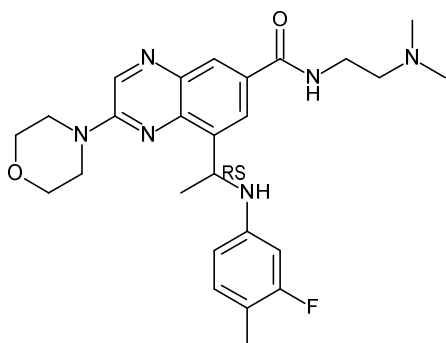
- 5 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m 250\*30 mm , Fase móvil: 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones que contenían los productos se concentraron para proporcionar, después de la liofilización, en una mezcla de ACN/agua (20/80), 220 mg (20 %) del compuesto 392a (P.F.: 80 °C, goma, Kofler) y 215 mg (20 %) del compuesto 392b .



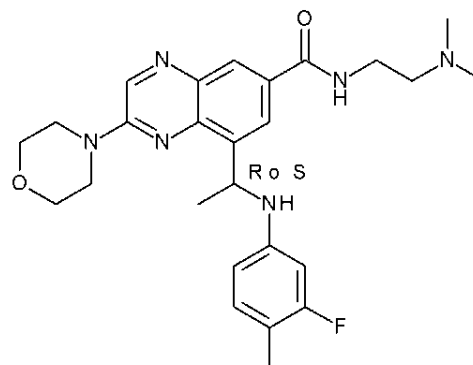
Preparación del compuesto 394:

El compuesto 394 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 312, usando el compuesto 331 y N,N-dimetiletilendiamina como materiales de partida (86 mg, P.F.: 161 °C (DSC)).

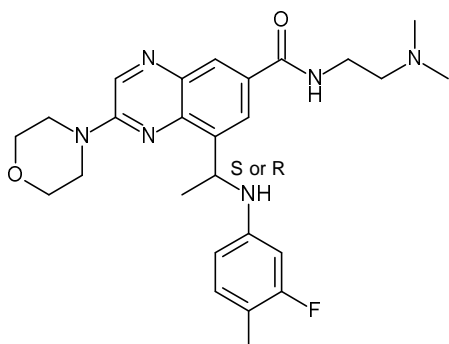
- 10 Preparación del compuesto 407, el compuesto 407a, el compuesto 407b



compuesto 407



compuesto 407a



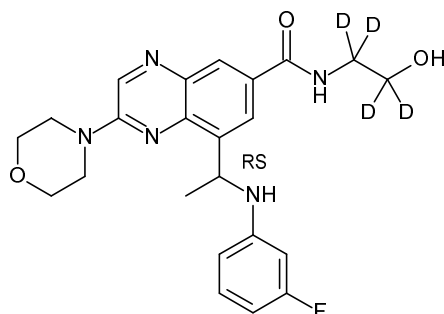
v

compuesto 407b

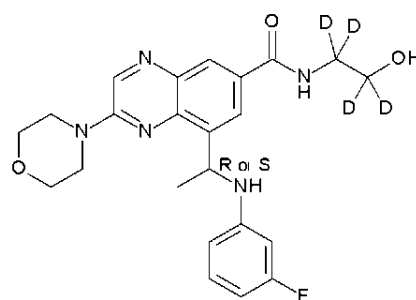
El compuesto 407 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 294 y N,N-dimetiletilendiamina como materiales de partida (588 mg, 85 %).

La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm, Fase móvil: 60 % de  $\text{CO}_2$ , 40 % de EtOH (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones que contenían los productos se concentraron para proporcionar, después de la liofilización, en una mezcla de ACN/agua (20/80), 232 mg (34 %) del compuesto 407a (P.F.: 115  $^\circ\text{C}$ , Kofler) y 170 mg (25 %) del compuesto 407b (P.F.: 105  $^\circ\text{C}$ , Kofler).

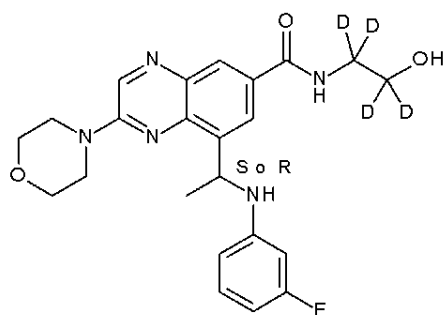
5 Preparación del compuesto 408, el compuesto 408a y el compuesto 408b



compuesto 408



compuesto 408a

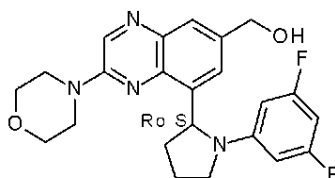


compuesto 408b

El compuesto 408 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 5, usando el compuesto 263 y etanol-1,1,2,2-d4-amina como materiales de partida (400 mg, 71 %).

10 La separación de los enantiómeros se realizó por SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5  $\mu\text{m}$  250 x 30 mm, Fase móvil: 55 % de  $\text{CO}_2$ , 45 % de  $i\text{PrNH}_2$  (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones que contenían los productos se concentraron para proporcionar, después de la cristalización en EtOH, 161 mg (28 %) del compuesto 408a (P.F.: 127  $^\circ\text{C}$ , DSC) y 131 mg (22 %) del compuesto 408b (P.F.: 123  $^\circ\text{C}$ , DSC).

Conversión C2



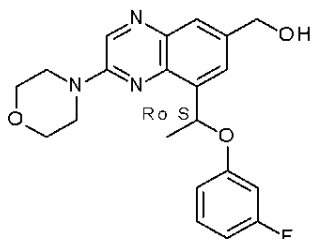
Preparación del compuesto 10:

15 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución al 20 % en tolueno) (15.8 ml; 3.79 mmol) a una solución del compuesto 249 (860 mg; 1.89 mmol) en THF (50 ml) a -70  $^\circ\text{C}$  en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a -70  $^\circ\text{C}$  durante 1 h 30. La solución se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite<sup>®</sup>. El producto se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (820 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 40 g; fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 594 mg que se

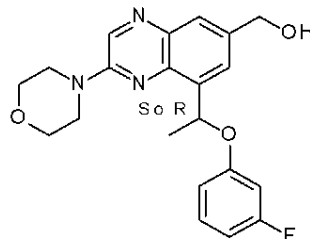


recristalizó con éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 425 mg (52 %) del compuesto 10. P.F.: 189 °C (DSC).

Preparación del compuesto 88 y el compuesto 89



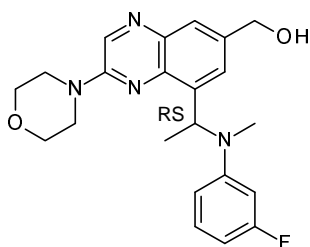
compuesto 88



compuesto 89

5 El compuesto 88 y el compuesto 89 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 10, usando el compuesto 257a como materiales de partida. Después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40 µm; 30 g; gradiente: del 65 % de heptano, 31.5 % de EtOAc, 3.5 % de MeOH al 30 % de heptano, 63 % de EtOAc, 7 % de MeOH), el residuo resultante (409 mg, espuma de color amarillo pálido) se purificó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil: 75 % de CO<sub>2</sub>, 25 % de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se coevaporaron por separado en 10 DCM (x2) y se secaron a presión reducida (16 h, 50 °C) para dar respectivamente 144 mg (28 %, espuma de color amarillo pálido) del compuesto 88 y 160 mg (30 %, espuma de color amarillo pálido) del compuesto 89.

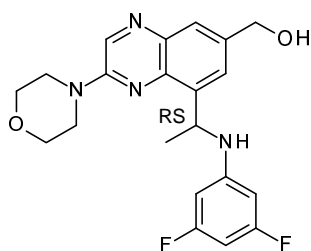
Preparación del compuesto 111



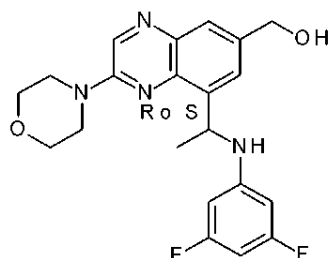
compuesto 111

15 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución al 20 % en tolueno) (1.96 ml; 0.47 mmol) a una solución del compuesto 97 (100 mg; 0.24 mmol) en THF (7 ml) a -70 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 h. La solución se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite®. El producto se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (100 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice esencial irregular 10 g; fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (59 mg; compuesto impuro 111) se recogió con DCM. Se burbujeó oxígeno en la solución durante 30 min y la solución se agitó a ta durante 20 una noche. Después, la solución se evaporó a sequedad. El residuo (54 mg) se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18 5 µm; 30\*150 mm; gradiente: del 65 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.5 %, 35 % de ACN al 25 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.5 %, 75 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 30 mg (32 %) del compuesto 111. P.F.: 80 °C (K).

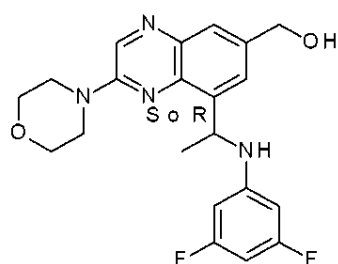
Preparación del compuesto 84, el compuesto 154a y el compuesto 154b



compuesto 84

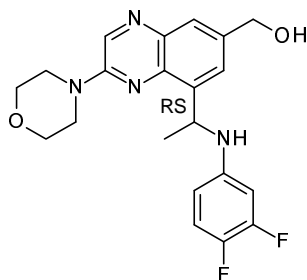


compuesto 154a



compuesto 154b

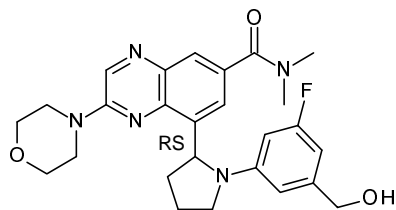
5 El compuesto 84, el compuesto 154a y el compuesto 154b se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 111, usando el compuesto 80 como material de partida. El compuesto 84 (2.6 g) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 65 % de CO<sub>2</sub>, 35 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones, que se recogieron por separado en éter dietílico y heptano, se filtraron y se secaron al vacío para dar respectivamente 220 mg (5 %) del compuesto 154a y 210 mg (5 %) del compuesto 154b. P.F.: 90 °C (K).



Preparación del compuesto 303:

El compuesto 303 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 10 usando el compuesto 233 como material de partida. (100 mg, 33 %, P.F.: 138 °C, DSC).

10 Conversión C3

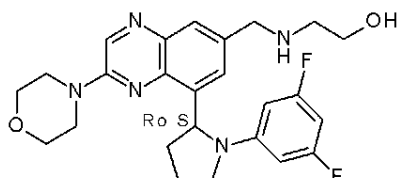


Preparación del compuesto 45:

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (7 mg; 0.19 mmol) a una solución del compuesto 44 (90 mg; 0.19 mmol) en MeOH (2 ml) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 4 h. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O, se filtró a través de un lecho de celite® y se

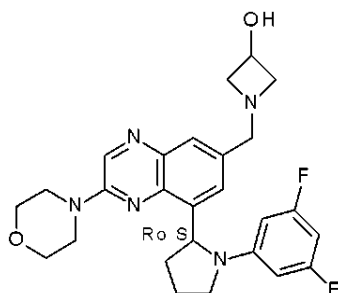
extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (110 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 30 g; fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad. El residuo (65 mg) se liofilizó con 80/20 de agua/ACN para dar 62 mg (69 %, sólido de color amarillo) del compuesto 45. P.F.: 80 °C (goma, K).

## 5 Conversión C4



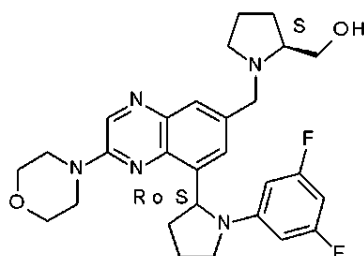
Preparación del compuesto 14:

10 Se añadió 2-aminoetanol (0.21 ml; 3.53 mmol) a una solución del compuesto 250 (150 mg; 0.35 mmol) en MeOH (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (20 mg; 0.53 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 145 mg (88 %) del compuesto 14. P.F.: 140 °C (K).



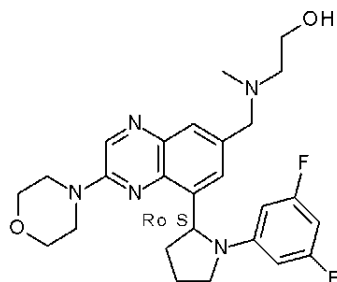
Preparación del compuesto 76:

15 El compuesto 250 (100 mg; 0.24 mmol) se añadió a una solución de clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (258 mg; 2.36 mmol) y acetato sódico (193 mg; 2.36 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (18 mg; 0.47 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 30. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (210 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular 15-40  $\mu\text{m}$ ; 24 g; fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH, 0.1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 115 mg (100%) del compuesto 76. P.F.: 90 °C (DSC).



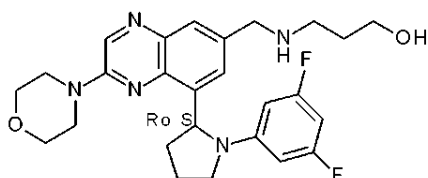
Preparación del compuesto 77:

El compuesto 77 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 76, usando el compuesto 250 y L-prolinol como materiales de partida (liofilizado: 48 mg, 80 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



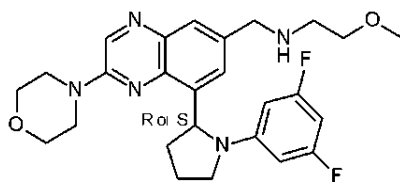
Preparación del compuesto 101:

El compuesto 101 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 76, usando el compuesto 250 y 2-(metilamino)etanol como materiales de partida (72 mg, 63 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



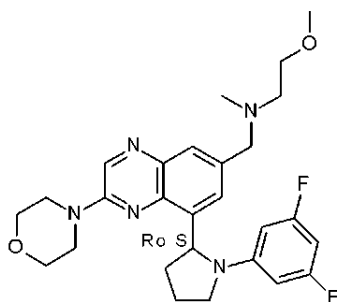
Preparación del compuesto 102:

- 5 El compuesto 102 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 14, usando el compuesto 250 y 3-amino-1-propanol como materiales de partida (55 mg, 48 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 103:

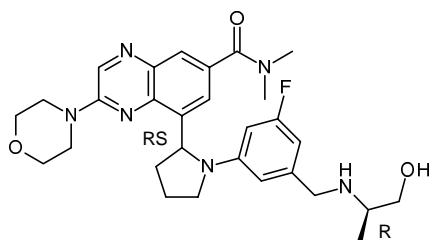
El compuesto 103 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 14, usando el compuesto 250 y 2-metoxietilamina como materiales de partida (83 mg, 73 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



- 10 Preparación del compuesto 112:

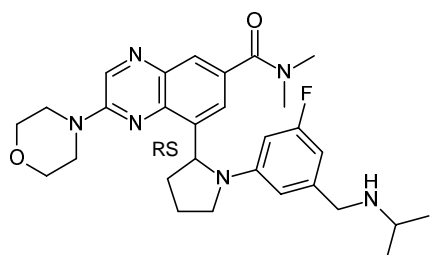
El compuesto 112 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 76, usando el compuesto 250 y N-(2-(metoxietil)metilamina) como materiales de partida (76 mg, 22 %). P.F.: 80 °C (goma, K).

Conversión C5



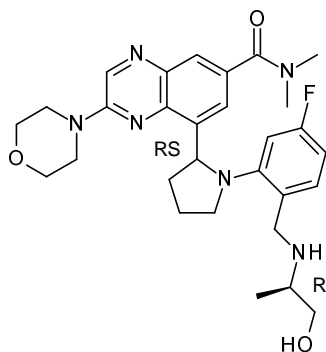
Preparación del compuesto 48:

El compuesto 48 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 14, usando el compuesto 44 y D-alaninol como materiales de partida (lío-filizado: 27 mg, 48 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 49:

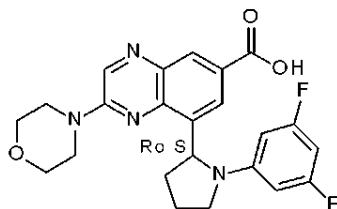
- 5 El compuesto 49 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 14, usando el compuesto 44 e isopropilamina como materiales de partida (lío-filizado: 14 mg, 21 %). P.F.: 80 °C (goma, K).



Preparación del compuesto 67:

El compuesto 67 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 14, usando el compuesto 44 y D-alaninol como material de partida (lío-filizado: 25 mg, 20 %). P.F.: 80 °C (goma, K).

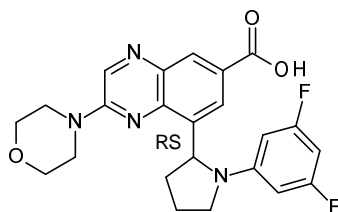
- 10 Conversión C6



Preparación del compuesto 251:

- 15 Una solución de hidróxido de litio monohidrato (370 mg; 8.8 mmol) en agua (3 ml) se añadió a una mezcla del compuesto 249 (400 mg; 0.88 mmol) en THF (12 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta. Se añadió hielo-agua y la solución se acidificó lentamente con una solución acuosa 3 N de HCl. Un precipitado se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para dar 226 mg de la fracción 1. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo (88 mg) se combinó con la fracción 1 (226 mg) y el residuo resultante

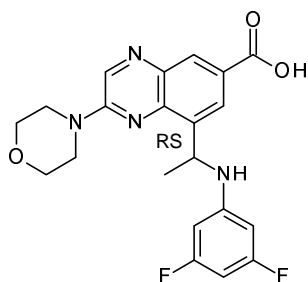
(314 mg) se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18 5  $\mu$ m; 30\*150 mm; gradiente: del 75 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5 %, 25 % de ACN al 35 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5 %, 65 % de ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 196 mg (51 %) del compuesto 251. P.F.: 299 °C (DSC).



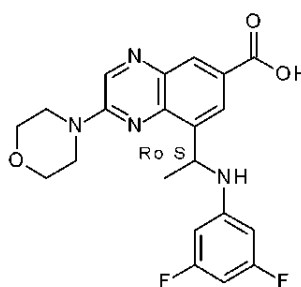
Preparación del compuesto 62:

- 5 El compuesto 62 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 254 como material de partida (1.05 g, 86 %; después de la recristalización en 150 mg: 58 mg, 5 % del compuesto 62. P.F.: >260 °C (K).

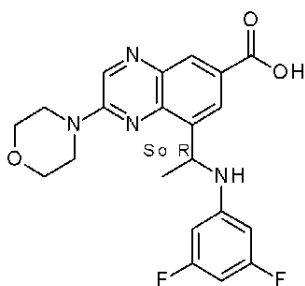
Preparación del compuesto 83a, el compuesto 83b y el compuesto 83c



compuesto 83a

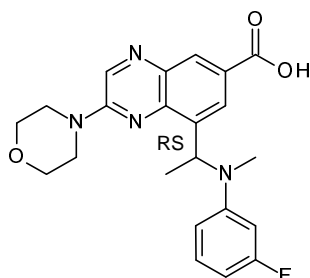


compuesto 83b



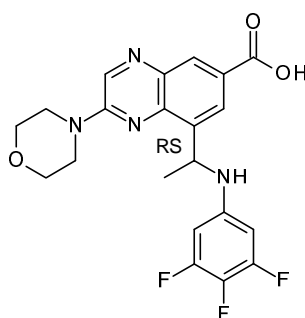
compuesto 83c

- 10 El compuesto 83a, el compuesto 83b y el compuesto 83c se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 80 como material de partida. Una primera reacción dio 56 mg (41 %) del compuesto 83a. P.F.: 240 °C (DSC). Una segunda reacción dio 1.3 g del compuesto 83a se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak IA 5  $\mu$ m; 250\*20 mm; fase móvil: 60 % de  $\text{CO}_2$ , 40 % de  $i\text{PrOH}$  (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar dos fracciones que se recogieron por separado con  $\text{H}_2\text{O}$ , se acidificaron con una solución acuosa 3 N de HCl. Los precipitados se filtraron, se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y éter dietílico y se secaron para dar respectivamente 287 mg (26 %) del compuesto 83b (P.F.: 180 °C, DSC) y 278 mg (25 %) del compuesto 83c (P.F.: 157 °C, DSC).
- 15



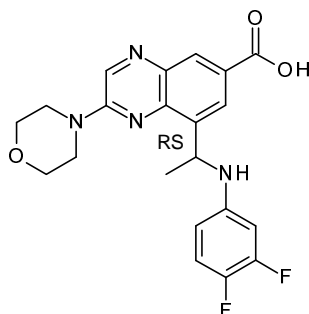
Preparación del compuesto 98:

El compuesto 98 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 97 como material de partida (después de la recristalización: 177 mg, 77 %. P.F.: 240 °C (DSC).



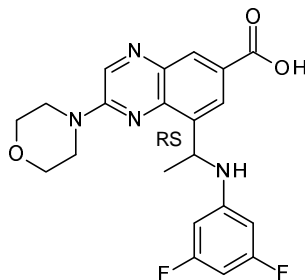
Preparación del compuesto 170:

- 5 El compuesto 170 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 266 como material de partida (1.15 g, 88 %. P.F.: 285 °C (DSC).



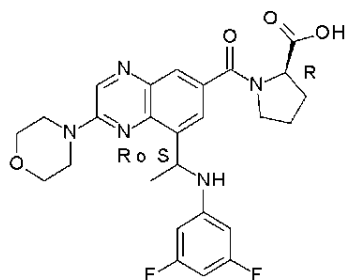
Preparación del compuesto 234:

El compuesto 234 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 233 como material de partida (8.57 g, 95 %).



