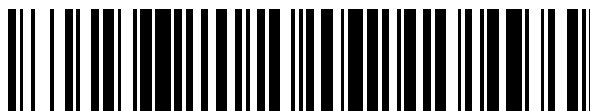


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 852 123**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/541</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/551</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/553</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2017 PCT/JP2017/042443**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2018 WO18097297**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2017 E 17874165 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021 EP 3546458**

54 Título: **Derivados de ((piridin-2-il)-amino)pirido[3,4-d]pirimidina y ((piridazin-3-il)-amino)pirido[3,4-d]pirimidina como inhibidores de CDK4/6 para tratar p. ej. artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer**

30 Prioridad:

**28.11.2016 JP 2016229969**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.09.2021**

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)  
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**MIZUNO, TSUYOSHI;  
SHIMADA, TOMOHIRO;  
UNOKI, GEN;  
MARUYAMA, AKINOBU;  
SASAKI, KOSUKE;  
YOKOSAKA, TAKUYA;  
TAKAHASHI, HIROSHI;  
HORIE, KYOHEI y  
SAKAI, YURI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 852 123 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 ((piridin-2-il)-amino)pirido[3,4-d]pirimidina y ((piridazin-3-il)-amino)pirido[3,4-d]pirimidina como inhibidores de CDK4/6 para tratar p. ej. artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de pirido[3,4-d]pirimidina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que exhibe una actividad inhibidora contra la quinasa 4 dependiente de ciclina y/o quinasa 6 dependiente de ciclina (en lo sucesivo, "CDK4/6") y que es útil para la prevención o tratamiento de artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer.

**Antecedentes de la técnica**

- 10 El crecimiento celular, que es un procedimiento que implica la proliferación y división de células, se produce en respuesta a diversos estímulos.

Las condiciones patológicas causadas por la hiperproliferación de células, tal como el cáncer, se caracterizan por una progresión incontrolable del ciclo celular y, por lo tanto, una progresión excesiva del ciclo celular, por ejemplo, como resultado de una anomalía en genes o proteínas que regulan directa o indirectamente la progresión del ciclo celular.

- 15 Las sustancias que regulan la hiperproliferación de las células mediante el control del ciclo celular pueden usarse para el tratamiento de diversas afecciones patológicas caracterizadas por un crecimiento celular incontrolable o no deseado.

La progresión del ciclo celular es un procedimiento complicado que implica una transición de fases altamente regulada y múltiples puntos de control.

- 20 Las quinasas dependientes de ciclina y las proteínas quinasas de serina/treonina asociadas son enzimas intracelulares importantes que desempeñan papeles esenciales en la regulación de la división y proliferación de las células. Las subunidades catalíticas de las quinasas dependientes de ciclinas son activadas por subunidades reguladoras conocidas como ciclinas, y se han identificado múltiples ciclinas en mamíferos (NPL1).

- 25 La proteína del retinoblastoma (Rb) es una proteína de punto de control para la transición de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. La proteína Rb se asocia con la familia de factores de transcripción E2F e inhibe su actividad en ausencia de una estimulación del crecimiento apropiada (NPL 2 y 3). Una célula estimulada por un mitógeno entra en la fase S a través de la síntesis de ciclina D, que es un activador de CDK4/6. La CDK 4/6 unida a ciclina D inactiva la proteína Rb mediante fosforilación. La fosforilación de la proteína Rb libera E2F para indirectamente la transcripción de un gen necesario para la fase S. La inactivación completa de la proteína Rb requiere la fosforilación tanto de la ciclina D-CDK4/6 como de la ciclina E-CDK2. La fosforilación de la proteína Rb por CDK4/6 en un sitio específico es esencial en la fosforilación de ciclina E-CDK2 (NPL4). Por tanto, la ciclina D-CDK4/6 es un importante complejo enzimático que controla la transición de la fase G1 a la fase S.

- 30 CDK2 forma un complejo con la ciclina E y también forma un complejo con la ciclina A. La CDK2 también actúa en las etapas posteriores a la fase S y es responsable de la replicación del ADN. La inhibición de CDK2 probablemente conduce a la expresión de genotoxicidad (NPL5).

- 35 La ciclina D tiene un mecanismo molecular que regula positivamente la actividad de CDK4/6. Por el contrario, p16 codificado por el gen INK4a regula negativamente la actividad de CDK4/6 (NPL6).

- 40 Los inhibidores de CDK se pueden usar para el tratamiento de diversas enfermedades causadas por el crecimiento celular anormal, tales como cáncer, trastornos cardiovasculares, enfermedades renales, infecciones específicas y enfermedades autoinmunes. También se espera que los inhibidores de CDK sean eficaces para el tratamiento de enfermedades que incluyen, entre otras, artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral y cáncer. Se espera que la inhibición de la progresión del ciclo celular y el crecimiento celular a través de la inhibición de CDK sea eficaz para dicha enfermedad sobre la base de los hallazgos técnicos descritos a continuación.