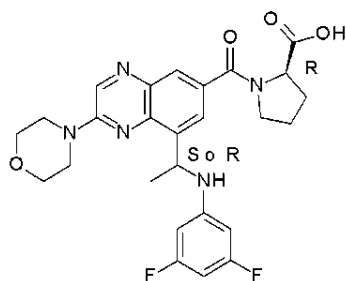
- 10 Preparación del compuesto 236:

El compuesto 236 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 235 como material de partida. (11 g; 96 %) del compuesto 236. P.F.: 240 °C (DSC)



Preparación del compuesto 239:

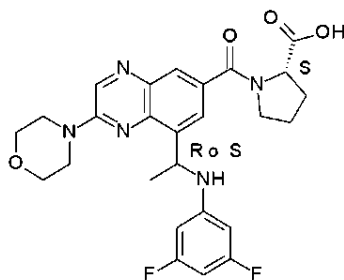
El compuesto 239 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 272a como material de partida. Se agitó la reacción a ta durante la noche. (44 mg; 52 %) del compuesto 239.



5 Preparación de compuesto 240:

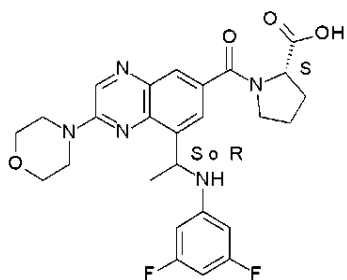
1.73 H<sub>2</sub>O 0.68 HCl

El compuesto 240 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 272b como material de partida. Se agitó la reacción a ta durante la noche. (42 mg; 50 %) del compuesto 240 (1.73 H<sub>2</sub>O 0.68 HCl).



Preparación del compuesto 241:

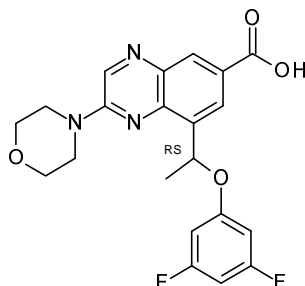
10 El compuesto 241 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 273a como material de partida. Se agitó la reacción a ta durante la noche. (76 mg; 73 %) del compuesto 241.



Preparación del compuesto 242:

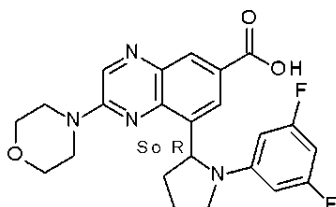


El compuesto 242 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 273b como material de partida. Se agitó la reacción a ta durante la noche. (76 mg; 73 %) del compuesto 242.



Preparación del compuesto 248:

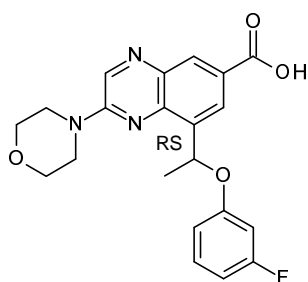
- 5 A una solución del compuesto 248 (1.36 g, 2.05 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH (6.16 ml, 1 M, 6.16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se acidificó lentamente con una solución acuosa de HCl (1 N). El precipitado se filtró para dar 797 mg (93 %; aceite de color amarillo) del compuesto 248.



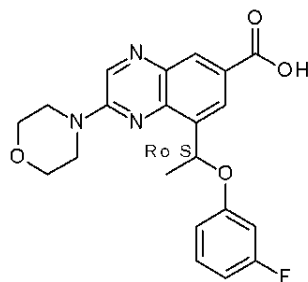
Preparación del compuesto 253:

- 10 El compuesto 253 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 252 como material de partida (200 mg, 88 %). El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

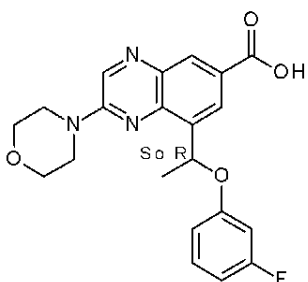
Preparación del compuesto 257a, el compuesto 257b y el compuesto 257c



compuesto 257a

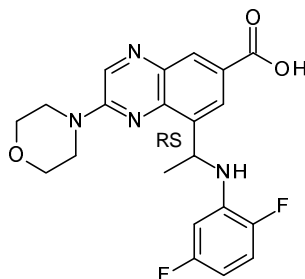


compuesto 257b



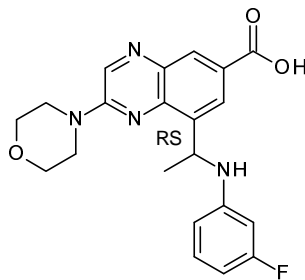
## compuesto 257c

El compuesto 257a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 248, usando el compuesto 256 como material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se evaporó al vacío. El residuo se acidificó lentamente con una solución acuosa 1 N de HCl, se filtró y se secó al vacío. El compuesto 257a (994 mg, 98 %, sólido de color amarillo) se purificó por SFC quiral (Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$  250\*30 mm; fase móvil: 80 % de  $\text{CO}_2$ , 20 % de  $i\text{PrOH}$  (0.3 % de  $i\text{PrNH}_2$ )). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 196 mg (aceite de color amarillo) de la fracción 1 y 145 mg (aceite de color amarillo) de la fracción 2. La fracción 1 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu\text{m}$ ; 10 g; gradiente: del 96 % de DCM, 4 % de  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5) al 82 % de DCM, 18 % de  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (109 mg, aceite de color amarillo pálido) se purificó por fase inversa (X-Bridge-C18 5  $\mu\text{m}$  30\*150 mm; gradiente: del 85 % ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ac. al 0.5 %), 15 % de ACN al 45 % ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ac. al 0.5 %), 55 % de ACN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se coevaporó en DCM/pentano (1/4) y se secó al vacío (50 °C, 16 h) para dar 66 mg (7 %, sólido de color amarillo pálido) del compuesto 257b. La fracción 2 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular; 15-40  $\mu\text{m}$ ; 10 g; gradiente: del 96 % de DCM, 4 % de  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5) al 80 % de DCM, 20 % de  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró en DCM/pentano (1/4), se filtró y se secó al vacío (50 °C, 16 h) para dar 119 mg (12 %, sólido de color amarillo pálido) del compuesto 257c.



## Preparación del compuesto 261:

El compuesto 261 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 260 como material de partida (280 mg, 90 %, sólido de color amarillo).

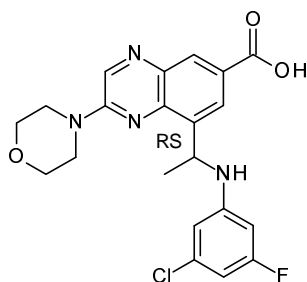


## 20 Preparación del compuesto 263:

El compuesto 263 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 248, usando el compuesto 262 como material de partida (577 mg, 96 %, sólido de color amarillo).

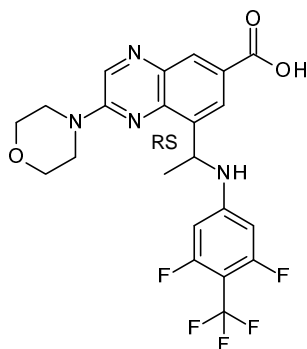
## Vía alternativa:

25 El compuesto 263 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 262 como material de partida (217 mg, cuant.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 h. Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.



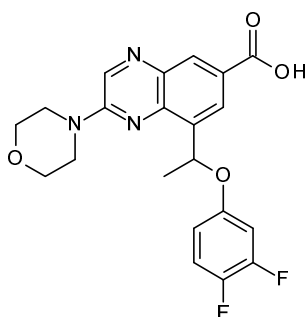
Preparación del compuesto 265:

El compuesto 265 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 264 como material de partida (170 mg, 47 %, sólido de color amarillo). El producto se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.



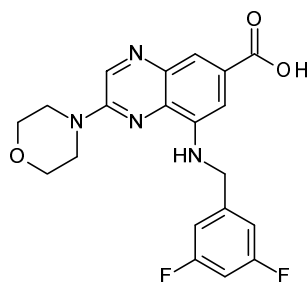
5 Preparación del compuesto 270:

El compuesto 270 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251 usando el compuesto 269 como material de partida (890 mg; 100 %). Se usó el producto sin purificación en el siguiente paso.



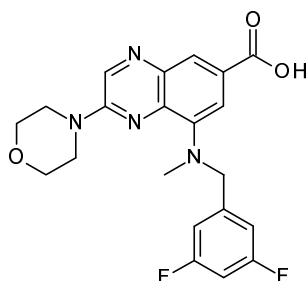
Preparación del compuesto 285:

10 El compuesto 285 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251 usando el compuesto 209 como material de partida (3.5 g, 90 %).



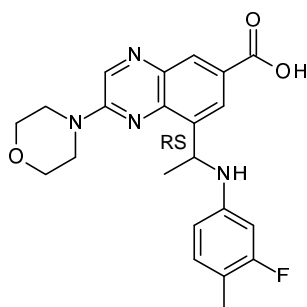
Preparación de compuesto 289:

El compuesto 289 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 288 como material de partida (3.98 g, 84 %).



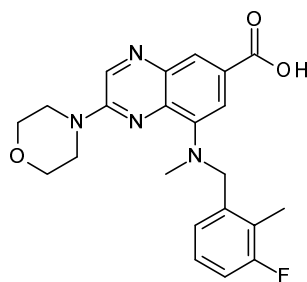
Preparación del compuesto 291:

5 El compuesto 291 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 290 como material de partida (300 mg, 48 %).



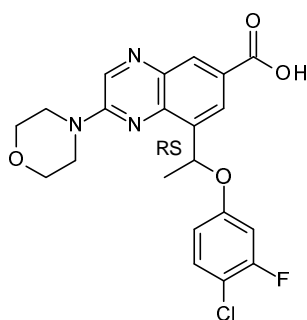
Preparación del compuesto 294:

El compuesto 294 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el compuesto 293 como material de partida (3.8 g, 95 %).



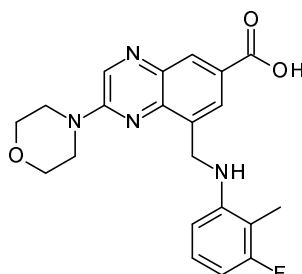
Preparación de compuesto 307:

10 El compuesto 307 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 83a usando el compuesto 306 como material de partida (2.8 g; 113 %).



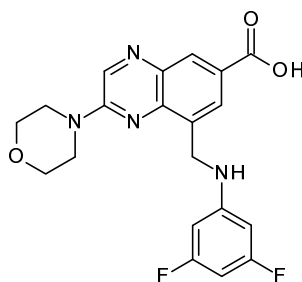
Preparación del compuesto 311:

El compuesto 311 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 248 usando el compuesto 310 como material de partida (1 g, 59 %).



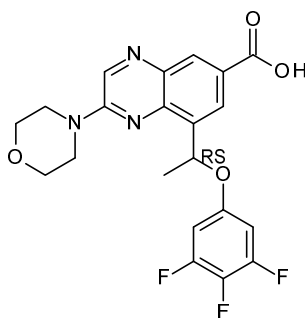
Preparación del compuesto 327:

- 5 A una suspensión del compuesto 326 (1.52 g; 3.70 mmol) en MeTHF (15 ml) y MeOH (15 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (22.2 ml; 22.2 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h y después a 50 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a ta, el producto en bruto se concentró al vacío. El residuo se acidificó lentamente con una solución acuosa 1 N de HCl (hasta pH 4) y el precipitado formado se filtró en una frita de vidrio. El sólido se recogió en EtOH y se evaporó al vacío para dar 900 mg (61 %) del compuesto 327 en forma de un sólido de color amarillo.



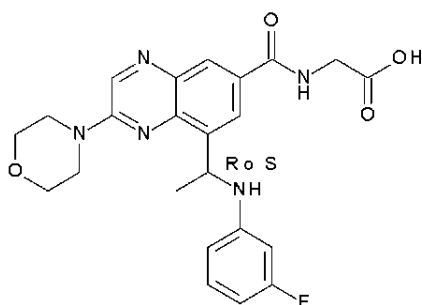
Preparación del compuesto 331:

- 10 El compuesto 331 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 327 usando el compuesto 330 como material de partida (298 mg, 61 %).



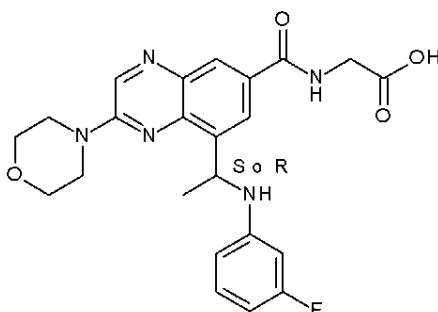
Preparación del compuesto 378:

El compuesto 378 (se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 248, usando el compuesto 377 como material de partida (1.67 g, 99 %).



Preparación del compuesto 393a:

El compuesto 393a se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el material de partida apropiado (108 mg, 57 %, P.F.: 115 °C, goma, Kofler).

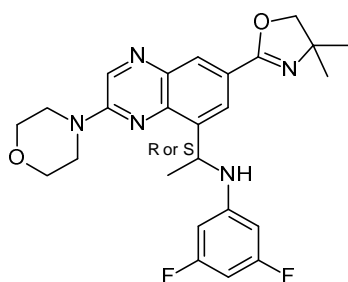


Preparación del compuesto 393b:

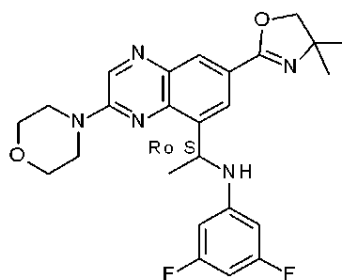
- 5 El compuesto 393b se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 251, usando el material de partida apropiado (110 mg, 51 %, P.F.: 196 °C, DSC).

Conversión C7

Preparación del compuesto 186 y el compuesto 187



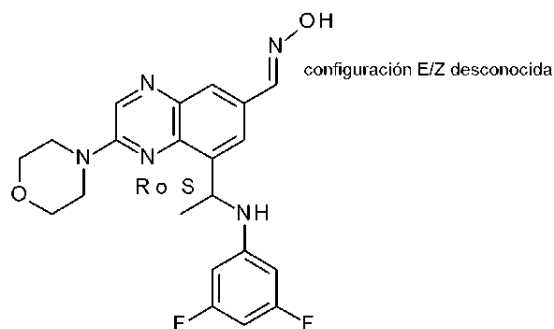
compuesto 186



Intermediario 187

- 10 A 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (0.5 ml; 7.21 mmol) a una solución del compuesto 169 (350 mg; 0.72 mmol) en DCM (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y una solución acuosa al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (320 mg) se combinó con otro lote procedente de una reacción realizada en 206 mg del compuesto 169. Los dos residuos se purificaron juntos por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g, fase móvil; del 100 % de DCM al 97 % de DCM, 3 % de MeOH, 0.3 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron.
- 15 El residuo (333 mg) se purificó por SFC quiral (CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm; fase móvil: 80 % de CO<sub>2</sub>, 20 % de EtOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 136 mg (25 %) del compuesto 186 (P.F.: 80 °C (goma, K)) y 139 mg (26 %) del compuesto 187 (P.F.: 80 °C (goma, K)).

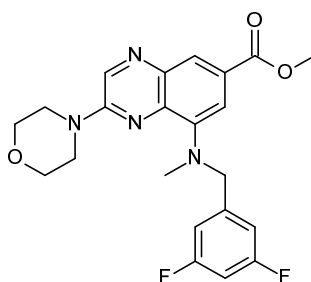
Conversión C8



Preparación del compuesto 225:

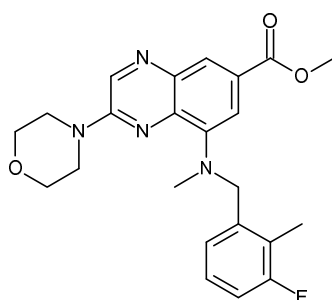
5 Una mezcla del compuesto 271 (200 mg; 0.50 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (105 mg; 1.51 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (3 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm; 300 g; fase móvil: 96 % de DCM, 4 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (110 mg) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado de color amarillo se eliminó por filtración y se secó para dar 75 mg (36 %) del compuesto 225. P.F.: 80 °C (goma, K).

Conversión C9



Preparación del compuesto 290:

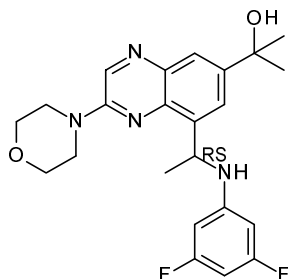
10 Se añadió en porciones una NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (202.7 mg, 5.07 mmol) a una solución del compuesto 289 (1 g, 2.41 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C (enfriamiento con baño de hielo). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 15 min y después se añadió yodometano (300 µl, 4.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 650 mg (63 %) del compuesto 290.



Preparación de compuesto 306:

20 Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral; 1.023 g, 25.582 mmol) a una solución del compuesto 305 (5 g, 12.18 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C (enfriamiento con baño de hielo). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 15 min y después se añadió yodometano (1.52 ml, 24.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría. El producto se extrajo con AcOEt y la capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo (6.6g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g de SiOH 20-45 µm, gradiente de 40/60 a 10/90 de Heptano/EtOAc). Las fracciones se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 1.9 g (37 %) del compuesto 306.

## Conversión C10

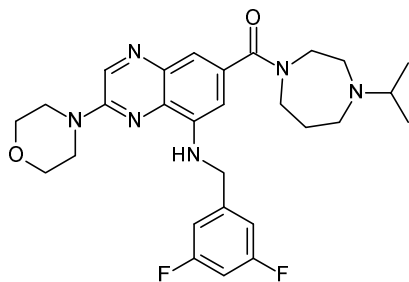


## Preparación de compuesto 341:

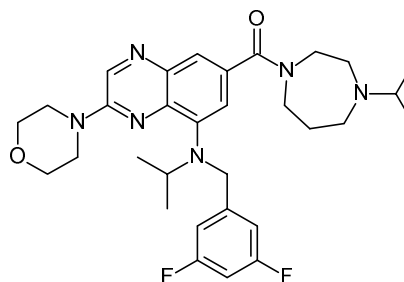
- 5 En una atmósfera de N<sub>2</sub> a 10 °C, se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en E<sub>2</sub>O (467 µl; 1.4 mmol) a una solución del compuesto 80 (300 mg, 0.7 mmol) en THF (12 ml). La solución se agitó a 10 °C durante 2 h. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua fría y una solución al 10 % de NH<sub>4</sub>Cl. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (300 mg) se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: sílice esencial irregular 40 g, Fase móvil: 98 % de DCM, 2 % de MeOH, 0.1 % de NH<sub>4</sub>OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se liofilizó con acetonitrilo/agua (20/80) para dar 40 mg (13 %) del compuesto 341 en forma de polvo de color blanco. P.F.: 80 °C, goma, K.
- 10

## Conversión C11

## Preparación del compuesto 360 y el compuesto 361

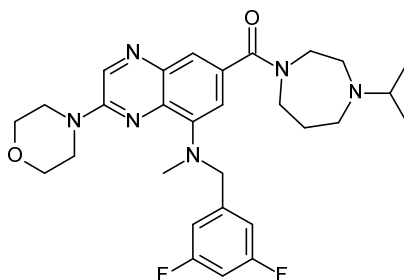


compuesto 360



Intermediario 361

- 15 El compuesto 351 (210 mg, 0.435 mmol), 2-yodopropano (47.87 µl, 1.7 g/ml, 0.479 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (425.393 mg, 1.306 mmol) en ACN (10 ml) se agitaron a 80 °C durante 18 h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo (325 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g de SiOH 15 µm, gradiente de 98/2/0.2 a 90/10/1). Las fracciones se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 90 mg (39 %) del compuesto 360 y 30 mg (12 %) del compuesto 361.

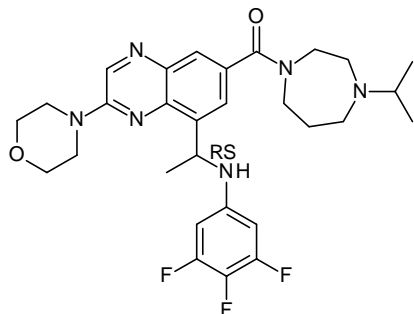


## Preparación del compuesto 373:

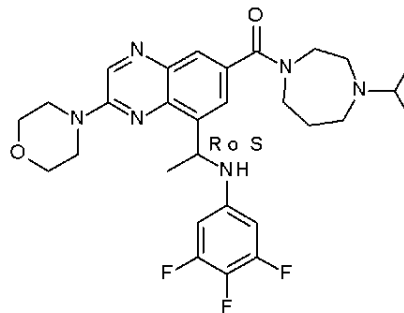
- 20 El compuesto 373 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 360 usando el compuesto 372 como material de partida (105 mg; 92 %).