- 45 La artritis reumatoide implica la formación de pannus a través de la hiperproliferación de células sinoviales. Esta hiperproliferación puede reducirse mediante la introducción de p16 en un área afectada de un animal modelo o la administración de un inhibidor de CDK4/6 al animal (NPL 7 a 9). Un complejo CDK4-ciclina D regula la producción de MMP3 en células sinoviales derivadas de un paciente con artritis reumatoide. La regulación negativa de la actividad de CDK4/6 inhibe no solo la proliferación sino también la producción de MMP3 (NPL10).

Por tanto, se espera que los inhibidores de CDK4/6 muestren tanto un efecto inhibitor sobre la proliferación de células sinoviales como un efecto protector del cartílago en la artritis reumatoide.

- 50 Una vía para la regulación del crecimiento celular que incluye genes responsables de los puntos de control en las fases G1 y S del ciclo celular está asociada con la progresión de la placa, la estenosis y la reestenosis después de la angiogénesis. La sobreexpresión de la proteína p21 inhibidora de CDK inhibe la angiogénesis y el crecimiento subsiguiente del músculo liso vascular y la hiperplasia íntima (NPL 11 y 12).

- La regulación anormal del ciclo celular se asocia también con la poliquistosis renal, que se caracteriza por el crecimiento de quistes llenos de líquido en el túbulo renal. Un inhibidor de CDK de molécula pequeña es eficaz para el tratamiento de la enfermedad (NPL13).
- 5 La inducción de la expresión de la proteína inhibidora del ciclo celular p21 con un vector adenoviral es eficaz en un modelo de fibrosis pulmonar murina (NPL14).
- Se sabe que el nivel de ciclina D1/CDK4 aumenta en un modelo de infarto cerebral de rata en asociación con muerte neuronal causada por isquemia local. La muerte neuronal se reduce mediante la administración de flavopiridol, que es un inhibidor de CDK no selectivo (NPL15).
- 10 La vía de la ciclina D-CDK4/6-INK4a-Rb se detecta con frecuencia en el cáncer humano causado por la anomalía de cualquier factor que contribuya al crecimiento de las células cancerosas, tal como la pérdida de p16INK4a funcional, la sobreexpresión de ciclina D1, la sobreexpresión de CDK4 o la pérdida de Rb funcional (NPL 16 a 18). Tal anomalía promueve la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S, y esta vía ciertamente desempeña un papel importante en la transformación oncogénica o el crecimiento anormal de las células cancerosas.
- 15 Los inhibidores de CDK4/6 pueden ser efectivos, particularmente para tumores que involucran anomalías en genes que activan la actividad de la quinasa CDK4/6, tales como cánceres que involucran la translocación de ciclina D, cánceres que involucran la amplificación de ciclina D, cánceres que involucran la amplificación o sobreexpresión de CDK4 o CDK6, y cánceres que implican la inactivación de p16. Los inhibidores de CDK4/6 pueden ser efectivos para el tratamiento de cánceres que involucran anomalías genéticas en el regulador aguas arriba de la ciclina D, cuya cantidad aumenta debido a defectos en el regulador aguas arriba.
- 20 De hecho, se han sintetizado y descrito en la técnica muchos compuestos que inhiben la actividad de CDK4/6, y tales compuestos se han probado clínicamente para el tratamiento de cánceres, tales como el cáncer de mama (NPL19).
- Se sabe que el glioblastoma, que es un glioma que manifiesta un alto grado de malignidad, es uno de los tumores en los que se espera que un inhibidor de CDK4/6 ejerza un efecto terapéutico. Se ha demostrado que un inhibidor de CDK4/6 exhibe un efecto antiproliferativo sobre la línea celular derivada del glioblastoma. Para esperar tal efecto sobre una lesión en el cerebro, es necesario provocar la migración de la sangre a través de la barrera hematoencefálica al cerebro, o realizar la administración sin transferencia a través del flujo sanguíneo, tal como la administración intracerebral, dispositivo de implante intracerebral o administración intranasal. La permeabilidad de los compuestos en la barrera hematoencefálica está restringida por transportadores de salida, tales como las glicoproteínas P y BCRP. De hecho, se ha informado que palbociclib, inhibidor de CDK4/6, exhibió un efecto antiproliferativo en el flanco pero no en el cerebro según los experimentos del modelo de xenoinjerto de ratones con glioblastoma implantado en el flanco o intracranealmente, lo que indica que la aparición de los efectos sobre el tumor cerebral por palbociclib fueron limitados debido a su baja permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica (NPL28).
- 25 30 La mayoría de las toxicidades radioterapéuticas y quimioterapéuticas agudas y graves son causadas por los efectos sobre las células madre y las células progenitoras. Un inhibidor de CDK4/6 provoca una detención temporal del ciclo celular de las células madre y progenitoras hematopoyéticas, y las protege de la citotoxicidad radioterapéutica o quimioterapéutica. Después del tratamiento con el inhibidor, las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) vuelven de la inactividad temporal y, a continuación, funcionan normalmente. Por tanto, se espera que la resistencia quimioterapéutica con el uso de un inhibidor de CDK4/6 proporcione una protección significativa de la médula ósea (NPL20).
- 35 40 Por tanto, se espera que los inhibidores de CDK4/6 sean eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer, y la protección de la médula ósea, en particular, para el tratamiento de la artritis reumatoide o el cáncer y la protección de médula ósea.
- PTL1 y NPL21 describen inhibidores de CDK4, PTL 2,3, 7 y 8 y NPL 22 a 24 describen inhibidores de CDK que contienen CDK4/6, y NPL25 describe inhibidores de CDK4/FLT3.
- 45 Los derivados de pirido[3,4-d]pirimidina exhiben un efecto inhibidor sobre Mps1 (también conocido como TTK) (PTL4 y PTL 6). Este efecto inhibidor es completamente diferente del efecto inhibidor de CDK4/6 descrito en la presente invención.
- NPL26 y NPL27 describen que una pluralidad de derivados de pirido[3,4-d]pirimidina exhiben una actividad inhibidora de CDK2, que es completamente diferente del efecto inhibidor de CDK4/6 superior exhibido por la presente invención.
- 50 PTL5 describe derivados de pirido[3,4-d]pirimidina conocidos por exhibir efectos inhibidores de EGFR, que son completamente diferentes de los efectos inhibidores de CDK4/6 según la presente invención.

**Lista de citas**

**Bibliografía de patentes**

[PTL1] WO2003/062236A

[PTL2] WO2010/020675A

[PTL3] WO2010/075074A

[PTL4] WO2014/037750A

[PTL5] WO2015/027222A

5 [PTL6] WO2015/128676A

[PTL7] WO2016/015597A

[PTL8] WO2014/183520A

#### **Bibliografía no de patentes**

[NPL1] Johnson D. G. y Walker C.L., Revisión anual de farmacología y toxicología 1999; 39: págs. 295-312

10 [NPL2] Ortega et al., Biochimica y Biophysica Acta-Reviews on Cancer 2002; 1602 (1): págs. 73-87

[NPL3] Shapiro, Revista de Oncología Clínica 2006; 24 (11): pág. 1770-1783

[NPL4] Lundberg et al., Molecular and Cellular Biology 1998; 18 (2): págs. 753-761

[NPL5] Andrew J. Olaharski, PLoS Computational Biology 2009; 5 (7): e1000446

[NPL6] Kamb et al., Science 1994; 264 (5157): págs. 436-440

15 [NPL7] Taniguchi, K et al., Nature Medicine, Vol.5, págs. 760-767 (1999)

[NPL8] Sekine, C et al., Journal of immunology 2008, 180: págs. 1954-1961

[NPL9] Hosoya, T et al., Annals Rheumatic Diseases 2014, 27 de agosto Publicación electrónica antes de la impresión

[NPL10] Nonomura Y et al., Arthritis & Rheumatology 2006, julio; 54 (7): págs. 2074-83

[NPL11] Chang M.W. et al., Journal of Clinical Investigation, 1995, 96: pág.2260

20 [NPL12] Yang Z-Y. et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (EE. UU.) 1996, 93: pág.9905

[NPL13] Bukanov N.O. et al., Nature, 2006, 444: págs.949-952

[NPL14] American Journal Physiology: fisiología celular y molecular del pulmón, 2004, vol. 286, pág. L727-L733

[NPL15] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, Vol.97, págs.10254-10259

[NPL16] Science, vol. 254, págs. 1138-1146 (1991)

25 [NPL17] Cancer Research, 1993, vol. 53, págs. 5535-5541

[NPL18] Current Opinion in Cell Biology, 1996, Vol.8, págs. 805-814

[NPL19] Guha M, Nature Biotechnology 2013, marzo; 31 (3): pág. 187

[NPL20] Journal of Clinical Investigation 2010; 120 (7): págs. 2528-2536 Soren M. Johnson

[NPL21] Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, págs. 2371-2387

30 [NPL22] Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, págs. 4606-4616

[NPL23] Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, págs. 2388-2406

[NPL24] Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, págs. 7938-7957

[NPL25] Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, págs. 3430-3449

[NPL26] Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 13, págs. 893-904

35 [NPL27] Rapid Discovery of Pyrido[3,4-d]pyrimidine Inhibitors of Monopolar Spindle Kinase 1 (MPS1) Using a Structure-Based Hybridization Approach, Paolo Innocenti et al, J. Med. Chem., Artículo ASAP, fecha de publicación (web): 7 de abril de 2016, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01811.

[NPL28] J. Pharm. Exp. Ther., 2015, 355, 264-271

## Resumen de la invención

### Problema para ser resuelto por la invención

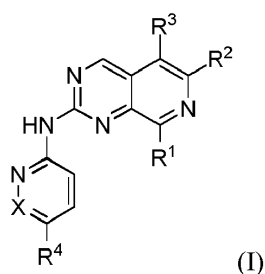
5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que presente una actividad inhibidora de CDK4/6 superior.

### Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han realizado estudios extensos para resolver los problemas descritos anteriormente y han encontrado que un nuevo derivado de pirido[3,4-d]pirimidina representado por la Fórmula (I) exhibe una actividad inhibidora de CDK4/6. La presente invención se ha realizado sobre la base de este hallazgo.

10 La presente invención incluye los siguientes aspectos:

Un compuesto como se define en la reivindicación 1 representado por la fórmula (I):



donde en la fórmula,

15 R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalqueno C<sub>4-12</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada grupo que contiene heteroátomos representado por R<sup>1</sup> contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

20 R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, =O, -OH, -CN, -COOH, -COOR<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con [ceros a dos grupos -OH, ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de ceros a seis átomos de flúor], heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con [de ceros a dos grupos -OH, de ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de ceros a seis átomos de flúor], acilo C<sub>1-8</sub> sustituido con [ceros a dos grupos -OH, ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de ceros a seis átomos de flúor], y alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con [ceros a dos grupos -OH, ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de ceros a seis átomos de flúor];

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con [ceros a dos grupos -OH, ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de ceros a seis átomos de flúor];

25 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup>, o -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, donde cada uno de alquilo C<sub>1-8</sub> representado por R<sup>2</sup> se sustituye independientemente con ceros a un grupo -OH, ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituidos con [ceros a un grupo -OH, ceros a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> y de ceros a tres átomos de flúor] y de ceros a cinco átomos de flúor; cada uno de cicloalquilo C<sub>3-8</sub> representado por R<sup>2</sup> está independientemente sustituido con ceros a un grupo -OH, ceros a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituidos con [ceros a un grupo -OH, ceros a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> y de ceros a tres átomos de flúor], de ceros a un grupo hidroximetilo y de ceros a cinco átomos de flúor; siempre que R<sup>2</sup> no es un alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, ni un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido ni grupo trifluorometilo;

30 cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

cada heterociclilo de 4 a 6 miembros representado por R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, grupo -OH, grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y grupos alcoxi C<sub>1-4</sub>;

35 cada uno de grupo acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> representado por R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo -OH y grupos alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> de -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> representado por R<sup>2</sup> están opcionalmente unidos mediante un enlace simple o -O- para formar un anillo que incluye el átomo de nitrógeno unido a R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>;

40 cada grupo heterociclilo representado por R<sup>2</sup> contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo en el caso de un anillo de 4 o 5 miembros, y de uno a dos átomos de oxígeno como heteroátomos en el caso de un anillo de 6 miembros;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> o un átomo de halógeno;

X representa CR<sup>11</sup> o un átomo de nitrógeno;

R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>4</sup> está representado por -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>;

A<sup>1</sup> representa un enlace simple o alquileo C<sub>1-8</sub>;

5 uno a dos átomos de carbono sp<sup>3</sup> en cualquier posición de A<sup>1</sup> se reemplazan opcionalmente de forma independiente con una o dos estructuras seleccionadas del grupo que consiste en[-O-, -NR<sup>14</sup>-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-O-, -C(=O)-NR<sup>15</sup>-, -O-C(=O)-NR<sup>16</sup>-, -NR<sup>17</sup>-C(=O)-, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-O-, -NR<sup>19</sup>-C(=O)-NR<sup>20</sup>-, -S(=O)<sub>p</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- y -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24</sup>-, siempre que ninguna estructura seleccionada de -O-O-, -O-NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14</sup>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>- y -NR<sup>14</sup>-CH<sub>2</sub>-O- se forma en el caso de sustitución de dos átomos de carbono sp<sup>3</sup>;

10 A<sup>2</sup> representa un enlace simple, alquileo C<sub>1-7</sub>, cicloalquileo C<sub>3-12</sub>, cicloalquilideno C<sub>3-12</sub>, heterociclileno de 4 a 12 miembros, heterociclilideno de 4 a 12 miembros, arileno C<sub>6-10</sub> o heteroarileno de 5 a 10 miembros;

A<sup>3</sup> representa un halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>25</sup>, -O<sup>26</sup>, -NR<sup>27</sup>R<sup>21</sup>, -C(=O)R<sup>29</sup>, -C(=O)-OR<sup>30</sup>, -O-C(=O)R<sup>31</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -C(=O)-NR<sup>34</sup>R<sup>31</sup>, -NR<sup>36</sup>-C(=O)R<sup>37</sup>, -NR<sup>38</sup>-C(=O)-OR<sup>39</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>40</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, o -NR<sup>43</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>; siempre que A<sup>3</sup> representa -R<sup>25</sup> si el terminal de A<sup>1</sup> en el lado de A<sup>2</sup> es una estructura seleccionada del grupo que consta de[-O-, -NR<sup>14</sup>-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-O-, -C(=O)-NR<sup>15</sup>-, -O-C(=O)-NR<sup>16</sup>-, -NR<sup>17</sup>-C(=O)-, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-O-, -NR<sup>19</sup>-C(=O)-NR<sup>20</sup>-, -S(=O)<sub>p</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- y -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24</sup>-]y A<sup>2</sup> es un enlace sencillo;