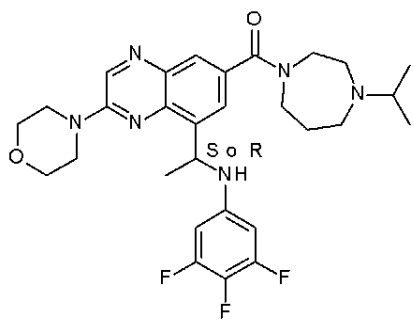
Preparación del compuesto 388, el compuesto 388a y 388b



compuesto 388



compuesto 388a

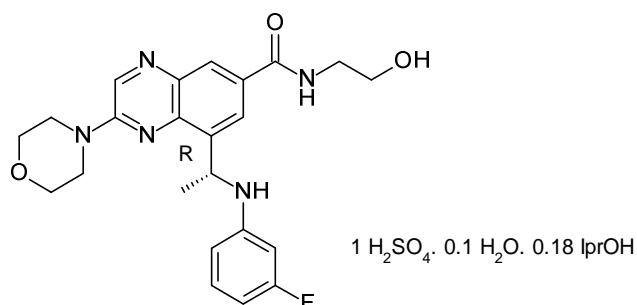


compuesto 388b

El compuesto 388 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo como se describe para la síntesis del compuesto 360 usando el compuesto 387 como material de partida (90 mg; 28 %).

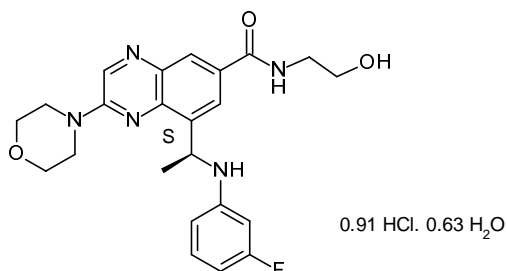
- 5 La separación de los enantiómeros de 90 mg del compuesto 388 se realizó por SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil: 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % de iPrOH (0.3 % de iPrNH<sub>2</sub>). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar, después de la liofilización, 46 mg (14 %) del compuesto 388a y 47 mg (14 %) del compuesto 388b.

Conversión C12



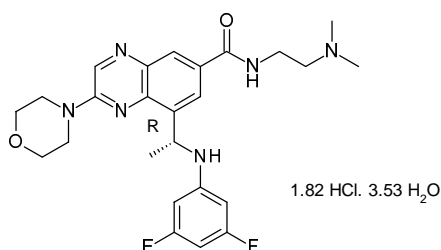
Preparación del compuesto 117a

- 10 El compuesto 117 (1 g; 2.17 mmol) se disolvió en isopropanol (32 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota una solución de ácido sulfúrico (58  $\mu$ l; 1.082 mmol). Apareció lentamente un precipitado y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó a 60 °C al vacío para dar 693 mg (58 %) del compuesto 117a (P.F.: 179 °C, DSC).



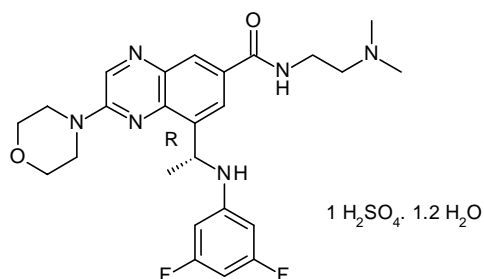
Preparación del compuesto 118a

5 El compuesto 118 (0.5g; 1.14 mmol) se disolvió en MeTHF (20 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota una solución de HCl, 4 M en dioxano (284  $\mu$ l; 1.14 mmol). Apareció lentamente un precipitado y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó a 60 °C al vacío para dar 411 mg (75 %) del compuesto 118a.



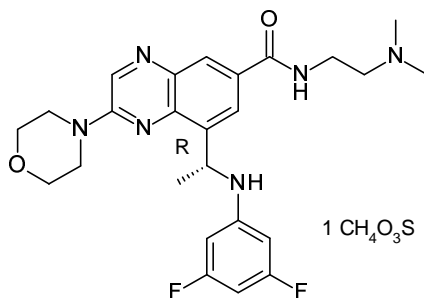
Preparación del compuesto 184a

10 A 0 °C, se añadió una solución de HCl, 4 M en dioxano (516  $\mu$ l; 2.06 mmol) a una solución del compuesto 184 (0.5 g; 1.03 mmol) disuelto en MeOH (10 ml). La solución se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante varios días. Se añadió Et<sub>2</sub>O; el precipitado de color rojo se filtró y se secó para dar 554 mg (87 %) del compuesto 184a (goma a 80 °C, K).



Preparación del compuesto 184b

A 0 °C, se añadió ácido sulfúrico (33  $\mu$ l; 0.619 mmol) a una solución del compuesto 184 (0.3 g; 0.619 mmol) disuelta en EtOH (3 ml). La solución se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió Et<sub>2</sub>O; el precipitado se filtró y se secó para dar 360 mg (97 %) del compuesto 184b (P.F.: 270 °C; DSC).



15 Preparación del compuesto 184c

A 0 °C, se añadió ácido metanosulfónico (40 µl; 0.619 mmol) a una solución del compuesto 184 (0.3 g; 0.619 mmol) disuelta en EtOH (3 ml). La solución se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió Et<sub>2</sub>O; el precipitado de color amarillo se filtró y se secó para dar 320 mg (89 %) del compuesto 184c (P.F.: 74 °C, DSC).

**Parte analítica**

5 **LCMS** (cromatografía de líquidos/espectrometría de masa)

La medición por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó utilizando una bomba de CL, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de los métodos a continuación).

10 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

15 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención (T<sub>r</sub>) experimentales e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ion molecular descrito corresponde a [M+H]<sup>+</sup> (molécula protonada) y/o [M-H]<sup>-</sup> (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, [M+HCOO]<sup>-</sup>, etc.). Para moléculas con patrones isotópicos múltiples (por ejemplo, Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método usado.

20 En lo sucesivo, "SQD" significa Detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado, "DAD" detector de matriz de diodos.

Tabla: Códigos del método de CLEM (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

| Código del método | Instrumento                                  | Columna                                   | Fase móvil  | Gradiente   | Flujo T de la columna | Tiempo de ejecución |
|-------------------|--|---|---|---|-----------------------|---------------------|
| Método 1          | Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™ | Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)    | A: 95 % de CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM/5 % de CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN | un 84.2 % de A durante 0.49 min, hasta un 10.5 % de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, vuelta a un 84.2 % de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73min.          | 0.343<br>-----<br>40  | 6.2                 |
| Método 2          | Waters: Acquity UPLC® H-Class – DAD y SQD 2  | Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)    | A: 95 % de CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM/5 % de CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN | De 84.2 % de A a 10.5 % de A en 2.18 min, mantener durante 1.94 min, de nuevo a 84.2 % de A en 0.73 min, mantener durante 0.73 min.   | 0.343<br>-----<br>40  | 6.1                 |
| Método 3          | Waters: Alliance® -DAD y ZQ™                 | Waters Atlantis® C18 (5 µm, 3.9 x 100 mm) | A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7mM, B: CH <sub>3</sub> CN, C: 0.2 % de HCOOH                 | 50 % de A/0 % de B durante 1.5 min, a 10 % de A/80 % de B en 3.5 min, mantenimiento durante 4 min, de nuevo a 50 % de A/0 % de B en 1.5 min, mantenimiento durante 1.5 min. | 0.8<br>-----<br>30    | 12                  |

**CDB**

5 Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (PF) con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 350 ° C. Los valores son valores máximos."

Para una serie de compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler, que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero móvil y una escala de temperatura en grados Celsius.

**RMN**

10 Los experimentos de RMN se realizaron un Bruker Avance 500 III usando bloqueo interno de deuterio y equipado con cabezal de sonda de triple resonancia inversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N TXI) o utilizando un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, utilizando bloqueo interno de deuterio y equipado con un cabezal de sonda de doble resonancia inversa (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SEI) con gradientes z y funcionando a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm).

**RO**

15 La rotación óptica (OR) se mide con un polarímetro 341 Perkin Elmer. La luz polarizada se hace pasar a través de una muestra con una longitud de recorrido de 1 decímetro y una concentración de la muestra de 0.2 a 0.4 gramos por cada 100 mililitros. Se pesan de 2 a 4 mg del producto en el vial, luego se disuelven con 1 a 1.2 ml de disolvente de espectroscopia (por ejemplo, dimetilformamida). La celda se llena con la solución y se coloca en el polarímetro a una temperatura de 20 ° C. La OR se lee con una precisión de 0.004°.

20 Cálculo de la concentración: peso en gramos x 100/volumen en ml

$[\alpha]_D^{20}$  : (rotación de lectura x 100) / (1.000 dm x concentración).

<sup>d</sup> es la línea D de sodio (589 nanómetro).

Tabla: N.º de Co. significa número de compuesto; tiempo de retención(*t<sub>r</sub>*) en min; PF significa punto de fusión (°C); dec significa descomposición; n.d. significa no determinado.

| N.º de Co. | PF (°C)    | Kofler (K) DSC | $t_R$ | [M+H] <sup>+</sup> / [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|------------|----------------|-------|---|-------------|
| 1          | 100        | K              | 3.10  | 468   | 1           |
| 2          | 80 (goma)  | K              | 3.11  | 468   | 1           |
| 3          | n.d.       | -              | 3.27  | 482   | 1           |
| 4          | n.d.       | -              | 3.26  | 482   | 1           |
| 5          | n.d.       | -              | 2.98  | 443   | 1           |
| 6          | n.d.       | -              | 2.98  | 443   | 1           |
| 7          | 206        | DSC            | 2.80  | 484   | 1           |
| 8          | 100 (goma) | K              | 2.80  | 484   | 1           |
| 9          | n.d.       | -              | 2.80  | 484   | 1           |
| 10         | 189        | DSC            | 3.06  | 427   | 1           |
| 11         | 228        | DSC            | 2.82  | 442   | 1           |
| 12         | 218        | DSC            | 2.82  | 442   | 1           |
| 13         | 217        | DSC            | 2.82  | 442   | 1           |
| 14         | 140        | K              | 2.69  | 470   | 1           |
| 15         | 80 (goma)  | K              | 3.18  | 441   | 1           |
| 16         | 80 (goma)  | K              | 3.18  | 441   | 1           |
| 17         | 170        | K              | 2.64  | 497   | 1           |
| 18         | 80 (goma)  | K              | 2.69  | 511   | 1           |
| 19         | 80 (goma)  | K              | 2.64  | 470   | 1           |
| 20         | 80 (goma)  | K              | 3.04  | 494   | 1           |
| 21         | 184        | DSC            | 2.78  | 438   | 1           |
| 22         | 183        | DSC            | 2.78  | 438   | 1           |
| 23         | n.d.       | -              | 3.05  | 398   | 1           |
| 24         | 100 (goma) | K              | 3.05  | 398   | 1           |
| 25         | 98 (goma)  | K              | 3.05  | 398   | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | $t_R$ | [M+H] <sup>+</sup> / [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-------|---|-------------|
| 26         | 80 (goma) | K              | 3.10  | 468   | 1           |
| 27         | 80 (goma) | K              | 3.06  | 432   | 1           |
| 28         | 80 (goma) | K              | 3.06  | 450   | 1           |
| 29         | n.d.      | -              | 3.22  | 464   | 1           |
| 30         | n.d.      | -              | 3.23  | 464   | 1           |
| 31         | 213       | DSC            | 3.49  | 455   | 1           |
| 32         | 80 (goma) | K              | 3.03  | 480   | 1           |
| 33         | 280       | DSC            | 3.12  | 480   | 1           |
| 34         | 160       | K              | 2.92  | 570   | 1           |
| 35         | 80 (goma) | K              | 3.23  | 464   | 1           |
| 36         | n.d.      | -              | 3.28  | 482   | 1           |
| 37         | 276       | DSC            | 3.12  | 480   | 1           |
| 38         | 146       | K              | 2.95  | 558   | 1           |
| 39         | 80 (goma) | K              | 2.84  | 537   | 1           |
| 40         | 80 (goma) | K              | 2.96  | 454   | 1           |
| 41         | 80 (goma) | K              | 2.98  | 462   | 1           |
| 42         | 80 (goma) | K              | 3.07  | 450   | 1           |
| 43         | 80 (goma) | K              | 2.93  | 558   | 1           |
| 44         | 80 (goma) | K              | 2.85  | 478   | 1           |
| 45         | 80 (goma) | K              | 2.57  | 480   | 1           |
| 46         | 80 (goma) | K              | 2.83  | 537   | 1           |
| 47         | 80 (goma) | K              | 2.92  | 522   | 1           |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | PF (°C)    | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o | Método HPLC |
|------------|------------|----------------|-----------------|---|---|-------------|
| 48         | 80 (goma)  | K              | 2.33            | 537   |   | 1           |
| 49         | 80 (goma)  | K              | 2.40            | 521   |   | 1           |
| 50         | 80 (goma)  | K              | 2.84            | 498   |   | 1           |
| 51         | 80 (goma)  | K              | 3.22            | 484   |   | 1           |
| 52         | 80 (goma)  | K              | 3.29            | 500   |   | 1           |
| 53         | n.d.       | -              | 2.99            | 443   |   | 1           |
| 54         | 80 (goma)  | K              | 2.81            | 475   |   | 1           |
| 55         | 80 (goma)  | K              | 3.45            | 514   |   | 1           |
| 56         | 55         | DSC            | 3.10            | 499   |   | 1           |
| 57         | 80 (goma)  | K              | 2.97            | 523   |   | 1           |
| 58         | 80 (goma)  | K              | 2.97            | 523   |   | 1           |
| 59         | n.d.       | -              | 2.69            | 473   |   | 1           |
| 60         | n.d.       | -              | 2.69            | 473   |   | 1           |
| 61         | n.d.       | -              | 2.69            | 473   |   | 1           |
| 62         | >260       | K              | 2.30            | 441   |   | 1           |
| 63         | 100 (goma) | K              | 2.77            | 510   |   | 1           |
| 64         | 80 (goma)  | K              | 3.02            | 524   |   | 1           |
| 65         | 80 (goma)  | K              | 2.76            | 496   |   | 1           |
| 66         | 80 (goma)  | K              | 2.81            | 498   |   | 1           |
| 67         | 80 (goma)  | K              | 2.27            | 537   |   | 1           |
| 68         | 49         | DSC            | 2.89            | 425   |   | 1           |
| 69         | 80 (goma)  | K              | 3.28            | 551   |   | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|---|-------------|
| 70         | 80 (goma) | K              | 2.88            | 498   |   | 1           |
| 71         | 80 (goma) | K              | 2.77            | 484   |   | 1           |
| 72         | 80 (goma) | K              | 2.60            | 497   |   | 1           |
| 73         | n.d.      | -              | 2.89            | 483   |   | 1           |
| 74         | n.d.      | -              | 2.89            | 483   |   | 1           |
| 75         | 80 (goma) | K              | 2.50            | 523   |   | 1           |
| 76         | 90        | DSC            | 2.81            | 482   |   | 1           |
| 77         | 80 (goma) | K              | 3.09            | 510   |   | 1           |
| 78         | 235       | DSC            | 3.08            | 503   |   | 1           |
| 79         | n.d.      | -              | 2.14            | 483   |   | 1           |
| 80         | 244       | DSC            | 3.18            | 429   |   | 1           |
| 81         | n.d.      | -              | 2.62            | 485   |   | 1           |
| 82         | n.d.      | -              | 5.81            | 511   |   | 3           |
| 83a        | 240       | DSC            | 2.12            | 415   |   | 1           |
| 83b        | 180       | DSC            | 2.10            | Fragmento m/z 286 (débil 414.9)                   | 1 |             |
| 83c        | 157       | DSC            | 2.10            | Fragmento m/z 286 (débil 415.0)                   | 1 |             |
| 84         | 80 (goma) | K              | 2.76            | 401   |   | 1           |
| 85         | n.d.      | -              | 2.74            | 424   |   | 1           |
| 86         | 76        | DSC            | 2.79            | 481   |   | 1           |
| 87         | 74        | DSC            | 2.77            | 481   |   | 1           |
| 88         | n.d.      | -              | 2.83            | 384   |   | 1           |
| 89         | n.d.      | -              | 2.83            | 384   |   | 1           |
| 90         | n.d.      | -              | 2.88            | 494   |   | 1           |
| 91         | n.d.      | -              | 2.88            | 494   |   | 1           |
| 92         | n.d.      | -              | 2.88            | 494   |   | 1           |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | PF (°C)      | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o Método HPLC |
|------------|--------------|----------------|-----------------|---|---------------|
| 93         | 80 (goma)    | K              | 2.92            | 497   | 1             |
| 94         | 80 (goma)    | K              | 2.71            | 496   | 1             |
| 95         | 80 (goma)    | K              | 2.73            | 496   | 1             |
| 96         | 80 (goma)    | K              | 2.71            | 426   | 1             |
| 97         | 146          | DSC            | 3.46            | 425   | 1             |
| 98         | 240          | DSC            | 2.15            | 411   | 1             |
| 99         | 189          | DSC            | 3.33            | 445   | 1             |
| 100        | n.d.         | -              | 2.66            | 383   | 1             |
| 101        | 80 (goma)    | K              | 2.99            | 484   | 1             |
| 102        | 80 (goma)    | K              | 2.68            | 484   | 1             |
| 103        | 80 (goma)    | K              | 3.04            | 484   | 1             |
| 104        | 80 (goma)    | K              | 2.70            | 466   | 1             |
| 105        | 161          | DSC            | 2.92            | 480   | 1             |
| 106        | 80 (goma)    | K              | 3.74            | 411   | 1             |
| 107        | 80-90 (goma) | K              | 3.74            | 411   | 1             |
| 111        | 80           | K              | 2.91            | 397   | 1             |
| 112        | 80 (goma)    | K              | 3.46            | 498   | 1             |
| 113        | 307          | DSC            | 2.70            | 493   | 1             |
| 114        | 303          | DSC            | 2.70            | 493   | 1             |
| 115        | 327          | DSC            | 2.65            | 480   | 1             |
| 116        | 332          | DSC            | 2.64            | 480   | 1             |
| 117        | n.d.         | -              | 2.44            | 440   | 1             |
| 117a       | 179          | DSC            | 2.46            | 440   | 1             |
| 118        | 237          | DSC            | 2.44            | 440   | 1             |
| 118a       | n.d.         | -              | 2.45            | 440   | 1             |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|---------------|
| 119        | 80        | K              | 2.84            | 482   | 1             |
| 120        | 80        | K              | 2.76            | 462   | 1             |
| 121        | 80        | K              | 2.59            | 478   | 1             |
| 122        | n.d.      | -              | 2.40            | 454   | 1             |
| 122a       | 116       | DSC            | 2.31            | 454   | 1             |
| 123        | n.d.      | -              | 2.40            | 454   | 1             |
| 123a       | 130       | DSC            | 2.34            | 454   | 1             |
| 124        | 80 (goma) | K              | 2.88            | 526   | 1             |
| 125        | 80 (goma) | K              | 2.91            | 476   | 1             |
| 126        | 80 (goma) | K              | 2.89            | 476   | 1             |
| 127        | 80 (goma) | K              | 3.09            | 434   | 1             |
| 128        | 80 (goma) | K              | 3.09            | 434   | 1             |
| 129        | 80        | K              | 2.63            | 528   | 1             |
| 130        | 159       | DSC            | 2.50            | 467   | 1             |
| 131        | 80        | K              | 2.55            | 473   | 1             |
| 132        | 80 (goma) | K              | 2.39            | 471   | 1             |
| 133        | 80 (goma) | K              | 3.06            | 516   | 2             |
| 134        | 80 (goma) | K              | 2.28            | 508   | 2             |
| 135        | 144       | DSC            | 2.90            | 423   | 1             |
| 136        | 184       | DSC            | 2.67            | 438   | 2             |
| 137        | 80 (goma) | K              | 2.20            | 485   | 2             |
| 138        | n.d.      | -              | 2.11            | 453   | 2             |
| 139        | n.d.      | -              | 2.11            | 453   | 2             |
| 140        | 80 (goma) | K              | 2.86            | 454   | 2             |
| 141        | 80 (goma) | K              | 2.86            | 454   | 2             |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|---------------|
| 142        | 80 (goma) | K              | 2.84            | 537   | 2             |
| 143        | 80 (goma) | K              | 2.53            | 511   | 2             |
| 144        | 80 (goma) | K              | 2.40            | 497   | 2             |
| 145        | 80 (goma) | K              | 2.30            | 472   | 2             |
| 146        | 80 (goma) | K              | 2.92            | Fragmento m/z 355 (débil 500)                     | 1             |
| 147        | 80 (goma) | K              | 2.56            | 487   | 1             |
| 148        | n.d.      | -              | 2.68            | 544   | 1             |
| 149        | 80 (goma) | K              | 2.40            | 501   | 1             |
| 150        | 110       | K              | 2.67            | 406   | 1             |
| 151        | 80 (goma) | K              | 2.84            | 407   | 1             |
| 152        | 80 (goma) | K              | 2.47            | 485   | 1             |
| 153        | 90 (goma) | K              | 2.73            | 372   | 1             |
| 154a       | n.d.      | -              | 2.76            | 401   | 1             |
| 154b       | 90        | K              | 2.76            | 401   | 1             |
| 155        | 186       | DSC            | 2.58            | 431   | 1             |
| 156        | n.d.      | -              | 2.88            | Fragmento m/z 383 (débil 518)                     | 1             |
| 157        | n.d.      | -              | 2.88            | Fragmento m/z 383 (débil 518)                     | 1             |
| 158        | n.d.      | -              | 2.96            | 439   | 1             |
| 159        | n.d.      | -              | 2.96            | 439   | 1             |
| 160        | 229       | DSC            | 2.79            | Fragmento m/z 383 (débil 530)                     | 1             |
| 161        | 228       | DSC            | 2.79            | 530   | 1             |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|---------------|
| 162        | 80 (goma) | K              | 3.22            | Fragmentos m/z 353 y 383                          | 1             |
| 163        | 239       | DSC            | 3.21            | Fragmentos m/z 353 y 383                          | 1             |
| 164        | 116       | DSC            | 3.05            | Fragmentos m/z 335 y 383                          | 1             |
| 165        | 80 (goma) | K              | 2.50            | 472   | 1             |
| 166        | 80 (goma) | K              | 2.51            | 472   | 1             |
| 167        | 80 (goma) | K              | 3.45            | 449   | 1             |
| 168        | 165       | DSC            | 3.00            | 470   | 1             |
| 169        | 217       | DSC            | 2.79            | 486   | 1             |
| 170        | 285       | DSC            | 2.15            | Fragmento m/z 286 (débil 433)                     | 1             |
| 171        | 125 goma  | K              | 3.12            | 565+ fragmento m/z 436                            | 1             |
| 172        | 130 goma  | K              | 3.12            | 565   | 1             |
| 173        | 80 goma   | K              | 2.71            | 506 + fragmento m/z 383                           | 1             |
| 174        | 80 goma   | K              | 2.49            | 529   | 1             |
| 175        | 80 goma   | K              | 2.48            | 529   | 1             |
| 176        | n.d.      | -              | 2.41            | 525 + fragmento m/z 313                           | 1             |
| 177        | 80 goma   | K              | 2.77            | 467 [M+Na] <sup>+</sup> + fragmento m/z 316       | 1             |
| 178        | 80 goma   | K              | 2.77            | 467 [M+Na] <sup>+</sup> + fragmento m/z 316       | 1             |