15 cada uno de R<sup>14</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>43</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>1-8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>;

20 cada uno de R<sup>15</sup> a R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>44</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>;

25 cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y R<sup>14</sup> a R<sup>44</sup> contenido en A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos independientemente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, = O, -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con[cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>45</sup>, y de cero a seis átomos de flúor], cicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido con[cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>46</sup>, y de cero a seis átomos de flúor], alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con[cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>47</sup>, y de cero a seis átomos de flúor], y heterociclilo de 4 a 12 miembros sustituido con[cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>49</sup> y de cero a seis átomos de flúor];

30 R<sup>14</sup> a R<sup>44</sup> opcionalmente se unen en A<sup>1</sup>, en A<sup>2</sup>, en A<sup>3</sup>, [entre A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>], [entre A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup>], o [entre A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup>] vía [un enlace sencillo, -O-, -NR<sup>50</sup>-, o -S(=O)<sub>p</sub>-] para formar un anillo;

35 R<sup>11</sup> está vinculado de forma opcional con [A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, o A<sup>3</sup>] vía [un enlace sencillo, -O-, -NR<sup>51</sup>-, o -S(=O)<sub>p</sub>-] para formar un anillo;

R<sup>45</sup> a R<sup>47</sup> y R<sup>49</sup> a R<sup>51</sup> cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con[de cero a un grupo -OH y de cero a seis átomos de flúor];

p representa un número entero de cero a dos; y

40 cada uno de los heterociclilo, heteroarilo, (heterociclil) alquilo y (heteroaril) alquilo representado por A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> y el heterociclileno, heterociclilideno y heteroarileno representados por A<sup>2</sup> contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Las realizaciones preferidas del compuesto representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se reivindica en la reivindicación 1 son objeto de las reivindicaciones dependientes 2 a 11. La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica, en particular una que tiene actividad inhibidora CDK4/6, que comprende tal compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en las reivindicaciones 12 y 13. Además, la presente invención se refiere a dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de artritis reumatólica, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto o cáncer. Este es el objeto de la reivindicación 14. Finalmente, la presente invención se refiere a un derivado de pirido[3,4-d]pirimidina representado por una de las fórmulas (II), (III) o (IV) o una sal del mismo como se reivindica en la reivindicación 15.

50

**Efecto de la invención**

El compuesto de la presente invención exhibe una actividad inhibitoria de CDK4/6 superior y es útil como fármaco para la prevención o el tratamiento de artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer.

**Modos de realización de la invención**

- 5 Ahora se describirán las estructuraS(grupos) del compuesto de la presente invención representado por la Fórmula (I). La descripción de "grupos" entre paréntesis es la siguiente: por ejemplo, el término "(cicloalquil)-alquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un grupo alquilo de manera que el grupo alquilo está unido a una estructura distinta al grupo cicloalquilo. De manera similar, el término "(heterociclil)-alquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido a un grupo alquilo de manera que el grupo alquilo está unido a una estructura distinta al grupo heterociclilo.
- 10 Debe observarse que la expresión en forma singular "un", "uno" o "el", utilizada en esta memoria o en las reivindicaciones adjuntas, también se refiere a dos o más a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- Como se usa en esta memoria, "grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de cero a seis átomos de flúor" se refiere al caso donde el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está sustituido con los siguientes sustituyentes: cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de cero a seis átomos de flúor.
- 15 Ejemplos del grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido incluye un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con dos grupos -OH, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub> y tres átomos de flúor; un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y cuatro átomos de flúor; y un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un grupo -OH y similares. El grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no está sustituido en el caso en que el número de todos los sustituyentes sea cero. Además, en cuanto al número de sustituyentes, se permiten números químicamente posibles. Por ejemplo, la declaración "alquilo C<sub>1</sub> sustituido con cero a seis átomos de flúor "en realidad significa" alquilo C<sub>1</sub> sustituido con cero a tres átomos de flúor".
- 20 Como se usa en esta memoria, "C<sub>1-8</sub>" se refiere a un grupo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y "C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo que tiene de uno a seis átomos de carbono. De manera similar, "5 a 10 miembros" se refiere a una estructura que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, y "5 o 6 miembros" se refiere a una estructura que tiene cinco o seis átomos de carbono.
- 25 Los ejemplos no limitantes de los grupos descritos en esta especificación son los siguientes:
- El término "alquilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un alcano en cualquier átomo de carbono.
- El término "alquilenio", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un alcano en dos átomos de carbono diferentes cualesquiera.
- 30 El término "alcano" como se usa en esta memoria se refiere a un hidrocarburo alifático saturado.
- El término "alquilo C<sub>1-8</sub>", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de alquilo C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo y similares.
- 35 El alcano de "alquilenio C<sub>1-8</sub>" como se usa en esta memoria se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos del alcano incluyen metano, etano, propano, n-butano, 2-metilpropano, n-pentano, 2,2-dimetilpropano, n-hexano, 2-metilpentano, 3-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, n-heptano, 2,2-dimetilhexano, 2,3-dimetilhexano, n-octano, 2-metilheptano y similares.
- 40 El término "cicloalquilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un cicloalcano en cualquier átomo de carbono.
- El término "cicloalquilenio", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un cicloalqueno en cualquier átomo de carbono.
- El término "cicloalquileno" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un cicloalcano en dos átomos de carbono diferentes cualesquiera.
- 45 El término "cicloalquilideno" se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un cicloalcano en cualquier átomo de carbono.
- El término "cicloalcano" como se usa en esta memoria se refiere a un hidrocarburo alicíclico.
- El cicloalcano de "cicloalquilo C<sub>3-12</sub>", "cicloalquilenio C<sub>3-12</sub>" o "cicloalquilideno C<sub>3-12</sub>", como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo alifático monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros. Los ejemplos específicos del cicloalcano incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, espiro[3.3]heptano, biciclo[1]pentano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano y similares.
- 50

El cicloalqueno de "cicloalqueno C<sub>4-12</sub>", como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado alifático de 4 a 12 miembros monocíclico o policíclico. Ejemplos específicos del cicloalqueno incluyen ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, espiro[3.3]hepteno y biciclo[2.2.2]octeno.

5 El término "heterociclilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heterociclo en cualquier átomo de carbono o nitrógeno.

El término "heterociclileno", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un heterociclo en dos átomos de carbono o nitrógeno diferentes cualesquiera.

10 El término "heterociclilideno" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un heterociclo en cualquier átomo de carbono.

El término "heterociclo", como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema de anillo parcial o totalmente alifático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno.

15 El heterociclo de "heterociclilo de 4 a 12 miembros", "heterociclileno de 4 a 12 miembros" o "heterociclilideno de 4 a 12 miembros" como se usa en esta memoria se refiere a "heterocicloalcano de 4 a 12 miembros", "heterocicloalcano de 4 a 12 miembros" que tiene un enlace insaturado, un sistema de anillo de 4 a 12 miembros compuesto por un heterocicloalcano y un heteroareno o areno unido a una porción del heterocicloalcano, un sistema de anillo de 4 a 12 miembros compuesto por un cicloalcano y un heteroareno unidos a una porción del cicloalcano, un sistema de anillo de 4 a 12 miembros que contiene un heteroátomo y que tiene una estructura espiro, o un sistema de anillo de 4 a 12 miembros que contiene un heteroátomo y que tiene una estructura reticulada. El término "heterocicloalcano de 4 a 12 miembros" se refiere a un heteroalcano cíclico de 4 a 12 miembros; es decir, un sistema de anillo de hidrocarburo alifático monocíclico o policíclico que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos específicos del "heterocicloalcano de 4 a 12 miembros" incluyen aziridina, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorotiranodina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano tetrahidrotiofeno, 1,4-diazeptano, oxepano y similares. Un compuesto que tiene una "estructura espiro" se compone de dos estructuras cíclicas (cicloalcanos o heterocicloalcanos) que están unidas a un átomo de carbono común. Los ejemplos del compuesto incluyen 2-azaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano, 1,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 4,7-diazaespiro[2,5]octano y similares. Un compuesto que tiene una "estructura reticulada" se compone de dos estructuras cíclicas (cicloalcanos y heterocicloalcanos) que están unidas a dos o más átomos de carbono, nitrógeno u oxígeno comunes. Los ejemplos del compuesto incluyen 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano, octahidropirrol[3,4-b]pirrol, y similares.

20

25

30

El término "arilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un areno en cualquier átomo de carbono.

35 El término "arileno", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un areno en dos átomos de carbono diferentes cualesquiera.

El término "areno" como se usa en esta memoria se refiere a un hidrocarburo aromático.

40 El areno de "arilo C<sub>6-10</sub>" o "arileno C<sub>6-10</sub>", como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático que tiene de seis a diez átomos de carbono. Los ejemplos específicos del areno incluyen benceno, naftaleno y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heteroareno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno.

El término "heteroarileno", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un heteroareno en dos átomos de carbono o nitrógeno cualesquiera diferentes.

45 El término "heteroareno", como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico aromático que contiene un heteroátomo seleccionado entre átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno.

50 El heteroareno de "heteroarilo de 5 a 10 miembros" o "heteroarileno de 5 a 10 miembros" como se usa en esta memoria se refiere a un sistema de anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y átomos de oxígeno. Los ejemplos específicos de heteroareno incluyen furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolona, isoquinolona, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, bencimidazol y similares.

El término "(heterociclilo de 4 a 12 miembros)-alquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo heterociclilo de 4 a 12 miembros unido a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de tal forma que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está unido a una



estructura distinta al grupo heterociclilo de 4 a 12 miembros. Ejemplos específicos de (heterociclilo de 4 a 12 miembros)-alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen grupos preparados mediante la unión de cualquiera de los grupos heterociclilo de 4 a 12 miembros ejemplificados anteriormente a cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> ejemplificados anteriormente.