| N.º de Co. | PF (°C)      | Kofler (K) DSC | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos      | Método HPLC |
|------------|--------------|----------------|----------------|--|-------------|
| 180        | 148          | K              | 2.58           | 499  | 1           |
| 181        | 134          | DSC            | 2.51           | 499  | 1           |
| 182        | 134          | DSC            | 2.50           | 499  | 1           |
| 183        | 145          | K              | 2.46           | 485  | 1           |
| 184        | 157          | DSC            | 2.42           | 485  | 1           |
| 184a       | 80 °C (goma) | K              | 2.54           | 485  | 1           |
| 184b       | 270          | DSC            | 2.57           | 485  | 1           |
| 184c       | 74           | DSC            | 2.57           | 485  | 1           |
| 185        | 152          | DSC            | 2.40           | 485  | 1           |
| 186        | 80 (goma)    | K              | 3.18           | 468  | 1           |
| 187        | 80 (goma)    | K              | 3.18           | 468  | 1           |
| 188        | 80 (goma)    | K              | 2.52           | 458 + fragmento m/z 329                                | 1           |
| 189        | 80 (goma)    | K              | 2.52           | 458 + fragmento m/z 329                                | 1           |
| 192        | 229          | DSC            | 3.00           | 512 + fragmento m/z 383                                | 1           |
| 193        | 80 (goma)    | K              | 2.70           | 500 + [M+Na] <sup>+</sup> 522 + fragmentos m/z 371+383 | 1           |
| 194        | 80 (goma)    | K              | 2.69           | 500 + [M+Na] <sup>+</sup> 522 + fragmentos m/z 371+383 | 1           |
| 195        | 228          | DSC            | 2.99           | 411 + fragmento m/z 383                                | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|----------------|---|-------------|
| 196        | 80 (goma) | K              | 2.69           | 500 + fragmento m/z 383                           | 1           |
| 197        | 80 (goma) | K              | 2.68           | 500 + fragmento m/z 383                           | 1           |
| 198        | 171       | DSC            | 2.61           | 459   | 1           |
| 199        | 140       | K              | 2.50           | 459   | 1           |
| 200        | 115 goma  | K              | 2.50           | 459   | 1           |
| 201        |           |                | 2.61           | 472   | 1           |
| 202        | 70        | DSC            | 2.61           | 472   | 1           |
| 203        | 118       | DSC            | 2.75           | 472   | 1           |
| 204        | 80 (goma) | K              | 2.75           | 472   | 1           |
| 205        | 80 (goma) | K              | 3.08           | 514   | 1           |
| 206        | 80 (goma) | K              | 3.27           | 498   | 1           |
| 207        | 80 (goma) | K              | 3.09           | 514   | 1           |
| 208        | 80        | K              | 3.28           | 498   | 1           |
| 209        | 183       | DSC            | 3.36           | 430   | 1           |
| 210        | 80        | K              | 2.98           | 506   | 1           |
| 211        | 206       | DSC            | 2.53           | 499   | 1           |
| 212        | 204       | DSC            | 2.52           | 499   | 1           |
| 213        | 80 (goma) | K              | 2.58           | 476   | 1           |
| 214        | 80 (goma) | K              | 2.58           | 476   | 1           |
| 217        | n.d.      | -              | 2.94           | 565   | 1           |
| 218        | n.d.      | -              | 2.23           | 518   | 1           |
| 219        | n.d.      | -              | 2.20           | 389   | 1           |
| 220        | n.d.      | -              | 2.20           | 389   | 1           |
| 222        | 163       | DSC            | 2.98           | 506   | 1           |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup><br>[M+Na] <sup>+</sup><br>fragmentos | o<br>o | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|--------|-------------|
| 223        | 200       | DSC            | 2.76            | 526   |        | 1           |
| 224        | 163       | DSC            | 2.66            | 553   |        | 1           |
| 225        | 80 (goma) | K              | 2.85            | 414+<br>fragmento<br>m/z 285                            |        | 1           |
| 226        | 158       | DSC            | 2.39            | 481   |        | 1           |
| 227        | 80 (goma) | K              | 2.37            | 481   |        | 1           |
| 228        | 80 (goma) | K              | 2.35            | 481   |        | 1           |
| 229        | n.d.      | -              | 2.36            | 444   |        | 1           |
| 230        | 218       | DSC            | 2.27            | 426   |        | 1           |
| 231        | n.d.      | -              | 2.61            | 490   |        | 1           |
| 232        | 181       | DSC            | 2.46            | 458   |        | 1           |
| 233        | 192       | Kofler         | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 236        | 240       | DSC            | 2.12            | 415   |        | 1           |
| 237        | 80        | K              | 2.83            | 551   |        | 1           |
| 237a       | 120       | DSC            | 2.85            | 551   |        | 1           |
| 237b       | 120       | DSC            | 2.84            | 551   |        | 1           |
| 237c       | 80        | K              | 2.85            | 551   |        | 1           |
| 237d       | 80        | K              | 2.86            | 551   |        | 1           |
| 238        | 110       | K              | 2.94            | 551   |        | 1           |
| 239        | n.d.      | -              | 2.11            | 512   |        | 1           |
| 240        | n.d.      | -              | 2.10            | 512   |        | 1           |
| 241        | n.d.      | -              | 2.10            | 512   |        | 1           |
| 242        | n.d.      | -              | 2.12            | 512   |        | 1           |
| 243        | n.d.      | -              | 2.13            | 493   |        | 1           |
| 243a       | 160       | K              | 2.10            | 493   |        | 1           |
| 243b       | 200       | K              | 2.10            | 493   |        | 1           |
| 244        | n.d.      | -              | 2.51            | 484   |        | 1           |
| 245        | n.d.      | -              | 2.50            | 484   |        | 1           |
| 246a       | n.d.      | -              | 2.56            | 472   |        | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup><br>[M+Na] <sup>+</sup><br>fragmentos | o<br>o | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|--------|-------------|
| 246b       | 75        | DSC            | 2.54            | 472   |        | Método 1    |
| 249        | 211       | DSC            | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 250        | 120       | K              | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 251        | 299       | DSC            | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 262        | 222       | DSC            | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 262a       | 199.7     | DSC            | 3.10            | 411   |        | 1           |
| 262b       | 199.5     | DSC            | 3.10            | 411   |        | 1           |
| 264        | 189       | DSC            | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 266        | 220       | K              | n.d.            | n.d.  |        | -           |
| 276        | 194       | DSC            | 2.39            | 440   |        | 1           |
| 278        | 158       | K              | 2.65            | 428   |        | 1           |
| 279        | 77        | DSC            | 2.41            | 457   |        | 1           |
| 279a       | 80 (goma) | K              | 2.48            | 457   |        | 1           |
| 279b       | 80 (goma) | K              | 2.48            | 457   |        | 1           |
| 280        | 164       | DSC            | 2.44            | 471   |        | 1           |
| 280a       | 80 (goma) | K              | 2.51            | 471   |        | 1           |
| 280b       | 80 (goma) | K              | 2.51            | 471   |        | 1           |
| 281        | 80 (goma) | K              | 2.37            | 484   |        | 1           |
| 281a       | 102       | K              | 2.45            | 484   |        | 1           |
| 281b       | 80 (goma) | K              | 2.44            | 484   |        | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)    | Kofler (K) DSC | $T_m$ | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|------------|----------------|-------|---|-------------|
| 282        | 100 (goma) | K              | 2.14  | 452   | 1           |
| 282a       | 100 (goma) | K              | 2.33  | 452   | 1           |
| 282b       | 100 (goma) | K              | 2.34  | 452   | 1           |
| 283a       | 173        | DSC            | 2.51  | 516   | 1           |
| 283b       | 170        | DSC            | 2.52  | 516   | 1           |
| 284a       | 113        | K              | 2.66  | 489   | 1           |
| 284b       | 112        | K              | 2.66  | 489   | 1           |
|            |            |                |       |   |             |
| 286        | 85 (goma)  | K              | 2.61  | 499   | 1           |
| 286a       | 85 (goma)  | K              | 2.59  | 499   | 1           |
| 286b       | 85 (goma)  | K              | 2.59  | 499   | 1           |
| 287        | 80 (goma)  | K              | 2.78  | 522   | 1           |
| 287a       | 90 (goma)  | K              | 2.78  | 522   | 1           |
| 287b       | 95         | K              | 2.78  | 522   | 1           |
| 292        | 80 (goma)  | K              | 2.74  | 503   | 1           |
| 292a       | 110 (goma) | K              | 2.74  | 503   | 1           |
| 292b       | 110 (goma) | K              | 2.74  | 503   | 1           |
| 293        | 186        | K              | 3.18  | 425   | 1           |
| 294        | n.d.       | -              | n.d.  | n.d.  | -           |
| 295        | 80 (goma)  | K              | 2.55  | 453   | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)    | Kofler (K) DSC | $T_m$ | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|------------|----------------|-------|---|-------------|
| 295a       | 120 (goma) | K              | 2.56  | 453   | 1           |
| 295b       | 120 (goma) | K              | 2.56  | 453   | 1           |
| 296        | n.d.       | -              | 2.51  | 514   | 1           |
| 296a       | n.d.       | -              | 2.50  | 514   | 1           |
| 296b       | n.d.       | -              | 2.52  | 514   | 1           |
| 297        | n.d.       | -              | 2.50  | 514   | 1           |
| 297a       | n.d.       | -              | 2.52  | 514   | 1           |
| 297b       | n.d.       | -              | 2.52  | 514   | 1           |
| 298a       | 100 (goma) | K              | 2.74  | 511   | 1           |
| 298b       | 100 (goma) | K              | 2.75  | 511   | 1           |
| 299a       | 100 (goma) | K              | 2.55  | 485   | 1           |
| 299b       | 100 (goma) | K              | 2.55  | 485   | 1           |
| 300        | n.d.       | n.d.           | 2.48  | 483   | 1           |
| 300a       | 140        | K              | 2.49  | 483   | 1           |
| 300b       | 135        | K              | 2.49  | 483   | 1           |
| 301        | 315        | DSC            | 2.44  | 453   | 1           |
| 302        | 80 (GOMA)  | K              | 2.61  | 497   | 1           |
| 302a       | 135        | K              | 2.62  | 497   | 1           |
| 302b       | 135        | K              | 2.62  | 497   | 1           |
| 303        | 138        | DSC            | 2.70  | 400   | 1           |
| 304        | n.d.       | -              | 2.87  | 436   | 1           |
| 308        | 195        | DSC            | 2.78  | 539   | 1           |
| 309        | n.d.       | -              | n.d.  | n.d.  | -           |
| 309a       | n.d.       | -              | 2.58  | 502   | 1           |
| 309b       | n.d.       | -              | 2.59  | 502   | 1           |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|---------------|
| 312a       | n.d.      | -              | 2.75            | 515   | 1             |
| 312b       | n.d.      | -              | 2.75            | 515   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 313a       | n.d.      | -              | 2.86            | 515   | 1             |
| 313b       | n.d.      | -              | 2.87            | 515   | 1             |
| 314a       | 80 (goma) | K              | 2.55            | 481   | 1             |
| 314b       | 80 (goma) | K              | 2.54            | 481   | 1             |
| 315a       | 86 (goma) | K              | 2.30            | 546   | 2             |
| 315b       | 90        | K              | 2.29            | 547   | 1             |
| 317        | 167       | DSC            | 1.92            | 509   | 1             |
| 318        | n.d.      | -              | 2.11            | 492   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 319a       | n.d.      | -              | 2.90            | 550   | 1             |
| 319b       | n.d.      | -              | 2.90            | 550   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 320a       | 110       | K              | 2.57            | 479   | 1             |
| 320b       | 136       | K              | 2.58            | 479   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 321a       | 118       | K              | 2.44            | 465   | 1             |
| 321b       | 128       | K              | 2.44            | 465   | 1             |
| 322a       | 122       | K              | 2.40            | 496   | 1             |
| 322b       | 80        | K              | 2.39            | 496   | 1             |
| 323a       | 126       | K              | 2.39            | 496   | 1             |
| 323b       | 130       | K              | 2.41            | 496   | 1             |
| 324a       | 60        | K              | 2.45            | 485   | 1             |
| 324b       | 60        | K              | 2.45            | 485   | 1             |
| 325a       | 144       | K              | 2.39            | 482   | 1             |
| 325b       | 138       | K              | 2.38            | 482   | 1             |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | o Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|---------------|
| 328        | 98        | DSC            | 2.48            | 466   | 1             |
| 329a       | 121       | K              | 2.46            | 496   | 1             |
| 329b       | 124       | K              | 2.46            | 496   | 1             |
| 332        | 169       | DSC            | 2.75            | 427   | 1             |
| 333        | 265       | DSC            | 2.46            | 443   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 334a       | 136       | DSC            | 2.50            | 441   | 1             |
| 334b       | 134       | DSC            | 2.58            | 441   | 1             |
| 335a       | n.d.      | -              | 2.55            | 503   | 1             |
| 335b       | 80 (goma) | K              | 2.52            | 503   | 1             |
| 336        | 194       | DSC            | 2.40            | 440   | 1             |
| 338        | n.d.      | -              | 2.43            | 454   | 1             |
| 338a       | 89.8      | DSC            | 2.49            | 454   | 1             |
| 338b       | 90.8      | DSC            | 2.49            | 454   | 1             |
| 339        | 117       | DSC            | 2.89            | 423   | 1             |
| 339a       | 131       | DSC            | 2.97            | 423   | 1             |
| 339b       | 129       | DSC            | 2.96            | 423   | 1             |
| 340        | 180       | DSC            | 2.19            | 457   | 1             |
| 341        | 80        | K              | 2.89            | 429   | 1             |
| 342        | n.d.      | -              | 2.31            | 485   | 1             |
| 343        | n.d.      | -              | 2.32            | 440   | 1             |
| 344a       | 75        | K              | 2.36            | 472   | 1             |
| 344b       | 75        | K              | 2.37            | 472   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 345a       | 80        | K              | 2.38            | 529   | 1             |
| 345b       | 80        | K              | 2.38            | 529   | 1             |
|            |           |                |                 |   |               |
| 346a       | 107       | K              | 2.54            | 472   | 1             |
| 346b       | 106       | K              | 2.54            | 472   | 1             |
| 347        | 170       | DSC            | 2.78            | 523   | 1             |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>r</sub> | [M+H] <sup>+</sup><br>[M+Na] <sup>+</sup><br>fragmentos | o<br>o | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|--------|-------------|
| 347a       | 125       | K              | 2.80            | 523   |        | 1           |
| 347b       | 125       | K              | 2.80            | 523   |        | 1           |
|            |           |                |                 |   |        |             |
| 348a       | 102       | K              | 2.62            | 486   |        | 1           |
| 348b       | 102       | K              | 2.62            | 486   |        | 1           |
|            |           |                |                 |   |        |             |
| 349a       | 82        | K              | 2.55            | 499   |        | 1           |
| 349b       | 82        | K              | 2.55            | 499   |        | 1           |
| 351        | n.d.      | -              | 2.22            | 483   |        | 1           |
| 352        | n.d.      | -              | 2.25            | 483   |        | 1           |
| 353        | 80 (goma) | K              | 2.69            | 500   |        | 1           |
| 354        | n.d.      | -              | 2.97            | 438   |        | 1           |
| 355        | 80 (goma) | K              | 2.26            | 483   |        | 1           |
| 357a       | 116       | K              | 2.55            | 511   |        | 1           |
| 357b       | 120       | K              | 2.55            | 511   |        | 1           |
| 358        | 80 (goma) | K              | 2.86            | 442   |        | 1           |
| 359        | n.d.      | -              | 2.51            | 493   |        | 1           |
| 360        | n.d.      | -              | 2.58            | 525   |        | 1           |
|            |           |                |                 |   |        |             |
| 362        | n.d.      | -              | 2.51            | 481   |        | 1           |
|            |           |                |                 |   |        |             |
| 363a       | 80 (goma) | K              | 2.76            | 512   |        | 1           |
| 363b       | 80 (goma) | K              | 2.75            | 512   |        | 1           |
| 364        | 80 (goma) | K              | 2.50            | 499   |        | 1           |
| 364a       | 80 (goma) | K              | 2.47            | 499   |        | 1           |
| 364b       | 80 (goma) | K              | 2.48            | 499   |        | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | ot <sub>r</sub> | [M+H] <sup>+</sup><br>[M+Na] <sup>+</sup><br>fragmentos | o<br>o | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|-----------------|---|--------|-------------|
| 365        | 80 (goma) | K              | 2.39            | 497   |        | 1           |
| 365a       | 80 (goma) | K              | 2.41            | 497   |        | 1           |
| 365b       | 80 (goma) | K              | 2.40            | 497   |        | 1           |
| 366        | 154       | DSC            | 2.51            | 489   |        | 1           |
| 367a       | n.d.      | -              | 3.01            | 547   |        | 1           |
| 367b       | n.d.      | -              | 3.01            | 547   |        | 1           |
| 368        | n.d.      | -              | 2.26            | 483   |        | 1           |
|            |           |                |                 |   |        |             |
| 369a       | n.d.      | -              | 2.99            | 524   |        | 1           |
| 369b       | 147       | DSC            | 2.99            | 524   |        | 1           |
| 370a       | 128       | DSC            | 2.48            | 498   |        | 1           |
| 370b       | 80 (goma) | K              | 2.50            | 498   |        | 1           |
| 371a       | 114       | K              | 2.40            | 497   |        | 1           |
| 371b       | 107       | K              | 2.40            | 497   |        | 1           |
| 373        | n.d.      | -              | 2.79            | 539   |        | 1           |
| 374a       | 132       | K              | 2.36            | 483   |        | 1           |
| 374b       | 130       | K              | 2.38            | 483   |        | 1           |
| 375        | 80        | K              | 2.99            | 524   |        | 1           |
| 376        | 130 goma  | K              | 2.48            | 497   |        | 1           |
| 379a       | n.d.      | -              | 2.60            | 504   |        | 1           |
| 379b       | n.d.      | -              | 2.59            | 504   |        | 1           |
| 380a       | n.d.      | -              | 2.59            | 488   |        | 1           |
| 380b       | n.d.      | -              | 2.60            | 488   |        | 1           |
| 381        | n.d.      | -              | 2.48            | 440   |        | 1           |
| 382        | 150       | DSC            | 2.80            | 424   |        | 1           |
| 383        | 172       | DSC            | 2.44            | 467   |        | 1           |
| 384        | n.d.      | -              | 2.36            | 471   |        | 1           |
| 385        | n.d.      | -              | 2.50            | 495   |        | 1           |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | PF (°C)    | Kofler (K) DSC | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|------------|----------------|----------------|---|-------------|
| 386        | n.d.       | -              | 2.65           | 509   | 1           |
| 388a       | n.d.       | -              | 2.88           | 557   | 1           |
| 388b       | n.d.       | -              | 2.88           | 557   | 1           |
| 389        | n.d.       | -              | 2.36           | 499   | 1           |
| 390        | n.d.       | -              | 2.53           | 513   | 1           |
| 391        | n.d.       | -              | 2.42           | 452   | 1           |
| 391a       | n.d.       | -              | 2.32           | 452   | 1           |
| 391b       | n.d.       | -              | 2.32           | 452   | 1           |
| 392a       | 80 (goma)  | K              | 2.79           | 482   | 1           |
| 392b       | n.d.       | -              | 2.79           | 482   | 1           |
| 393a       | 115 (goma) | K              | 1.99           | 454   | 1           |
| 393b       | 196        | DSC            | 1.99           | 454   | 1           |
| 394        | 161        | DSC            | 2.41           | 471   | 1           |
| 395        | 80 (goma)  | K              | 2.97           | 468   | 1           |
| 395a       | 90 (goma)  | K              | 2.97           | 468   | 1           |
| 395b       | 102        | K              | 2.97           | 468   | 1           |
| 396        | n.d.       | -              | 3.14           | 482   | 1           |
| 397        | 70 (goma)  | K              | 2.82           | 436   | 1           |
| 397a       | 80 (goma)  | K              | 2.83           | 436   | 1           |

| N.º de Co. | PF (°C)   | Kofler (K) DSC | t <sub>R</sub> | [M+H] <sup>+</sup> [M+Na] <sup>+</sup> fragmentos | Método HPLC |
|------------|-----------|----------------|----------------|---|-------------|
| 397b       | 80 (goma) | K              | 2.83           | 436   | 1           |
| 398        | n.d.      | -              | 3.10           | 465   | 1           |
| 399        | 202       | K              | 2.96           | 474   | 1           |
| 400        | 80 (goma) | K              | 2.60           | 410   | 1           |
| 401        | 80 (goma) | K              | 2.78           | 424   | 1           |
| 402        | 80 (goma) | K              | 2.83           | 442   | 1           |
| 403a       | 53        | DSC            | 3.13           | 440   | 1           |
| 403b       | 54        | DSC            | 3.13           | 440   | 1           |
| 404a       | n.d.      | -              | 2.60           | 516   | 1           |
| 404b       | n.d.      | -              | 2.58           | 516   | 1           |
| 405a       | n.d.      | -              | 2.59           | 516   | 1           |
| 405b       | n.d.      | -              | 2.58           | 516   | 1           |
| 406a       | 80 (goma) | K              | 2.47           | 471   | 1           |
| 406b       | 80 (goma) | K              | 2.47           | 471   | 1           |
| 407a       | 115       | K              | 2.58           | 481   | 1           |
| 407b       | 105       | K              | 2.59           | 481   | 1           |
| 408a       | 127       | DSC            | 2.47           | 444   | 1           |
| 408b       | 123       | DSC            | 2.47           | 444   | 1           |