5 El término "(arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo arilo C<sub>6-10</sub> unido a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de tal forma que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está unido a una estructura distinta de la del grupo arilo C<sub>6-10</sub>. Ejemplos específicos del (arilo C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen grupos preparados por unión de cualquiera de los ejemplos de grupos arilo C<sub>6-10</sub> a cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> ejemplificados anteriormente.

10 El término "(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-6</sub>" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros unido a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de tal forma que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está unido a una estructura distinta a la del grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros. Ejemplos específicos del (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen grupos preparados mediante la unión de cualquiera de los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros ejemplificados anteriormente a cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> ejemplificados anteriormente.

El término "alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> unido a un grupo sulfonilo (-S(=O)<sub>2</sub>-) de tal forma que el grupo sulfonilo está unido a una estructura distinta de la del grupo alquilo C<sub>1-8</sub>.

15 El término "acilo C<sub>1-8</sub>" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> unido a un grupo carbonilo (-CO-) de manera que el grupo carbonilo está unido a una estructura distinta de la del grupo alquilo C<sub>1-7</sub>.

El término "halógeno" como se usa en esta memoria se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término "alcoxi C<sub>1-8</sub>", como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos específicos de alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, neopentiloxi, terc-pentiloxi, 2-metilbutoxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, espiro[3.3]heptiloxi, biciclo[2.2.2]octiloxi y similares

El "cicloalquilo C<sub>3-12</sub>" de R<sup>1</sup> es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[3.3]heptilo, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.2]octilo o adamantilo.

25 El "cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>" de R<sup>1</sup> es preferiblemente ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

El heterociclo de "heterociclilo de 4 a 12 miembros" en R<sup>1</sup> es preferiblemente azetidina, oxetano, tietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno u oxepano.

El "arilo C<sub>6-10</sub>" de R<sup>1</sup> es preferiblemente fenilo.

El "heteroarilo de 5 a 10 miembros" de R<sup>1</sup> es preferiblemente furanilo, pirazolilo o tienilo.

30 El "halógeno" en el sustituyente de R<sup>1</sup> es preferiblemente un átomo de flúor o cloro.

El "-COOR<sup>6</sup>" en el sustituyente de R<sup>1</sup> es preferiblemente -COOH o -COOCH<sub>3</sub>.

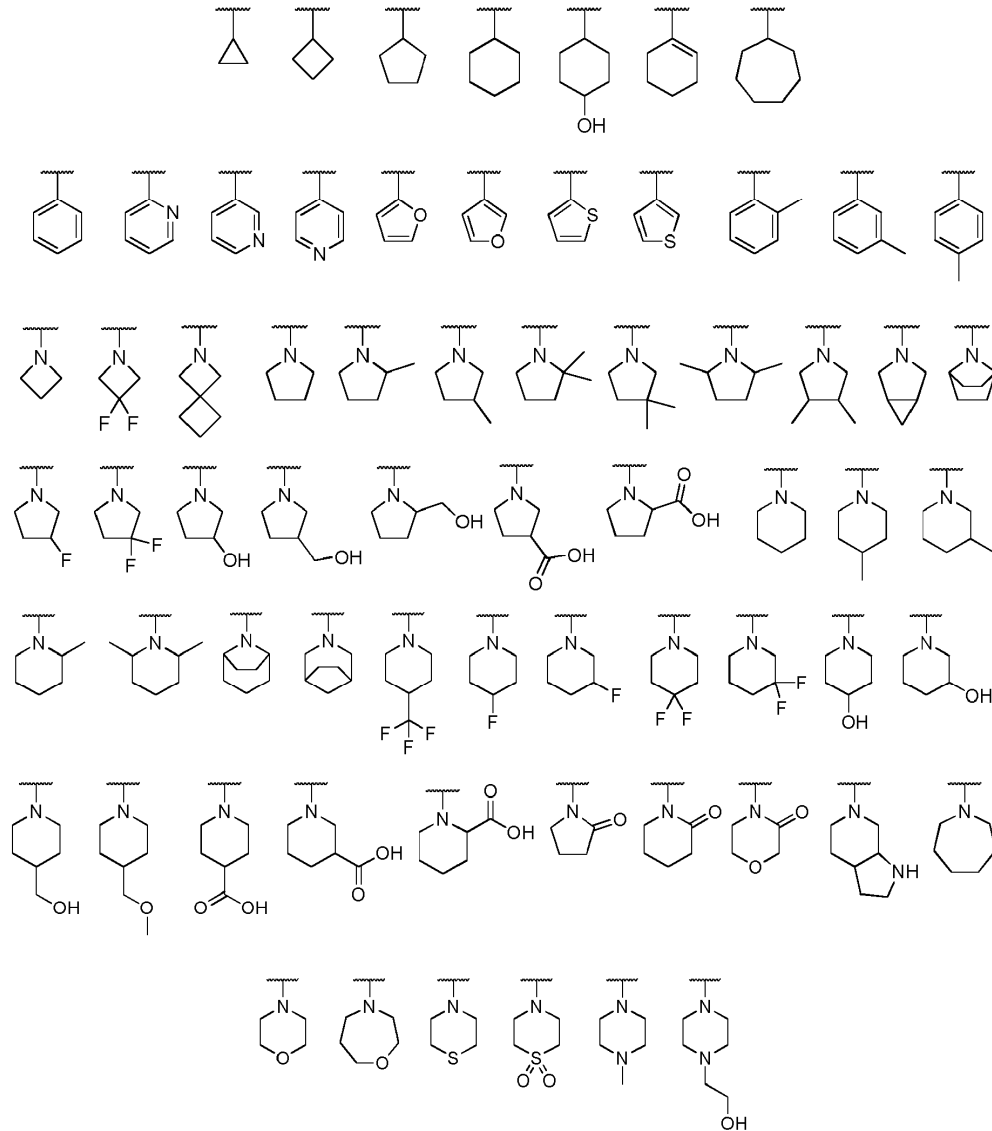
El "R<sup>7</sup>" en el sustituyente de R<sup>1</sup> es preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, 1,1-dimetil-2-metoxietilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-metil-2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, hidroximetilo o 1-metil-2,2,2-trifluoroetilo.