## ES 2 905 673 T3

**Datos de RO:** Disolvente: DMF; temperatura: 20 °C; longitud de onda: 589 nm ("Comp. N.º" significa Compuesto Número; "OR" significa rotación óptica; "Conc." significa concentración en g/100 ml)

| N.º de Co. | OR (°)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 1          | -292.75 | 0.392 |
| 2          | +316.79 | 0.401 |
| 5          | -412.51 | 0.331 |
| 6          | +421.30 | 0.342 |
| 8          | -382.23 | 0.266 |
| 9          | +375.10 | 0.253 |
| 10         | -402.40 | 0.258 |
| 12         | -414.74 | 0.285 |
| 13         | +416.86 | 0.261 |
| 21         | -320.83 | 0.264 |
| 22         | +317.85 | 0.297 |
| 24         | -498.40 | 0.281 |
| 25         | +527.65 | 0.327 |
| 31         | +352.63 | 0.244 |
| 33         | -295.09 | 0.265 |
| 34         | -239.57 | 0.278 |
| 37         | +274.14 | 0.263 |
| 38         | -238.83 | 0.291 |
| 40         | -301.03 | 0.290 |
| 43         | +228.28 | 0.290 |
| 47         | -243.13 | 0.276 |
| 51         | -294.42 | 0.236 |
| 57         | -213.58 | 0.202 |
| 58         | +231.82 | 0.220 |
| 60         | +341.54 | 0.321 |
| 61         | +421.30 | 0.342 |
| 73         | -348.84 | 0.301 |
| 74         | +343.7  | 0.270 |

| N.º de Co. | OR (°)   | conc. |
|------------|----------|-------|
| 83b        | -513.10  | 0.229 |
| 83c        | -496.67  | 0.330 |
| 85         | -363.50  | 0.194 |
| 88         | -459.09  | 0.264 |
| 89         | +464.44  | 0.270 |
| 91         | -348.27  | 0.245 |
| 92         | +357.52  | 0.262 |
| 103        | -309.92  | 0.259 |
| 106        | -432.69  | 0.260 |
| 107        | +391.95  | 0.236 |
| 113        | +308.69  | 0.224 |
| 114        | -337.35  | 0.191 |
| 117        | -429.65  | 0.185 |
| 117a       | -342.13  | 0.254 |
| 118        | +404.14  | 0.198 |
| 118a       | +359.47  | 0.338 |
| 122        | -3145.76 | 0.197 |
| 122a       | -314.81  | 0.216 |
| 123        | +367.55  | 0.218 |
| 123a       | +317.06  | 0.293 |
| 127        | -105.60  | 0.250 |
| 128        | +107.53  | 0.242 |
| 137        | -365.95  | 0.173 |
| 138        | -373.79  | 0.237 |
| 139        | +395.19  | 0.270 |
| 140        | +73.81   | 0.279 |
| 141        | +76.81   | 0.292 |
| 152        | +335.71  | 0.280 |

| N.º de Co. | OR (°)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 154a       | -466.21 | 0.191 |
| 154b       | +480.87 | 0.274 |
| 156        | -317.47 | 0.256 |
| 157        | +307.31 | 0.260 |
| 158        | -249.76 | 0.208 |
| 159        | +259.50 | 0.203 |
| 160        | -335.79 | 0.190 |
| 161        | +318.44 | 0.242 |
| 162        | -340.81 | 0.241 |
| 163        | +292.77 | 0.188 |
| 165        | -370.38 | 0.260 |
| 166        | +366.30 | 0.270 |
| 171        | -313.87 | 0.252 |
| 172        | +311.51 | 0.304 |
| 174        | +378.33 | 0.240 |
| 175        | -335.27 | 0.258 |
| 177        | -401.08 | 0.185 |
| 178        | +427.32 | 0.194 |
| 181        | +295.85 | 0.265 |
| 182        | -324.34 | 0.189 |
| 184        | -376.8  | 0.250 |
| 185        | +301.82 | 0.275 |
| 186        | -400.67 | 0.300 |
| 187        | +402.33 | 0.314 |
| 188        | -394.49 | 0.254 |
| 189        | +420.35 | 0.226 |
| 192        | +285.27 | 0.258 |
| 195        | -339.85 | 0.266 |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | OR (º)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 199        | -350.00 | 0.260 |
| 200        | +343.06 | 0.288 |
| 203        | -401.47 | 0.327 |
| 210        | -334.15 | 0.244 |
| 211        | -380.48 | 0.251 |
| 212        | +360.74 | 0.298 |
| 213        | -393.33 | 0.315 |
| 214        | +398.92 | 0.277 |
| 219        | -341.38 | 0.290 |
| 220        | +346.21 | 0.290 |
| 222        | +265.31 | 0.245 |
| 227        | -372.39 | 0.268 |
| 228        | +372.09 | 0.258 |
| 237a       | -335.17 | 0.290 |
| 237b       | +319.70 | 0.264 |
| 243a       | -341.33 | 0.354 |
| 243b       | +375.76 | 0.445 |
| 244        | +88.00  | 0.200 |
| 245        | -67.62  | 0.245 |
| 249        | -343.79 | 0.239 |
| 250        | -374.62 | 0.231 |
| 251        | -327.17 | 0.254 |
| 252        | +352.63 | 0.244 |
| 257b       | +413.08 | 0.193 |
| 257c       | -367.10 | 0.207 |
| 262a       | -494.03 | 0.268 |
| 262b       | +483.66 | 0.257 |
| 279a       | -387.27 | 0.267 |
| 279b       | +401.56 | 0.256 |
| 280a       | -358.62 | 0.290 |

| N.º de Co. | OR (º)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 280b       | 352.99  | 0.251 |
| 281a       | -353.28 | 0.259 |
| 281b       | +334.32 | 0.303 |
| 282a       | -373.79 | 0.237 |
| 282b       | +395.19 | 0.27  |
| 283a       | -347.53 | 0.324 |
| 283b       | +307.65 | 0.327 |
| 286a       | +308.51 | 0.282 |
| 286b       | -285.98 | 0.271 |
| 292a       | -342.13 | 0.224 |
| 292b       | +354.32 | 0.238 |
| 295a       | -409.09 | 0.253 |
| 295b       | +409.72 | 0.288 |
| 296a       | -299.27 | 0.275 |
| 296b       | +264.91 | 0.285 |
| 297a       | +292.92 | 0.24  |
| 297b       | -303.53 | 0.238 |
| 298a       | -255.68 | 0.273 |
| 298b       | +391.81 | 0.293 |
| 299a       | -336.73 | 0.245 |
| 299b       | +316.61 | 0.289 |
| 309a       | -344.58 | 0.249 |
| 309b       | +347.21 | 0.269 |
| 312a       | +400.77 | 0.26  |
| 312b       | -362.14 | 0.28  |
| 313a       | -316    | 0.25  |
| 313b       | +407.69 | 0.26  |
| 314a       | +346.67 | 0.255 |
| 314b       | -342.01 | 0.269 |
| 315a       | +285.04 | 0.274 |

| N.º de Co. | OR (º)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 315b       | -304.43 | 0.271 |
| 319a       | +6.84   | 0.263 |
| 319b       | -8.3    | 0.277 |
| 324a       | -303.6  | 0.25  |
| 324b       | +346.84 | 0.269 |
| 325a       | +334.04 | 0.285 |
| 325b       | -376    | 0.25  |
| 329a       | -315.38 | 0.26  |
| 329b       | +321.85 | 0.27  |
| 334a       | -379.05 | 0.269 |
| 334b       | +344.92 | 0.305 |
| 335a       | -307.47 | 0.255 |
| 335b       | +302.73 | 0.33  |
| 339a       | -84.62  | 0.272 |
| 339b       | +87.02  | 0.222 |
| 344a       | -341.31 | 0.259 |
| 344b       | +325.98 | 0.254 |
| 345a       | -309.67 | 0.300 |
| 345b       | +313.61 | 0.294 |
| 348a       | -301.71 | 0.297 |
| 348b       | +358.89 | 0.253 |
| 349a       | -330.45 | 0.312 |
| 349b       | +322.3  | 0.287 |
| 352        | +18.94  | 0.396 |
| 355        | +25.61  | 0.285 |
| 357a       | +350.18 | 0.285 |
| 357b       | -342.9  | 0.331 |
| 359        | -16.73  | 0.269 |
| 363a       | -376.21 | 0.269 |
| 363b       | +260.7  | 0.57  |



| N.º de Co. | OR (°)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 367a       | +5.62   | 0.267 |
| 367b       | -9.6    | 0.267 |
| 368        | -40.22  | 0.271 |
| 369a       | -333.22 | 0.304 |
| 369b       | +146.67 | 0.266 |
| 370a       | -333.42 | 0.304 |
| 370b       | +340.23 | 0.266 |
| 374a       | -294.40 | 0.25  |
| 374b       | +376.33 | 0.3   |
| 379a       | -353.65 | 0.274 |
| 379b       | +316.25 | 0.277 |
| 380a       | +381.39 | 0.274 |
| 380b       | -401.88 | 0.266 |

| N.º de Co. | OR (°)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 388a       | +279.3  | 0.256 |
| 388b       | -273.06 | 0.271 |
| 391a       | -287.94 | 0.257 |
| 391b       | -301.54 | 0.260 |
| 392a       | -384.21 | 0.248 |
| 393a       | -381.05 | 0.281 |
| 393b       | +315.51 | 0.245 |
| 395a       | -142.92 | 0.365 |
| 395b       | +171.98 | 0.335 |
| 397a       | +33.21  | 0.268 |
| 397b       | -35.66  | 0.258 |
| 398        | -120.03 | 0.319 |
| 403a       | -246.42 | 0.723 |

| N.º de Co. | OR (°)  | conc. |
|------------|---------|-------|
| 403b       | +236.25 | 0.245 |
| 404a       | +302.98 | 0.235 |
| 404b       | -327.05 | 0.233 |
| 405a       | +341.45 | 0.226 |
| 405b       | -329.15 | 0.223 |
| 406a       | -390.85 | 0.308 |
| 406b       | +394.78 | 0.287 |
| 407a       | -356    | 0.25  |
| 407b       | +347.54 | 0.242 |
| 408a       | -400.66 | 0.302 |
| 408b       | +390.38 | 0.312 |

### **Métodos de SFC-MS:**

#### *Procedimiento general para los métodos SFC-MS*

- 5 La medición de SFC se llevó a cabo utilizando un sistema de cromatografía analítica de fluidos supercríticos (SFC) compuesto por una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y un modificador, un automuestreador, un horno para la columna, un detector de haz de diodos dotado de una celda de flujo de alta presión que resiste una presión de hasta 400 bar. Si se configura con un espectrómetro de masas (MS) el flujo desde la columna se lleva al (MS). Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.)
- 10 con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

ES 2 905 673 T3

Tabla: Métodos de SFC-MS analíticos (Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; Tiempo de análisis en minutos, Contrapresión (BPR) en bar).

| Número de método | columna   | Fase móvil  | Gradiente                    | Flujo<br>-----<br>T col<br>----- | Tiempo de ejecución<br>-----<br>BPR<br>----- |
|------------------|---|---|------------------------------|----------------------------------|--|
| 1                | Columna Daicel Chiralpak® AD-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 25 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |
| 2                | Columna Daicel Chiralpak® AD-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 30 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |
| 3                | Columna Daicel Chiralpak® AD-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 40 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |
| 4                | Columna Daicel Chiralpak® AS-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 20 % de B mantenido 3 min | 3.5<br>-----<br>35               | 3<br>-----103                                |
| 5                | Columna Daicel Chiralpak® AS-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: MeOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 25 % de B mantenido 3 min | 3.5<br>-----<br>35               | 3<br>-----103                                |
| 6                | Columna Daicel Chiralcel® OJ-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 15 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |
| 7                | Columna Daicel Chiralcel® OJ-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 25 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |
| 8                | Columna Daicel Chiralcel® OJ-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: MeOH(+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> )  | Un 20 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |
| 9                | Columna Daicel Chiralcel® OJ-H (5 µm, 150 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: MeOH(+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> )  | Un 25 % de B mantenido 7 min | 3<br>-----<br>35                 | 7<br>-----100                                |

| Número de método | columna   | Fase móvil  | Gradiente                    | Flujo<br>-----<br>T col | Tiempo de ejecución<br>-----<br>BPR |
|------------------|---|---|------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 10               | Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 25 % de B mantenido 3 min | 3.5<br>-----<br>35      | 3<br>-----103                       |
| 11               | Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm) | A: CO <sub>2</sub><br>B: EtOH (+0.3 % de iPrNH <sub>2</sub> ) | Un 40 % de B mantenido 3 min | 3.5<br>-----<br>35      | 3<br>-----103                       |

**Tabla:** Datos analíticos SFC-MS – R<sub>r</sub> significa tiempo de retención (en minutos), el método se refiere al método utilizado para el análisis (SFC) MS de compuestos enantioméricamente puros.

\* El Comp. N.º 207 es una mezcla de 2 diastereoisómeros

5

| N.º de Co. | t <sub>R</sub> | Pureza quiral de UV, % de área | Número de método |
|------------|----------------|--------------------------------|------------------|
| 237c       | 1.43           | 100                            | 9                |
| 237d       | 1.78           | 99.69                          | 9                |
| 364a       | 0.79           | 100                            | 11               |
| 364b       | 2.00           | 100                            | 11               |
| 365a       | 5.31           | 100                            | 2                |
| 365b       | 6.44           | 100                            | 2                |
| 392b       | 3.96           | 100                            | 3                |
| 207*       | 2.42           | 55                             | 6                |
| 208        | 1.65           | 100                            | 8                |
| 371a       | 2.14           | 100                            | 1                |
| 371b       | 2.6            | 99.48                          | 1                |
| 322a       | 1.41           | 99.46                          | 5                |
| 322b       | 1.81           | 99.33                          | 5                |
| 323a       | 1.32           | 97.97                          | 5                |
| 323b       | 1.77           | 99.09                          | 5                |
| 201        | 1.87           | 100                            | 8                |

| N.º de Co. | t <sub>R</sub> | Pureza quiral de UV, % de área | Número de método |
|------------|----------------|--------------------------------|------------------|
| 202        | 2.84           | 100                            | 8                |
| 205        | 3.71           | 45                             | 6                |
| 284a       | 1.56           | 100                            | 7                |
| 284b       | 1.96           | 99.46                          | 7                |
| 338a       | 2.16           | 100                            | 7                |
| 338b       | 2.7            | 99.44                          | 7                |
| 287a       | 1.61           | 100                            | 10               |
| 287b       | 1.96           | 95.36                          | 10               |
| 201        | 2.08           | 100                            | 8                |
| 202        | 3.07           | 100                            | 8                |
| 347a       | 5.02           | 100                            | 1                |
| 347b       | 4.48           | 100                            | 1                |
| 302a       | 1.43           | 100                            | 4                |
| 302b       | 1.89           | 100                            | 4                |
| 300a       | 3.24           | 100                            | 2                |
| 300b       | 4.73           | 100                            | 2                |

**Datos de <sup>1</sup>H RMN:**

**Compuesto 117:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.93 (s, 1 H) 8.55 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.88 - 6.98 (m, 1 H) 6.70 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 6.24 - 6.32 (m, 1 H) 6.14 - 6.23 (m, 2 H) 5.44 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H) 4.72 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 3.73 - 3.88 (m, 8 H) 3.51 (q, *J*=6.0 Hz, 2 H) 3.28 - 3.33 (m, 2 H) 1.49 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H)

5 **Compuesto 184:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.93 (s, 1 H) 8.49 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.25 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 5.98 - 6.18 (m, 3 H) 5.44 (q, *J*=6.8 Hz, 1 H) 3.73 - 3.90 (m, 8 H) 3.36 (q, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.40 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.17 (s, 6 H) 1.49 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H)

10 **Compuesto 276:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.85 (s, 1 H) 8.38 (t a, *J*=5.4 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 1 H) 6.96 - 7.08 (m, 2 H) 6.90 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H) 6.76 (t a, *J*=6.1 Hz, 1 H) 4.70 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 4.55 (d a, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.73 - 3.88 (m, 8 H) 3.48 (q, *J*=6.0 Hz, 2 H) 3.29 (q, *J*=6.2 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H)

**Compuesto 158:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.44 (s, 1 H) 7.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 7.32 (s a, 1 H) 7.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.12 - 6.24 (m, 1 H) 6.06 - 6.12 (m, 2 H) 5.66 (quin, *J*=6.9 Hz, 1 H) 4.40 (q, *J*=2.5 Hz, 2 H) 3.93 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 2.74 - 2.88 (m, 5 H) 1.56 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H)

15 **Compuesto 14:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.86 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.23 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H) 6.25 (t a, *J*=9.5 Hz, 1 H) 5.97 (d a, *J*=10.4 Hz, 2 H) 5.61 (br d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 4.46 (s a, 1 H) 3.70 - 3.86 (m, 11 H) 3.36 - 3.46 (m, 3 H) 2.44 - 2.50 (m, 1 H) 1.81 - 2.09 (m, 3 H)

**Compuesto 12:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.91 (s, 1 H) 7.74 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.14 (tt, *J*=9.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.04 - 6.09 (m, 2 H) 5.44 (quin, *J*=6.9 Hz, 1 H) 3.75 - 3.89 (m, 8 H) 2.74 - 3.09 (m, 6 H) 1.50 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H)

20 **Compuesto 39:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.92 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.06 (s a, 1 H) 6.26 (t a, *J*=9.6 Hz, 1 H) 5.97 (br d, *J*=10.1 Hz, 2 H) 5.58 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 4.27 (s a, 1 H) 3.64 - 3.98 (m, 9 H) 3.40 (c a, *J*=7.6 Hz, 1 H) 3.15 (s a, 1 H) 2.60 (s a, 2 H) 2.10 - 2.44 (m, 4 H) 1.77 - 2.07 (m, 3 H) 0.39 - 1.10 (m, 6 H)

25 **Compuesto 211:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (s, 1H) 8.55 (t, *J*=5.7 Hz, 1H) 8.27 (d, *J*=1.9 Hz, 1H) 8.08 (d, *J*=1.9 Hz, 1H) 7.07 (d, *J*=7.3 Hz, 1H) 6.12 (tt, *J*=9.5, 2.0 Hz, 1H) 6.06 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H) 5.44 (quin, *J*=6.8 Hz, 1H) 3.72 - 3.92 (m, 8H) 3.28 - 3.32 (m, 2H, parcialmente oculto por pico de disolvente) 2.61 - 2.78 (m, 3H) 1.61 (s a, 1H) 1.49 (d, *J*=6.6 Hz, 3H) 0.96 (d, *J*=6.0 Hz, 6H)

**Compuesto 328:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.93 (s, 1H) 8.50 (t a, *J*=5.5 Hz, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 6.85 (q, *J*=7.9 Hz, 1H) 6.32 (t, *J*=9.0 Hz, 1H) 6.18 (d, *J*=8.2 Hz, 1H) 5.99 (t a, *J*=6.0 Hz, 1H) 4.80 (d a, *J*=5.7 Hz, 2H) 3.71 - 3.94 (m, 8H) 3.34 - 3.37 (m, 2H, parcialmente oculto por pico de disolvente) 2.39 (t a, *J*=6.9 Hz, 2H) 2.16 (s, 6H) 2.09 (s, 3H)

30 Actualización de farmacología

Ensayos de Unión a Enzimas (KINOMEScan®)

Las afinidades de unión a enzimas cinasa de compuestos descritos en esta memoria se determinaron utilizando la tecnología KINOMEScan realizada por DiscoverX Corporation, San Diego, California, EE.UU. ([www.kinomescan.com](http://www.kinomescan.com)). La Tabla reseña los valores K<sub>d</sub> (nM) obtenidos, siendo K<sub>d</sub> la constante de unión al inhibidor:

| N.º de Co. | K <sub>d</sub> PIK3Cα_h (nM) | K <sub>d</sub> PIK3Cβ_h (nM) | K <sub>d</sub> PIK3Cδ_h (nM) | K <sub>d</sub> PIK3Cγ_h (nM) | K <sub>d</sub> MTOR_h (nM) |
|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1          | 34                           | 0.3                          | 15                           | 313                          | 28184                      |
| 2          | 12276                        | 1086                         | 16407                        | >30200                       | >30200                     |
| 3          | 47                           | 1                            | 20                           | 229                          | 17783                      |
| 4          | 23442                        | 1698                         | 22909                        | >30200                       | >30200                     |
| 5          | 1587                         | 2                            | 225                          | 7977                         | 25119                      |
| 6          | 26003                        | 1894                         | 16923                        | >30200                       | >30200                     |
| 7          | 513                          | 2                            | 245                          | 10000                        | >30200                     |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 8          | 396                          | 1                           | 109                          | 3864                         | 20893             |
| 9          | 27542                        | 417                         | 18197                        | >30200                       | >30200            |
| 10         | 142                          | 0.5                         | 74                           | 336                          | >30200            |
| 11         | 631                          | 1                           | 275                          | 2512                         | >30200            |
| 12         | 276                          | 0.4                         | 75                           | 1137                         | 26331             |
| 13         | 23855                        | 182                         | 5888                         | >30200                       | >30200            |
| 14         | 174                          | 0.2                         | 36                           | 229                          | >10000            |
| 15         | 234                          | 1                           | 43                           | 372                          | >30200            |
| 16         | 93                           | 1                           | 16                           | 126                          | 16982             |
| 17         | 25                           | 0.1                         | 3                            | 107                          | 12303             |
| 18         | 5                            | 0.1                         | 1                            | 37                           | 21878             |
| 19         | 363                          | 0.2                         | 29                           | 309                          | 18197             |
| 20         | 3631                         | 17                          | 1549                         | 22387                        | 21878             |
| 21         | 4786                         | 63                          | 2239                         | 15849                        | 19953             |
| 22         | 15136                        | 5623                        | 18621                        | >30200                       | 21878             |
| 23         | 324                          | 1                           | 331                          | 724                          | 15136             |
| 24         | 302                          | 1                           | 245                          | 372                          | 18621             |
| 25         | 12303                        | 37                          | 4677                         | 12883                        | >30200            |
| 26         | 174                          | 2                           | 117                          | 1318                         | >30200            |
| 27         | 269                          | 1                           | 58                           | 1622                         | >30200            |
| 28         | 107                          | 1                           | 29                           | 832                          | >30200            |
| 29         | 10233                        | 1660                        | 21878                        | >30200                       | 23442             |
| 30         | 39                           | 1                           | 18                           | 407                          | 21878             |
| 31         | >32000                       | >32000                      | >32000                       | >32000                       | >32000            |
| 32         | 120                          | 1                           | 85                           | 646                          | >30200            |
| 33         | 58                           | 1                           | 47                           | 389                          | >30200            |
| 34         | 50                           | 0.4                         | 30                           | 933                          | >30200            |
| 35         | 162                          | 2                           | 151                          | 1905                         | >30200            |
| 36         | 224                          | 2                           | 107                          | 1585                         | 15849             |
| 37         | 6166                         | 20                          | 2884                         | >30200                       | >30200            |
| 38         | 3                            | 0.4                         | 6                            | 933                          | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 39         | 14                           | 0.2                         | 7                            | 214                          | >30200            |
| 40         | 56                           | 1                           | 35                           | 309                          | 17378             |
| 41         | 389                          | 1                           | 141                          | 1380                         | >30200            |
| 42         | 331                          | 1                           | 56                           | 1479                         | >30200            |
| 43         | 4677                         | 316                         | 7244                         | 1096                         | >30200            |
| 44         | 234                          | 1                           | 174                          | 631                          | 23442             |
| 45         | 170                          | 3                           | 126                          | 2089                         | 31623             |
| 46         | 9333                         | 85                          | 9550                         | >30200                       | >30200            |
| 47         | 41                           | 0.2                         | 32                           | 759                          | 14791             |
| 48         | 2455                         | 28                          | 724                          | 14791                        | >30200            |
| 49         | 2188                         | 16                          | 933                          | 7586                         | >30200            |
| 50         | 11                           | 0.2                         | 8                            | 87                           | 8913              |
| 51         | 55                           | 1                           | 39                           | 339                          | >30200            |
| 52         | 6166                         | 38                          | 4898                         | 13804                        | >30200            |
| 53         | 2951                         | 3                           | 692                          | 21380                        | >30200            |
| 54         | 16218                        | 115                         | 7079                         | >30200                       | 26915             |
| 55         | >30200                       | 3981                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 56         | 6607                         | 13                          | 2630                         | >30200                       | >30200            |
| 57         | 49                           | 0.4                         | 31                           | 525                          | 25119             |
| 58         | 1995                         | 9                           | 912                          | 18621                        | >30200            |
| 59         | 1202                         | 3                           | 331                          | 10715                        | >30200            |
| 60         | 22909                        | 490                         | 15488                        | >30200                       | >30200            |
| 61         | 676                          | 2                           | 209                          | 5248                         | >30200            |
| 62         | 25                           | 1                           | 51                           | 234                          | 2042              |
| 63         | 79                           | 0.5                         | 27                           | 891                          | 8128              |
| 64         | 224                          | 1                           | 58                           | 1288                         | 15136             |
| 65         | 38                           | 1                           | 17                           | 200                          | 10715             |
| 66         | 65                           | 2                           | 79                           | 676                          | 16982             |
| 67         | 2455                         | 18                          | 617                          | 20893                        | >30200            |
| 68         | 3162                         | 3                           | 589                          | 15136                        | 22387             |
| 69         | 891                          | 3                           | 195                          | 3090                         | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 70         | 339                          | 2                           | 148                          | 1096                         | 19055             |
| 71         | 251                          | 1                           | 138                          | 794                          | 22387             |
| 72         | 56                           | 0.2                         | 17                           | 204                          | 20417             |
| 73         | 2042                         | 9                           | 282                          | 19498                        | >30200            |
| 74         | 8511                         | 603                         | 5623                         | >30200                       | 23442             |
| 75         | 30                           | 0.1                         | 2                            | 4                            | >30200            |
| 76         | 50                           | 0.1                         | 19                           | 251                          | >30200            |
| 77         | 363                          | 0.3                         | 100                          | 646                          | >30200            |
| 78         | 3715                         | 15                          | 1175                         | 13490                        | >30200            |
| 79         | 2291                         | 2                           | 204                          | 19953                        | >30200            |
| 80         | >30200                       | 50                          | 7586                         | 24547                        | >30200            |
| 81         | 19055                        | 30                          | 2630                         | 29512                        | >30200            |
| 82         | 12303                        | 15                          | 166                          | >30200                       | >30200            |
| 84         | 692                          | 1                           | 96                           | 1288                         | 8511              |
| 85         | 257                          | 0.3                         | 41                           | 1660                         | 562               |
| 86         | 3467                         | 15                          | 537                          | 21380                        | >30200            |
| 87         | 22909                        | 1380                        | 9550                         | >30200                       | >30200            |
| 88         | 2138                         | 5                           | 603                          | 4677                         | 14125             |
| 89         | 7244                         | 832                         | 11749                        | 9550                         | 13490             |
| 90         | 9120                         | 17                          | 741                          | 22909                        | >30200            |
| 91         | 4467                         | 10                          | 1230                         | 21380                        | >30200            |
| 92         | 16218                        | 1023                        | 16596                        | >30200                       | >30200            |
| 93         | 219                          | 0.3                         | 33                           | 191                          | 21878             |
| 94         | 79                           | 0.1                         | 29                           | 178                          | 21380             |
| 95         | 295                          | 0.5                         | 178                          | 1096                         | >30200            |
| 96         | 363                          | 0.4                         | 83                           | 302                          | 17378             |
| 97         | 19055                        | 214                         | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 98         | 479                          | 47                          | 955                          | 437                          | 2239              |
| 99         | 9772                         | 52                          | 4677                         | 11482                        | >30200            |
| 100        | 1288                         | 1                           | 295                          | 1738                         | 14125             |
| 101        | 263                          | 0.4                         | 40                           | 398                          | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 102        | 245                          | 0.2                         | 31                           | 398                          | >30200            |
| 103        | 1134                         | 3                           | 1001                         | 2995                         | 24547             |
| 104        | 1349                         | 3                           | 263                          | 17783                        | >30200            |
| 105        | 3890                         | 8                           | 871                          | 28184                        | >30200            |
| 106        | 3162                         | 6                           | 1000                         | 3311                         | >30200            |
| 107        | >30200                       | 363                         | 23442                        | >30200                       | >30200            |
| 111        | 6026                         | 16                          | 1820                         | 1479                         | 10000             |
| 112        | 955                          | 1                           | 204                          | 2399                         | >30200            |
| 113        | >30200                       | 1023                        | >30200                       | >10000                       | >30200            |
| 114        | 1622                         | 1                           | 186                          | 6918                         | >30200            |
| 115        | 1660                         | 2                           | 324                          | 10000                        | >30200            |
| 116        | >30200                       | 2884                        | 30200                        | >30200                       | >30200            |
| 117        | 1105                         | 3                           | 324                          | 3412                         | 17128             |
| 118        | 14232                        | 204                         | 10192                        | 2851                         | >30200            |
| 119        | 2239                         | 2                           | 490                          | 11749                        | >30200            |
| 120        | 6761                         | 14                          | 2188                         | >30200                       | >30200            |
| 121        | 5370                         | 10                          | 1585                         | >30200                       | >30200            |
| 122        | 2884                         | 0.3                         | 151                          | 5623                         | 25704             |
| 123        | 9333                         | 91                          | 2239                         | 12589                        | 16596             |
| 124        | 1072                         | 4                           | 575                          | 7762                         | 8128              |
| 125        | 6457                         | 68                          | 5888                         | >30200                       | >30200            |
| 126        | 6918                         | 13                          | 1288                         | >30200                       | >30200            |
| 127        | 6457                         | 32                          | 2291                         | 21878                        | 25704             |
| 128        | 4898                         | 1122                        | 15136                        | 12303                        | 21380             |
| 129        | 1778                         | 3                           | 1072                         | 8913                         | 9772              |
| 130        | 363                          | 0.5                         | 135                          | 240                          | 6166              |
| 131        | 3162                         | 11                          | 2512                         | 19953                        | >30200            |
| 132        | 832                          | 0.5                         | 115                          | 2188                         | 11482             |
| 133        | 5754                         | 3                           | 263                          | 26303                        | >30200            |
| 134        | >30200                       | 87                          | 6310                         | >30200                       | >30200            |
| 135        | 10000                        | 195                         | 3802                         | 17378                        | 11220             |



ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 136        | 2344                         | 3                           | 355                          | 5129                         | 15136             |
| 137        | 138                          | 0.1                         | 9                            | 501                          | >30200            |
| 138        | 398                          | 0.1                         | 56                           | 2150                         | 30903             |
| 139        | 3765                         | 41                          | 4423                         | 3433                         | 18621             |
| 140        | 14791                        | 5129                        | 15849                        | 25119                        | >30200            |
| 141        | 6607                         | 6                           | 776                          | 8128                         | >30200            |
| 142        | 209                          | 0.5                         | 59                           | 741                          | >30200            |
| 143        | 2818                         | 2                           | 389                          | 9550                         | >30200            |
| 144        | 1738                         | 2                           | 437                          | 5623                         | >30200            |
| 145        | 537                          | 1                           | 102                          | 1862                         | 23442             |
| 146        | 1905                         | 2                           | 933                          | 8128                         | >30200            |
| 147        | 776                          | 0.4                         | 129                          | 1148                         | >30200            |
| 148        | 1072                         | 1                           | 316                          | 8128                         | >30200            |
| 149        | 2951                         | 2                           | 398                          | 2344                         | >30200            |
| 150        | 2884                         | 3                           | 501                          | 3715                         | >30200            |
| 151        | 3631                         | 8                           | 813                          | 8710                         | >30200            |
| 152        | 3981                         | 10                          | 1820                         | 8710                         | >30200            |
| 153        | 5370                         | 8                           | 1175                         | 2692                         | 16218             |
| 155        | 2138                         | 6                           | 759                          | 6607                         | >30200            |
| 156        | 398                          | 2                           | 363                          | >30200                       | >30200            |
| 157        | 13183                        | 102                         | 19953                        | >30200                       | >30200            |
| 158        | 339                          | 0.4                         | 120                          | 2291                         | >30200            |
| 159        | >30200                       | 110                         | 23442                        | >30200                       | >30200            |
| 160        | 813                          | 2                           | 575                          | 9772                         | 19498             |
| 161        | >30200                       | 776                         | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 162        | 3981                         | 9                           | 1230                         | 24547                        | >30200            |
| 163        | >30200                       | 832                         | 16218                        | >30200                       | >30200            |
| 164        | 2399                         | 4                           | 1096                         | 13804                        | >30200            |
| 165        | 1778                         | 0.3                         | 182                          | 5495                         | 14125             |
| 166        | 16596                        | 19                          | 4074                         | 14791                        | 21878             |
| 167        | 17378                        | 26                          | 7762                         | 12883                        | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 168        | 3631                         | 17                          | 1862                         | >30200                       | >30200            |
| 169        | 4074                         | 8                           | 1122                         | 5370                         | 18621             |
| 170        | 617                          | 5                           | 288                          | 2239                         | 4365              |
| 171        | 2188                         | 3                           | 575                          | >30200                       | >30200            |
| 172        | >30200                       | 1259                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 173        | 832                          | 1                           | 372                          | 3548                         | 24547             |
| 174        | >30200                       | 1202                        | 26303                        | >30200                       | >30200            |
| 175        | 1698                         | 0.4                         | 112                          | 2570                         | >30200            |
| 176        | 1995                         | 1                           | 102                          | 3467                         | >30200            |
| 177        | 1380                         | 2                           | 170                          | 6918                         | 23988             |
| 178        | >30200                       | 1096                        | 16596                        | >30200                       | >30200            |
| 180        | 891                          | 0.1                         | 49                           | 2188                         | >30200            |
| 181        | 5012                         | 117                         | 20417                        | 17783                        | >30200            |
| 182        | 126                          | 0.3                         | 32                           | 912                          | >30200            |
| 183        | 2512                         | 0.1                         | 102                          | 1738                         | >30200            |
| 184        | 599                          | 0.2                         | 57                           | 994                          | 18905             |
| 185        | 5754                         | 29                          | 5370                         | 4266                         | >30200            |
| 186        | 6310                         | 10                          | 1778                         | 27542                        | >30200            |
| 187        | >30200                       | 1047                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 188        | 851                          | 1                           | 182                          | 2291                         | 16218             |
| 189        | >30200                       | 2512                        | 28184                        | 4467                         | >30200            |
| 192        | >30200                       | 9120                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 193        | >30200                       | 158                         | 17783                        | >30200                       | >30200            |
| 194        | >30200                       | 1820                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 195        | 1950                         | 2                           | 479                          | 12883                        | >30200            |
| 196        | 2818                         | 5                           | 813                          | 15849                        | >30200            |
| 197        | 692                          | 3                           | 302                          | 13804                        | >30200            |
| 198        | 11220                        | 22                          | 3162                         | 15488                        | >30200            |
| 199        | 4898                         | 68                          | 5495                         | 11749                        | 28840             |
| 200        | >30200                       | 2399                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 201        | 1455                         | 2                           | 710                          | 4451                         | 16549             |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 202        | >30200                       | 3948                        | >30200                       | 3325                         | 6026              |
| 203        | 1660                         | 5                           | 912                          | 6607                         | 21380             |
| 204        | >30200                       | 1072                        | >30200                       | 14454                        | >30200            |
| 205        | >30200                       | 204                         | 17378                        | >30200                       | >30200            |
| 206        | >30200                       | 7079                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 207        | 5248                         | 6                           | 891                          | 16218                        | 7943              |
| 208        | 3467                         | 8                           | 1413                         | >30200                       | >30200            |
| 209        | >30200                       | 316                         | 11482                        | 16982                        | >30200            |
| 210        | 3162                         | 12                          | 1023                         | >30200                       | >30200            |
| 211        | 3369                         | 1                           | 190                          | 3599                         | 20198             |
| 212        | 7093                         | 12                          | 3291                         | 5073                         | 13804             |
| 213        | 2089                         | 2                           | 269                          | 3236                         | 7762              |
| 214        | >30200                       | 1230                        | >30200                       | 4571                         | >30200            |
| 217        | 2138                         | 4                           | 1288                         | 23988                        | >30200            |
| 218        | 537                          | 5                           | 1175                         | 3090                         | 3311              |
| 219        | 93                           | 1                           | 275                          | 955                          | 3311              |
| 220        | 25704                        | 2754                        | >30200                       | 25704                        | 6457              |
| 222        | >30200                       | 759                         | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 223        | >30200                       | 4786                        | >30200                       | 13804                        | >30200            |
| 224        | 27542                        | 186                         | 4467                         | >30200                       | >30200            |
| 225        | 4677                         | 6                           | 537                          | 2512                         | >30200            |
| 226        | 2570                         | 1                           | 275                          | 5623                         | 28840             |
| 227        | 1778                         | 1                           | 339                          | 3802                         | >30200            |
| 228        | 6166                         | 603                         | 15488                        | 4074                         | >30200            |
| 229        | 3890                         | 7                           | 1738                         | 20417                        | 12589             |
| 230        | 7079                         | 12                          | 759                          | 18197                        | 12023             |
| 231        | 16982                        | 52                          | >3311                        | >30200                       | >10000            |
| 232        | 16218                        | 98                          | 2818                         | >30200                       | 13183             |
| 234        | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 235        | >32000                       | 50                          | 7586                         | 24547                        | >32000            |
| 236        | 112                          | 2                           | 158                          | 813                          | 1318              |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 237        | 288                          | 1                           | 138                          | 9333                         | >30200            |
| 238        | 5013                         | 8                           | 2211                         | 12306                        | >30200            |
| 239        | 603                          | 2                           | 316                          | 1288                         | 10471             |
| 240        | 9333                         | 2239                        | 17378                        | 18197                        | >30200            |
| 241        | 427                          | 8                           | 589                          | 5370                         | 22387             |
| 242        | 15849                        | 4786                        | 17783                        | >30200                       | >30200            |
| 243        | 66                           | 1                           | 71                           | 145                          | 1905              |
| 244        | 8318                         | 741                         | 4169                         | 12589                        | 19953             |
| 245        | 8710                         | 72                          | 1047                         | 13183                        | 21878             |
| 249        | 794                          | 4                           | 955                          | 2399                         | >30200            |
| 250        | 339                          | 1                           | 219                          | 955                          | 14454             |
| 251        | 8                            | 0.3                         | 23                           | 65                           | 676               |
| 252        | >30200                       | >30200                      | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 262        | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 264        | 9772                         | 52                          | 4677                         | 11482                        | >30200            |
| 272        | 4898                         | 5                           | 1995                         | >30200                       | >30200            |
| 273        | 6310                         | 8                           | 2754                         | >10000                       | >30200            |
| 276        | 1950                         | 4                           | 871                          | 9120                         | 10965             |
| 278        | 2089                         | 8                           | 1738                         | 15849                        | 19498             |
| 279        | 5370                         | 5                           | 372                          | 6457                         | 19055             |
| 280        | 5129                         | 6                           | 427                          | 11220                        | >30200            |
| 281        | 3162                         | 0.3                         | 91                           | 3548                         | >30200            |
| 282        | 832                          | 0.2                         | 68                           | 1820                         | 23442             |
| 286        | 7413                         | 18                          | 2042                         | 16982                        | >30200            |
| 287        | 2692                         | 13                          | 977                          | 26303                        | >30200            |
| 291        | 550                          | 407                         | 2818                         | 513                          | 10233             |
| 292        | 6607                         | 16                          | 1698                         | 27542                        | >30200            |
| 293        | >30200                       | >30200                      | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 295        | 7244                         | 309                         | 7762                         | 6310                         | 30903             |
| 296        | 2951                         | 1                           | 166                          | 6457                         | >30200            |
| 297        | 1862                         | 0.3                         | 110                          | 1950                         | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 300        | 2692                         | 4                           | 513                          | 16982                        | >30200            |
| 301        | 5370                         | 43                          | 3236                         | 1514                         | 15136             |
| 302        | 1950                         | 5                           | 380                          | 15488                        | >30200            |
| 303        | 3548                         | 9                           | 457                          | 3890                         | 18621             |
| 304        | 7244                         | 62                          | 6761                         | 19953                        | >30200            |
| 308        | >30200                       | 324                         | 7244                         | >30200                       | >30200            |
| 309        | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 316        | 12883                        | 21                          | 1380                         | >30200                       | >30200            |
| 317        | 6166                         | 13                          | 708                          | 20893                        | >30200            |
| 318        | 3467                         | 6                           | 288                          | >30200                       | >30200            |
| 328        | 1905                         | 0.2                         | 324                          | 6607                         | 17783             |
| 332        | 2951                         | 15                          | 4266                         | 21380                        | >30200            |
| 333        | 5248                         | 37                          | 7413                         | 17378                        | >30200            |
| 336        | 1950                         | 4                           | 871                          | 9120                         | 10965             |
| 337        | 3981                         | 35                          | 3802                         | 7943                         | >30200            |
| 338        | 2344                         | 12                          | 2951                         | 4365                         | >30200            |
| 339        | 5888                         | 427                         | 2455                         | 9333                         | 16218             |
| 340        | 1514                         | 2                           | 372                          | 5012                         | 12023             |
| 341        | 3388                         | 17                          | 1479                         | 8128                         | 21380             |
| 342        | 3802                         | 9                           | 1000                         | 26915                        | 16596             |
| 343        | 2188                         | 22                          | 3311                         | 10000                        | >10000            |
| 347        | 3715                         | 4                           | 407                          | 28840                        | >30200            |
| 350        | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 351        | 2512                         | 21                          | 1698                         | 2138                         | >30200            |
| 352        | 2291                         | 2                           | 1000                         | 9772                         | >30200            |
| 353        | 5012                         | 4                           | 692                          | >30200                       | >30200            |
| 354        | 8128                         | 63                          | 2399                         | 28184                        | >30200            |
| 355        | 4786                         | 13                          | 2884                         | 20893                        | 13183             |
| 358        | 10000                        | 148                         | 2239                         | 17783                        | >30200            |
| 359        | 11327                        | 43                          | 796                          | 28840                        | 6463              |
| 360        | 6761                         | 42                          | 11749                        | 26915                        | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 361        | 2951                         | 2                           | 490                          | 9772                         | 19055             |
| 362        | 2951                         | 2                           | 490                          | 9772                         | 19055             |
| 364        | 7413                         | 5                           | 813                          | 13804                        | >30200            |
| 365        | 2089                         | 1                           | 117                          | 2884                         | >30200            |
| 366        | 1047                         | 4                           | 123                          | 1318                         | 4266              |
| 368        | 5370                         | 7                           | 1413                         | >30200                       | >30200            |
| 373        | >30200                       | 158                         | 5248                         | >30200                       | >30200            |
| 375        | 18621                        | 117                         | 2188                         | >30200                       | >30200            |
| 376        | 4266                         | 1                           | 295                          | 5129                         | >30200            |
| 381        | 3548                         | 26                          | 3802                         | 8318                         | >30200            |
| 382        | >30200                       | 17                          | 5012                         | >30200                       | >30200            |
| 383        | 1230                         | 1                           | 234                          | 7943                         | 7079              |
| 384        | 2692                         | 1                           | 575                          | 15849                        | 19953             |
| 385        | 933                          | 1                           | 347                          | 6166                         | 16596             |
| 386        | 3236                         | 15                          | 692                          | 14791                        | 24547             |
| 389        | 3162                         | 5                           | 2188                         | >30200                       | >30200            |
| 390        | 16596                        | 78                          | 3236                         | 22387                        | >30200            |
| 391        | 5495                         | 251                         | 3388                         | 12023                        | 24547             |
| 394        | 3236                         | 0.2                         | 776                          | 12589                        | 23442             |
| 395        | 3467                         | 33                          | 2239                         | 14125                        | 18197             |
| 396        | 7762                         | 120                         | 2042                         | 20893                        | >30200            |
| 397        | 2692                         | 36                          | 661                          | 22909                        | >30200            |
| 398        | 10715                        | 257                         | 5754                         | >30200                       | >30200            |
| 399        | 2818                         | 45                          | 5248                         | 9333                         | >30200            |
| 400        | 2344                         | 24                          | 1585                         | 18621                        | 26303             |
| 401        | 1862                         | 550                         | 12303                        | >30200                       | 11482             |
| 402        | 4467                         | 44                          | 4074                         | >30200                       | >30200            |
| 117a       | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 118a       | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 122a       | 3702                         | 3                           | 660                          | 7969                         | 14125             |
| 123a       | 10233                        | 107                         | 5129                         | 11482                        | 16982             |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 154a       | 437                          | 1                           | 98                           | 741                          | 8511              |
| 154b       | 20893                        | 490                         | 14791                        | 7762                         | 25119             |
| 184a       | 806                          | 0.1                         | 74                           | 1483                         | 21880             |
| 184b       | 589                          | 0.1                         | 66                           | 1096                         | 19953             |
| 184c       | 829                          | 0.1                         | 54                           | 1268                         | 23988             |
| 237a       | 105                          | 1                           | 204                          | 5012                         | >30200            |
| 237b       | 8710                         | 74                          | 7762                         | >30200                       | >30200            |
| 237c       | 372                          | 4                           | 234                          | 5495                         | >30200            |
| 237d       | 12589                        | 240                         | 19498                        | >30200                       | >30200            |
| 243a       | 39                           | 0.5                         | 69                           | 100                          | 1479              |
| 243b       | 1660                         | 14                          | 3388                         | 1950                         | 1349              |
| 246a       | 813                          | 4                           | 3890                         | 6761                         | 26915             |
| 246b       | >30200                       | 16596                       | >30200                       | 6166                         | >30200            |
| 257b       | 851                          | 22                          | 468                          | 3090                         | 2818              |
| 257c       | 1698                         | 603                         | 3020                         | 3162                         | 1660              |
| 262a       | >30200                       | 1778                        | 24547                        | >30200                       | >30200            |
| 262b       | >30200                       | 11482                       | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 279a       | 2188                         | 7                           | 513                          | 5623                         | 21380             |
| 279b       | 26303                        | 1905                        | 30200                        | 6457                         | >30200            |
| 280a       | 1698                         | 12                          | 562                          | 12023                        | 20893             |
| 280b       | 22387                        | 813                         | 21380                        | 24547                        | >30200            |
| 281a       | 1514                         | 0.3                         | 72                           | 4074                         | 23442             |
| 281b       | 6166                         | 151                         | 3467                         | 7413                         | >30200            |
| 283a       | 12023                        | 7                           | 1549                         | 19055                        | >30200            |
| 283b       | >30200                       | 1380                        | 18197                        | 29512                        | >30200            |
| 284a       | 2076                         | 10                          | 939                          | 8137                         | 19055             |
| 284b       | >30200                       | 2145                        | >30200                       | 5070                         | >30200            |
| 286a       | 10233                        | 182                         | 5754                         | >30200                       | 25704             |
| 286b       | 6026                         | 2                           | 355                          | 16218                        | >30200            |
| 287a       | 1738                         | 3                           | 234                          | 20893                        | >30200            |
| 287b       | 9333                         | 27                          | 2951                         | >30200                       | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 292a       | 2818                         | 17                          | 603                          | 21878                        | 32359             |
| 292b       | >30200                       | 14791                       | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 295a       | 6457                         | 288                         | 6761                         | >30200                       | 14454             |
| 295b       | >30200                       | 19498                       | >30200                       | 4571                         | >30200            |
| 296a       | 1380                         | 1                           | 170                          | 3236                         | >30200            |
| 296b       | >30200                       | 14                          | 9333                         | >30200                       | >30200            |
| 297a       | 16982                        | 26                          | 6310                         | 15136                        | >30200            |
| 297b       | 1023                         | 0.5                         | 112                          | 1479                         | >30200            |
| 298a       | 4786                         | 4                           | 724                          | 24547                        | >30200            |
| 298b       | 23988                        | 186                         | 10233                        | >30200                       | >30200            |
| 299a       | 6310                         | 1                           | 269                          | 10965                        | >30200            |
| 299b       | 13183                        | 60                          | 5248                         | 19498                        | >30200            |
| 300a       | 1479                         | 2                           | 191                          | 5495                         | >30200            |
| 300b       | 23988                        | 537                         | 23442                        | >30200                       | >30200            |
| 302a       | >30200                       | 1318                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 302b       | 1096                         | 3                           | 186                          | 11749                        | >30200            |
| 309a       | 1096                         | 0.1                         | 59                           | 1738                         | 19953             |
| 309b       | 4898                         | 18                          | 2344                         | 5623                         | >30200            |
| 312a       | 15488                        | 1148                        | 10000                        | >30200                       | >10000            |
| 312b       | 5129                         | 26                          | 1862                         | 28184                        | 19953             |
| 313a       | 5012                         | 3                           | 851                          | 26303                        | >30200            |
| 313b       | 14454                        | 302                         | 5495                         | >30200                       | >30200            |
| 314a       | 17378                        | 417                         | 6026                         | 30200                        | 19055             |
| 314b       | 8913                         | 2                           | 1000                         | 16596                        | >30200            |
| 315a       | >30200                       | 2239                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 315b       | 2754                         | 1                           | 162                          | 5495                         | >30200            |
| 319a       | 9120                         | 200                         | 2818                         | >30200                       | >30200            |
| 319b       | 4365                         | 59                          | 1023                         | >30200                       | >30200            |
| 320a       | 513                          | 2                           | 182                          | 4467                         | >30200            |
| 320b       | 11482                        | 69                          | 5129                         | >30200                       | >30200            |
| 321a       | 832                          | 1                           | 174                          | 4677                         | >30200            |



ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 321b       | 18621                        | 166                         | 7413                         | >30200                       | >30200            |
| 322a       | 29512                        | 513                         | 23988                        | >30200                       | >30200            |
| 322b       | 2188                         | 0.3                         | 68                           | 6166                         | >30200            |
| 323a       | >30200                       | 1000                        | 28840                        | >30200                       | >30200            |
| 323b       | 3802                         | 1                           | 182                          | 3090                         | >30200            |
| 324a       | 1738                         | 0.5                         | 83                           | 7244                         | >30200            |
| 324b       | 4898                         | 229                         | 3090                         | 22387                        | >30200            |
| 325a       | 10715                        | 1318                        | 11482                        | 14125                        | >30200            |
| 325b       | 3020                         | 4                           | 525                          | 12023                        | 9120              |
| 329a       | 339                          | 0.1                         | 26                           | 2754                         | 22909             |
| 329b       | 6026                         | 42                          | 1778                         | 6310                         | 22909             |
| 334a       | 5370                         | 19                          | 1072                         | 12883                        | 26915             |
| 334b       | 21380                        | 457                         | 7586                         | 10965                        | 17378             |
| 335a       | 466                          | 0.2                         | 33                           | 1218                         | 18621             |
| 335b       | 8315                         | 11                          | 3421                         | 13490                        | >30200            |
| 338a       | 1514                         | 11                          | 1072                         | 7244                         | 25704             |
| 338b       | 22909                        | 851                         | >30200                       | 2344                         | 19953             |
| 339a       | 4571                         | 112                         | 2089                         | 10715                        | >30200            |
| 339b       | 759                          | 316                         | 1950                         | 2188                         | 6457              |
| 344a       | 2138                         | 2                           | 288                          | 8318                         | >30200            |
| 344b       | 8128                         | 166                         | 3802                         | 14125                        | >30200            |
| 345a       | 4365                         | 2                           | 282                          | 14791                        | >30200            |
| 345b       | >30200                       | 724                         | 22909                        | >30200                       | >30200            |
| 346a       | 2512                         | 3                           | 955                          | 9550                         | 30903             |
| 346b       | 23442                        | 741                         | 20893                        | 2754                         | >30200            |
| 347a       | >30200                       | 2692                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 347b       | 3890                         | 2                           | 355                          | 25704                        | >30200            |
| 348a       | 3020                         | 10                          | 912                          | 29512                        | >30200            |
| 348b       | >30200                       | 1318                        | 25704                        | >30200                       | >30200            |
| 349a       | 813                          | 0.2                         | 36                           | 4266                         | >30200            |
| 349b       | 4677                         | 14                          | 2754                         | 25704                        | >30200            |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h<br>(nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h<br>(nM) | Kd MTOR_h<br>(nM) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 356a       | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 356b       | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 357a       | 22909                        | 3311                        | 16218                        | >30200                       | >30200            |
| 357b       | 933                          | 1                           | 158                          | 8128                         | >30200            |
| 363a       | 10965                        | 10                          | 417                          | 26915                        | >30200            |
| 363b       | 31623                        | 1288                        | 16982                        | >30200                       | 27542             |
| 364a       | 2455                         | 1                           | 204                          | 6918                         | >30200            |
| 364b       | 7079                         | 372                         | 7762                         | 8128                         | >30200            |
| 365a       | 5248                         | 1                           | 204                          | 10233                        | >30200            |
| 365b       | 15488                        | 251                         | 4169                         | 22909                        | >30200            |
| 367a       | 4074                         | 63                          | 1148                         | 23442                        | 29512             |
| 367b       | 2455                         | 35                          | 427                          | >30200                       | 28184             |
| 369a       | 7244                         | 20                          | 525                          | >30200                       | 25119             |
| 369b       | >30200                       | 3311                        | 28840                        | >30200                       | >30200            |
| 370a       | 1230                         | 0.3                         | 107                          | 2630                         | >30200            |
| 370b       | >30200                       | 550                         | 15488                        | >30200                       | >30200            |
| 371a       | 1514                         | 0.3                         | 83                           | 1047                         | >30200            |
| 371b       | 12589                        | 20                          | 5012                         | 10965                        | >30200            |
| 374a       | 2455                         | 0.3                         | 141                          | 5888                         | >30200            |
| 374b       | 13490                        | 98                          | 5754                         | 21878                        | >30200            |
| 379a       | 9772                         | 2                           | 813                          | >30200                       | >30200            |
| 379b       | >30200                       | 1259                        | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 380a       | 9120                         | 1047                        | 7244                         | 10000                        | 19055             |
| 380b       | 3802                         | 5                           | 1202                         | 8913                         | 18621             |
| 388a       | >30200                       | 933                         | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 388b       | 2188                         | 3                           | 200                          | 2399                         | >30200            |
| 391a       | >30200                       | 10715                       | >30200                       | >30200                       | 16982             |
| 391b       | >30200                       | 19498                       | >30200                       | >30200                       | >30200            |
| 392a       | 3981                         | 21                          | 2818                         | 14125                        | 20417             |
| 392b       | n.d.                         | n.d.                        | n.d.                         | n.d.                         | n.d.              |
| 393a       | 437                          | 11                          | 1230                         | 1380                         | 6761              |

## ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | Kd PIK3C $\alpha$ _h (nM) | Kd PIK3C $\beta$ _h (nM) | Kd PIK3C $\delta$ _h (nM) | Kd PIK3C $\gamma$ _h (nM) | Kd MTOR_h (nM) |
|------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| 393b       | 10965                     | 2291                     | 25704                     | 6607                      | 15849          |
| 395a       | 3467                      | 33                       | 1259                      | 17783                     | >30200         |
| 395b       | 3981                      | 631                      | 3548                      | 32359                     | 18621          |
| 397a       | 3631                      | 1413                     | 10715                     | 25119                     | 15488          |
| 397b       | 1862                      | 25                       | 871                       | 12303                     | >30200         |
| 403a       | 1479                      | 3                        | 331                       | 8913                      | >30200         |
| 403b       | >30200                    | 3162                     | 17378                     | >30200                    | >30200         |
| 404a       | >30200                    | 1514                     | >30200                    | >30200                    | >30200         |
| 404b       | 5248                      | 1                        | 1072                      | 16596                     | >30200         |
| 405a       | >30200                    | 501                      | 7413                      | >30200                    | >30200         |
| 405b       | 5012                      | 1                        | 219                       | 4677                      | 20893          |
| 406a       | 372                       | 0.1                      | 39                        | 1047                      | 22909          |
| 406b       | 7413                      | 141                      | 3467                      | 3802                      | >30200         |
| 407a       | 2042                      | 7                        | 724                       | 7943                      | 10471          |
| 407b       | 4365                      | 339                      | 2951                      | 3802                      | >30200         |
| 408a       | 1445                      | 3                        | 331                       | 4266                      | 26303          |
| 408b       | 23442                     | 324                      | 17378                     | 8128                      | >30200         |
| 83a        | 112                       | 2                        | 158                       | 813                       | 1318           |
| 83b        | 170                       | 1                        | 129                       | 562                       | 1288           |
| 83c        | 3090                      | 158                      | 4898                      | 2692                      | 3090           |

### Ensayos celulares:

La actividad celular de los inhibidores de PI3K $\beta$  se determinó cuantificando la fosforilación de Akt en células PC-3. Los Akt fosforilados en Ser473 y Thr308 se midieron utilizando un ensayo de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD) y anticuerpos primarios específicos a partir de MSD.

- 5 El día 1, las células PC3 (ATCC # CRL-14351) se sembraron en placas PerkinElmer MW96 a 25.000 células por pocillo, en 75  $\mu$ l de medio de cultivo completo (DMEM alta glucosa, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich) que contenía un 10 % de FCS inactivado por calor e incubado a 37 °C, el 5 % de CO2 durante 24 horas. El día 2, se añadió compuesto o DMSO (0.3 %) y las células se incubaron adicionalmente durante 60 minutos a 37 °C, 5 % de CO2 en un volumen total de 100  $\mu$ l de medio.

- 10 El ensayo de fosfoproteína se ejecutó según las instrucciones del proveedor en el Kit de Lisado de Células Completas de Ensayo de Fosfo-Akt (Ser473) (MSD n.º K15100D-3) y el Kit de Lisado de Células Completas de Ensayo de Fosfo-Akt (Thr308) (MSD n.º K151DYD-3) usando el tampón de lisis, bloqueo y lavado proporcionado.

- 15 En síntesis, al final del periodo de tratamiento de las células, los medios se separaron mediante aspiración y las células adherentes se lisaron en 50  $\mu$ l de tampón de lisis enfriado con hielo. Placas MSD se suministran pre-revestidas con anticuerpos de captura para Phospho-Akt (Ser473 y Thr308). Después del bloqueo, se añadieron los lisados de placas de cultivo tisular y las placas se lavaron. Después, se añadió una disolución que contenía el anticuerpo de detección (anti-Akt total conjugado con un marcador Sulfo-tag de compuesto-MSD electroquimioluminiscente). Las señales se detectaron utilizando un aparato MSD SECTOR Imager 6000 y son proporcionales a los títulos de fosfo-Akt.

Los datos se procesaron. El porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración log de compuestos de ensayo y la curva sigmoideal log de la concentración-efecto de mejor ajuste se calculó mediante análisis de regresión no lineal. A partir de estas curvas de concentración-respuesta se calcularon los valores de CI<sub>50</sub>. Para el ajuste de las curvas se utilizaron cinco concentraciones.

5 La Tabla B reseña los valores de CI<sub>50</sub> obtenidos (nM):

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1          | 2                               | 3                                 |
| 2          | >513                            | >513                              |
| 3          | 3                               | ~3                                |
| 4          | >513                            | >513                              |
| 5          | 100                             | 99                                |
| 6          | >513                            | >513                              |
| 7          | 42                              | 21                                |
| 8          | 25                              | 20                                |
| 9          | >513                            | >513                              |
| 10         | 4                               | 3                                 |
| 11         | 81                              | 42                                |
| 12         | 18                              | 9                                 |
| 13         | >513                            | >513                              |
| 14         | 31                              | 11                                |
| 15         | 4                               | 2                                 |
| 16         | ~5                              | 2                                 |
| 17         | ~3                              | 1                                 |
| 18         | 1                               | 0,3                               |
| 19         | 15                              | 10                                |
| 20         | 363                             | 372                               |
| 21         | 513                             | ~501                              |
| 22         | >513                            | >513                              |
| 23         | ~68                             | 42                                |
| 24         | 36                              | 30                                |
| 25         | >513                            | >513                              |
| 26         | 4                               | ~1.35                             |
| 27         | 22                              | 14                                |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 28         | 5                               | 6                                 |
| 29         | >513                            | >513                              |
| 30         | 5                               | ~4                                |
| 31         | >513                            | >513                              |
| 32         | 12                              | 17                                |
| 33         | 3                               | 4                                 |
| 34         | <0.8                            | 3                                 |
| 35         | ~39                             | ~26.92                            |
| 36         | 10                              | 5                                 |
| 37         | 200                             | 126                               |
| 38         | ~0.8                            | 1                                 |
| 39         | 7                               | 5                                 |
| 40         | 7                               | 4                                 |
| 41         | 31                              | 22                                |
| 42         | 16                              | 11                                |
| 43         | >513                            | 331                               |
| 44         | 74                              | 66                                |
| 45         | 166                             | 72                                |
| 46         | >513                            | >513                              |
| 47         | 3                               | 4                                 |
| 48         | >513                            | ~457                              |
| 49         | >513                            | 468                               |
| 50         | 1                               | 1                                 |
| 51         | 3                               | 3                                 |
| 52         | >513                            | 240                               |
| 53         | 214                             | 148                               |
| 54         | >513                            | >513                              |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 55         | >513                            | >513                              |
| 56         | >513                            | 148                               |
| 57         | ~5                              | 4                                 |
| 58         | >513                            | 295                               |
| 59         | 263                             | 110                               |
| 60         | >513                            | >513                              |
| 61         | 182                             | 123                               |
| 62         | 52                              | 32                                |
| 63         | 9                               | 4                                 |
| 64         | 13                              | 6                                 |
| 65         | 6                               | 2                                 |
| 66         | 13                              | 6                                 |
| 67         | 195                             | 166                               |
| 68         | 257                             | 148                               |
| 69         | 117                             | ~32                               |
| 70         | ~45                             | 23                                |
| 71         | ~15                             | 13                                |
| 72         | 2                               | 1                                 |
| 73         | >513                            | 331                               |
| 74         | >513                            | >513                              |
| 75         | 2                               | 1                                 |
| 76         | 7                               | 7                                 |
| 77         | ~76                             | ~51                               |
| 78         | ~219                            | ~295                              |
| 79         | 158                             | 123                               |
| 80         | ~214                            | ~79                               |
| 81         | ~490                            | 219                               |
| 82         | >513                            | >513                              |
| 84         | 56                              | 32                                |
| 85         | 48                              | 78                                |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 86         | 513                             | 263                               |
| 87         | >513                            | >513                              |
| 88         | 178                             | 89                                |
| 89         | >513                            | >513                              |
| 90         | >513                            | >513                              |
| 91         | >513                            | 234                               |
| 92         | >513                            | >513                              |
| 93         | 41                              | 28                                |
| 94         | 8                               | 12                                |
| 95         | 34                              | 18                                |
| 96         | 25                              | 20                                |
| 97         | >513                            | >513                              |
| 98         | >513                            | >513                              |
| 99         | >513                            | 355                               |
| 100        | 145                             | 68                                |
| 101        | 21                              | 14                                |
| 102        | 22                              | 23                                |
| 103        | 65                              | 28                                |
| 104        | 110                             | 55                                |
| 105        | 302                             | 138                               |
| 106        | 105                             | 62                                |
| 107        | >513                            | >513                              |
| 111        | 389                             | 162                               |
| 112        | 174                             | ~62                               |
| 113        | >513                            | >513                              |
| 114        | 50                              | 18                                |
| 115        | 66                              | 31                                |
| 116        | >513                            | >513                              |
| 117        | 49                              | 44                                |
| 118        | >513                            | >513                              |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 119        | 105                             | 81                                |
| 120        | 479                             | 269                               |
| 121        | 347                             | ~331                              |
| 122        | 40                              | 26                                |
| 123        | >513                            | >513                              |
| 124        | 151                             | 93                                |
| 125        | >513                            | >513                              |
| 126        | 427                             | 275                               |
| 127        | ~457                            | 331                               |
| 128        | >513                            | >513                              |
| 129        | 112                             | 105                               |
| 130        | 89                              | 65                                |
| 131        | 501                             | 363                               |
| 132        | 52                              | 37                                |
| 133        | 59                              | 32                                |
| 134        | >513                            | >513                              |
| 135        | >513                            | >513                              |
| 136        | 178                             | 65                                |
| 137        | 1                               | 1                                 |
| 138        | 3                               | 2                                 |
| 139        | 132                             | 249                               |
| 140        | 479                             | >513                              |
| 141        | 182                             | 102                               |
| 142        | 10                              | 7                                 |
| 143        | 102                             | 30                                |
| 144        | 59                              | 28                                |
| 145        | ~32                             | 9                                 |
| 146        | 83                              | 38                                |
| 147        | 10                              | 6                                 |
| 148        | 68                              | 30                                |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 149        | 251                             | 138                               |
| 150        | 138                             | 91                                |
| 151        | 490                             | 66                                |
| 152        | 62                              | 87                                |
| 153        | 316                             | 316                               |
| 155        | 437                             | 339                               |
| 156        | 42                              | 51                                |
| 157        | >513                            | 417                               |
| 158        | 23                              | 20                                |
| 159        | >513                            | >513                              |
| 160        | 58                              | 23                                |
| 161        | >513                            | >513                              |
| 162        | 209                             | 91                                |
| 163        | >513                            | >513                              |
| 164        | 145                             | 71                                |
| 165        | 45                              | 11                                |
| 166        | >513                            | >513                              |
| 167        | >513                            | ~427                              |
| 168        | 214                             | 112                               |
| 169        | 200                             | 102                               |
| 170        | >513                            | >513                              |
| 171        | 155                             | 102                               |
| 172        | >513                            | >513                              |
| 173        | 78                              | 52                                |
| 174        | >513                            | >513                              |
| 175        | 9                               | 11                                |
| 176        | 16                              | 15                                |
| 177        | 60                              | 42                                |
| 178        | >513                            | >513                              |
| 180        | 3                               | 1                                 |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 181        | ~447                            | ~398                              |
| 182        | 1                               | 0                                 |
| 183        | 6                               | 3                                 |
| 184        | 2                               | 2                                 |
| 185        | ~331                            | 148                               |
| 186        | 339                             | 182                               |
| 187        | >513                            | >513                              |
| 188        | 22                              | 15                                |
| 189        | >513                            | >513                              |
| 192        | >513                            | >513                              |
| 193        | >513                            | >513                              |
| 194        | >513                            | >513                              |
| 195        | ~102                            | 47                                |
| 196        | 182                             | 91                                |
| 197        | 65                              | 43                                |
| 198        | >513                            | 200                               |
| 199        | >513                            | 309                               |
| 200        | n.d.                            | n.d.                              |
| 201        | 42                              | 26                                |
| 202        | >513                            | >513                              |
| 203        | 98                              | 44                                |
| 204        | >513                            | >513                              |
| 205        | >513                            | >513                              |
| 206        | >513                            | >513                              |
| 207        | 372                             | 105                               |
| 208        | 186                             | 83                                |
| 209        | >513                            | >513                              |
| 210        | 245                             | 151                               |
| 211        | 36                              | 22                                |
| 212        | 398                             | 328                               |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 213        | 33                              | 25                                |
| 214        | >513                            | >513                              |
| 217        | 79                              | 49                                |
| 218        | >513                            | >513                              |
| 219        | >513                            | >513                              |
| 220        | >513                            | >513                              |
| 222        | >513                            | >513                              |
| 223        | >513                            | >513                              |
| 224        | 468                             | >513                              |
| 225        | 102                             | 87                                |
| 226        | 20                              | 13                                |
| 227        | 27                              | 20                                |
| 228        | >513                            | 347                               |
| 229        | 186                             | 96                                |
| 230        | 145                             | 141                               |
| 231        | ~457                            | 398                               |
| 232        | >513                            | >513                              |
| 234        | n.d.                            | n.d.                              |
| 235        | 214                             | 79                                |
| 236        | >513                            | >513                              |
| 237        | 20                              | 11                                |
| 238        | 219                             | 157                               |
| 239        | >513                            | >513                              |
| 240        | >513                            | >513                              |
| 241        | >513                            | >513                              |
| 242        | >513                            | >513                              |
| 243        | >513                            | >513                              |
| 244        | >513                            | >513                              |
| 245        | >513                            | >513                              |
| 249        | 71                              | 52                                |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 250        | 5                               | 6                                 |
| 251        | 52                              | 23                                |
| 252        | >513                            | >513                              |
| 262        | n.d.                            | n.d.                              |
| 264        | >513                            | 355                               |
| 272        | 151                             | ~85                               |
| 273        | 447                             | ~257                              |
| 276        | 85                              | 46                                |
| 278        | 295                             | 178                               |
| 279        | 145                             | 115                               |
| 280        | ~275                            | 158                               |
| 281        | 15                              | 15                                |
| 282        | 7                               | 6                                 |
| 286        | 398                             | 245                               |
| 287        | 151                             | 48                                |
| 291        | n.d.                            | n.d.                              |
| 292        | 437                             | 234                               |
| 293        | n.d.                            | n.d.                              |
| 295        | >513                            | >513                              |
| 296        | 42                              | 14                                |
| 297        |                                 | 20                                |
| 300        | 71                              | 85                                |
| 301        | >513                            | 427                               |
| 302        | 76                              | 76                                |
| 303        | 87                              | 79                                |
| 304        | >513                            | 295                               |
| 308        | >513                            | >513                              |
| 309        | n.d.                            | n.d.                              |
| 316        | >513                            | >513                              |
| 317        | >513                            | >513                              |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 318        | >513                            | ~295                              |
| 328        | 9                               | 9                                 |
| 332        | ~316                            | 112                               |
| 333        | >513                            | 148                               |
| 336        | 85                              | 46                                |
| 337        | 204                             | 71                                |
| 338        | 275                             | 98                                |
| 339        | >513                            | >513                              |
| 340        | 76                              | 50                                |
| 341        | 46                              | 26                                |
| 342        | n.d.                            | n.d.                              |
| 343        | 389                             | 178                               |
| 347        | 219                             | 63                                |
| 350        | n.d.                            | n.d.                              |
| 351        | n.d.                            | n.d.                              |
| 352        | 14                              | 21                                |
| 353        | 52                              | 18                                |
| 354        | >513                            | >513                              |
| 355        | >513                            | 437                               |
| 358        | >513                            | >513                              |
| 359        | >513                            | >513                              |
| 360        | >513                            | >513                              |
| 361        | 229                             | 263                               |
| 362        | 229                             | 263                               |
| 364        | 49                              | 43                                |
| 365        | 20                              | 13                                |
| 366        | 102                             | 91                                |
| 368        | 120                             | ~23                               |
| 373        | >513                            | >513                              |
| 375        | n.d.                            | n.d.                              |



ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 376        | 105                             | 85                                |
| 381        | 209                             | 117                               |
| 382        | 513                             | 91                                |
| 383        | 23                              | 6                                 |
| 384        | 20                              | 7                                 |
| 385        | 32                              | 20                                |
| 386        | >513                            | >513                              |
| 389        | 39                              | 28                                |
| 390        | n.d.                            | n.d.                              |
| 391        | >513                            | >513                              |
| 394        | ~26.3                           | 18                                |
| 395        | >513                            | >513                              |
| 396        | >513                            | >513                              |
| 397        | >513                            | >513                              |
| 398        | >513                            | >513                              |
| 399        | >513                            | >513                              |
| 400        | 457                             | ~371.54                           |
| 401        | >513                            | >513                              |
| 402        | >513                            | >513                              |
| 117a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 118a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 122a       | 12                              | 9                                 |
| 123a       | >513                            | 380                               |
| 154a       | 30                              | 23                                |
| 154b       | >513                            | >513                              |
| 184a       | 3                               | 2                                 |
| 184b       | 3                               | 2                                 |
| 184c       | 4                               | 2                                 |
| 237a       | 6                               | 4                                 |
| 237b       | >513                            | >513                              |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 237c       | 26                              | 11                                |
| 237d       | >513                            | >513                              |
| 243a       | >513                            | >513                              |
| 243b       | >513                            | >513                              |
| 246a       | 44                              | 24                                |
| 246b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 257b       | >513                            | >513                              |
| 257c       | >513                            | >513                              |
| 262a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 262b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 279a       | 58                              | 41                                |
| 279b       | 59                              | >513                              |
| 280a       | 87                              | 45                                |
| 280b       | >513                            | >513                              |
| 281a       | 5                               | 3                                 |
| 281b       | >513                            | >513                              |
| 283a       | 81                              | 52                                |
| 283b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 284a       | 90                              | 61                                |
| 284b       | >513                            | >513                              |
| 286a       | >513                            | >513                              |
| 286b       | n.d.                            | 204                               |
| 287a       | 31                              | 34                                |
| 287b       | >513                            | 417                               |
| 292a       | 155                             | 98                                |
| 292b       | >513                            | >513                              |
| 295a       | >513                            | >513                              |
| 295b       | >513                            | >513                              |
| 296a       | 23                              | 16                                |
| 296b       | 468                             | 339                               |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 297a       | 200                             | 204                               |
| 297b       | 7                               | 3                                 |
| 298a       | 135                             | 47                                |
| 298b       | 501                             | >513                              |
| 299a       | ~45                             | 56                                |
| 299b       | >513                            | >513                              |
| 300a       | 29                              | 19                                |
| 300b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 302a       | >513                            | >513                              |
| 302b       | 54                              | 39                                |
| 309a       | 9                               | 8                                 |
| 309b       | 363                             | 282                               |
| 312a       | >513                            | >513                              |
| 312b       | >513                            | >513                              |
| 313a       | 257                             | 166                               |
| 313b       | >513                            | >513                              |
| 314a       | ~407                            | >513                              |
| 314b       | 191                             | n.d.                              |
| 315a       | 195                             | >20.42                            |
| 315b       | ~110                            | ~85                               |
| 319a       | >513                            | >513                              |
| 319b       | >513                            | >513                              |
| 320a       | 20                              | 17                                |
| 320b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 321a       | 18                              | 8                                 |
| 321b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 322a       | >513                            | >513                              |
| 322b       | 42                              | 26                                |
| 323a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 323b       | 209                             | 100                               |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 324a       | 13                              | 10                                |
| 324b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 325a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 325b       | >513                            | 263                               |
| 329a       | 14                              | 6                                 |
| 329b       | >513                            | >513                              |
| 334a       | 339                             | 219                               |
| 334b       | >513                            | >513                              |
| 335a       | 5                               | 2                                 |
| 335b       | 188                             | 207                               |
| 338a       | 115                             | 68                                |
| 338b       | >513                            | >513                              |
| 339a       | >513                            | 407                               |
| 339b       | >513                            | >513                              |
| 344a       | >102                            | 56                                |
| 344b       | >513                            | ~513                              |
| 345a       | 79                              | 28                                |
| 345b       | >513                            | >513                              |
| 346a       | 178                             | 68                                |
| 346b       | >513                            | >513                              |
| 347a       | >513                            | >513                              |
| 347b       | 85                              | 60                                |
| 348a       | 288                             | 138                               |
| 348b       | >513                            | >513                              |
| 349a       | 4                               | 2                                 |
| 349b       | 479                             | 302                               |
| 356a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 356b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 357a       | >513                            | >513                              |
| 357b       | 30                              | 14                                |

ES 2 905 673 T3

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 363a       | ~126                            | 74                                |
| 363b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 364a       | 35                              | 26                                |
| 364b       | >513                            | >513                              |
| 365a       | 52                              | 35                                |
| 365b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 367a       | >513                            | >513                              |
| 367b       | >513                            | >513                              |
| 369a       | ~363                            | 251                               |
| 369b       | >513                            | >513                              |
| 370a       | 107                             | 40                                |
| 370b       | >513                            | >513                              |
| 371a       | 10                              | 2                                 |
| 371b       | >513                            | 251                               |
| 374a       | 32                              | 17                                |
| 374b       | >513                            | >513                              |
| 379a       | ~29                             | 22                                |
| 379b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 380a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 380b       | >513                            | >513                              |
| 388a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 388b       | 38                              | 19                                |
| 391a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 391b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 392a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 392b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 393a       | >513                            | >513                              |
| 393b       | >513                            | >513                              |
| 395a       | >513                            | >513                              |
| 395b       | >513                            | >513                              |

| N.º de Co. | CI <sub>50</sub> pAkt_S473 (nM) | CI <sub>50</sub> pAkt_Thr308 (nM) |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 397a       | >513                            | >513                              |
| 397b       | ~513                            | >513                              |
| 403a       | ~275                            | ~132                              |
| 403b       | >513                            | >513                              |
| 404a       | >513                            | >513                              |
| 404b       | 398                             | 295                               |
| 405a       | >513                            | >513                              |
| 405b       | 44                              | 33                                |
| 406a       | 8                               | 4                                 |
| 406b       | >513                            | >513                              |
| 407a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 407b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 408a       | n.d.                            | n.d.                              |
| 408b       | n.d.                            | n.d.                              |
| 83a        | >513                            | >513                              |
| 83b        | >513                            | >513                              |
| 83c        | >513                            | >513                              |

Ejemplos de composición profética

“Ingrediente activo” (i.a.), tal como se utiliza a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5 Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

*1. Comprimidos*

Principio activo 5-50 mg

Fosfato de dicalcio 20 mg

Lactosa 30 mg

10 Talco 10 mg

Estearato de magnesio 5 mg

Almidón de papa hasta 200 mg

*2. Suspensión*

15 Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

*3. Inyectable*

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5 % (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9 % o en un 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

20 *4. Pomada*

Principio activo 5-1000 mg

Alcohol estearílico 3 g

Lanolina 5 g

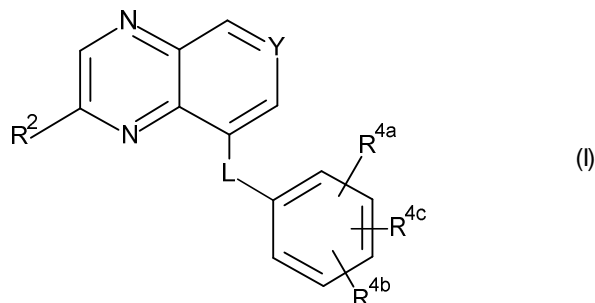
Petróleo blanco 15 g

25 Agua hasta 100 g

En este Ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5 un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

Y representa CR<sup>3</sup> o N;

L representa -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH;

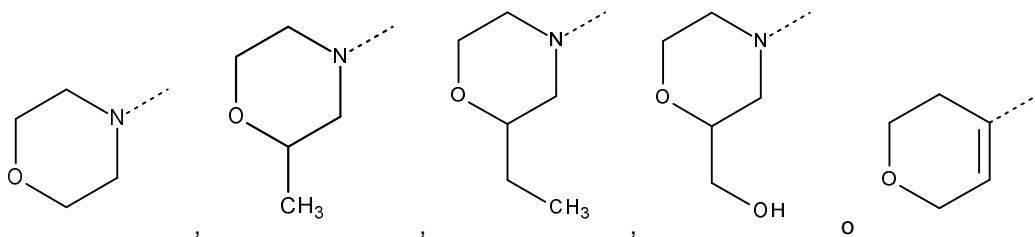
10 R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

15 R<sup>2</sup> representa

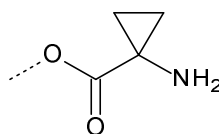


cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 cada uno de R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, -(C=O)-NH-alquilo C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-

25 CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-Ar,



, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo,

y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OH, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

10 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, y -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

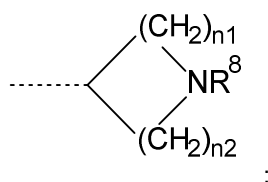
15 cada uno de R<sup>6g</sup> y R<sup>6h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), e hidroxilo;

Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 8, 9 o 10 miembros bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

20 cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

25 cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa



30 n1 representa 1 o 2;

n2 representa 1 o 2;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

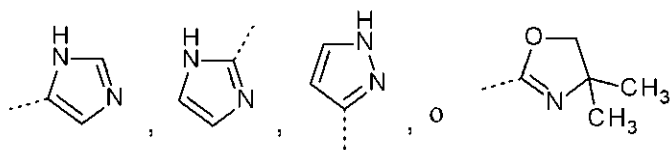
R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 el Anillo A representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N; dicho ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>, con un alquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente hidroxilo, o con un sustituyente hidroxilo;

p representa 1 o 2;

Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

40 R<sup>7</sup> representa



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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

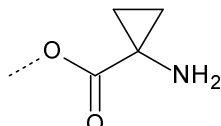
R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

15 o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>,



20 Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>, , -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

L representa -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>1a</sup>-X-, o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

R<sup>1a</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un -OH;

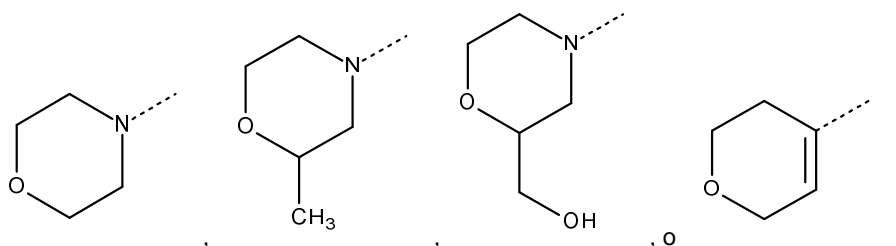
R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, -(C=O)-NH-alquil C<sub>1-4</sub>-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-N(alquil C<sub>1-4</sub>)-Het<sup>2</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, y -O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

5 cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OH, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

10 cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>6e</sup> y R<sup>6f</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

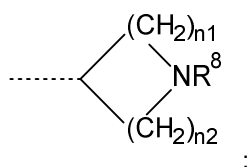
15 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S(=O)<sub>p</sub> y N; o Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 9 miembros bicíclico que contiene al menos un átomo de N;

20 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>); o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho heterociclilo se toman juntos para formar junto con el átomo de carbono común al que están unidos el Anillo A;

cada uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

Het<sup>2</sup> representa

25



n1 representa 1;

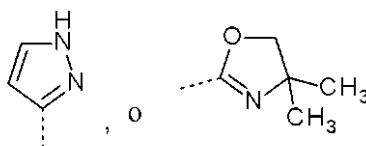
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo;

R<sup>5h</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 el Anillo A representa un heterociclilo saturado de 4 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, y S(=O)<sub>p</sub>;

p representa 2;

R<sup>7</sup> representa



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

35 Y representa CR<sup>3</sup>;

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa NR<sup>1b</sup>;



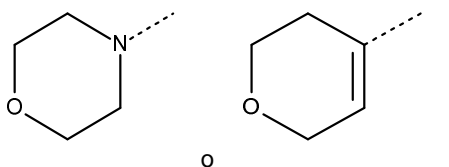
R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno;

o R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

5 R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, o R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>;

10 cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

cada uno de R<sup>5f</sup> y R<sup>5g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente hidroxilo;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, y halo;

15 Het<sup>1</sup> representa un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado cada uno independientemente de O, S, S(=O)<sub>p</sub> y N;

cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

20 Y representa CR<sup>3</sup>;

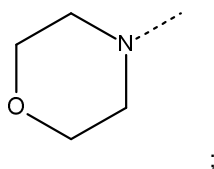
L representa -CHR<sup>1a</sup>-X-;

X representa O, S, o NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 R<sup>2</sup> representa



R<sup>3</sup> representa -(C=O)H, -(C=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>;

cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

30 alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de halo, y

alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-4</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-alquil C<sub>1-4</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

35 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y representa CR<sup>3</sup>;

L representa -CHR<sup>1a</sup>-X- o -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X representa NR<sup>1b</sup>;

5 R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

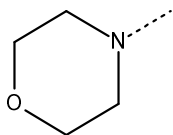
R<sup>1b</sup> representa hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>1b</sup> se toma junto con R<sup>1a</sup> o R<sup>1c</sup> para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

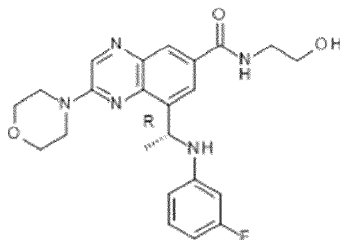
10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>2</sup> representa



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y representa CR<sup>3</sup>.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



15

o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

20 13. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.

14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de entre cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, alergia, pancreatitis, asma, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, motilidad espermática, rechazo a trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

25

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o afección es cáncer.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o afección es cáncer de próstata.