35 El "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" sustituido con[cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de cero a seis átomos de flúor] en el sustituyente de R<sup>1</sup> es preferiblemente ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo o 4-isopropoxiciclohexilo.

40 El heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido con[cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de cero a seis átomos de flúor] en el sustituyente de R<sup>1</sup> es preferiblemente tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo o 2,2-dimetiltetrahidropiranilo.

R<sup>1</sup> preferiblemente tiene cualquiera de las siguientes estructuras:

[Fórmula química 5]



El "alquilo C<sub>1-8</sub>" de R<sup>2</sup> es preferiblemente metilo, etilo o n-propilo, y el sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo, metoxi o etoxi o un átomo de flúor.

- 5 El "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" de R<sup>2</sup> es preferiblemente ciclopropilo, y el sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo o hidroximetilo o un átomo de flúor.

El "heterociclo de 4 a 6 miembros" de R<sup>2</sup> es preferiblemente oxetanilo o tetrahydrofuranilo.

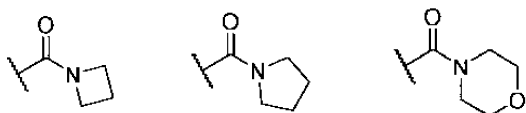
El "acilo C<sub>1-8</sub>" de R<sup>2</sup> es preferiblemente acetilo.

El "-COOR<sup>8</sup>" de R<sup>2</sup> es preferiblemente -COOH o -COOCH<sub>3</sub>.

- 10 El "-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>" de R<sup>2</sup> es preferiblemente -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

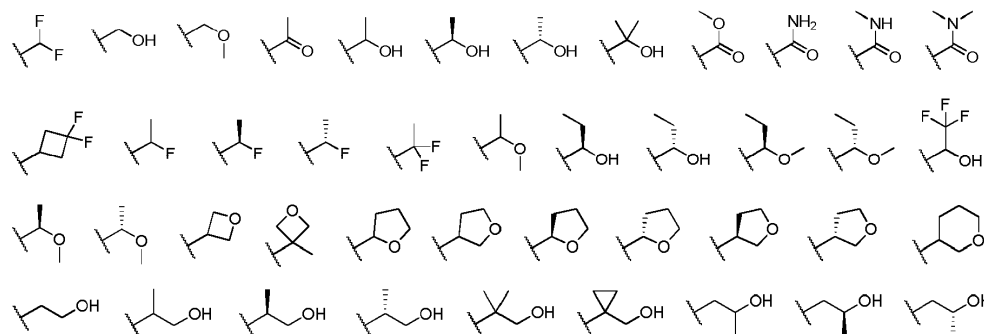
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> de -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> de R<sup>2</sup> están opcionalmente unidos mediante un enlace simple o -O- para formar un anillo que incluye el átomo de nitrógeno unido a R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>. Ejemplos de un anillo de este tipo incluyen las siguientes estructuras:

[Fórmula química 6]



Toda R<sup>2</sup> preferiblemente tiene cualquiera de las siguientes estructuras:

[Fórmula química 7]



El "alquilo C<sub>1-8</sub>" de R<sup>3</sup> es preferiblemente metilo.

El "halógeno" de R<sup>3</sup> es preferiblemente un átomo de flúor o cloro.

5 R<sup>3</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo.

R<sup>11</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o ciclopropilo.

El "alquileo C<sub>1-8</sub>" de A<sup>1</sup> es preferiblemente metileno, etileno o n-propileno.

10 La estructura obtenida por sustitución de uno o dos átomos de carbono sp<sup>3</sup> en cualquier posición de A<sup>1</sup> es preferiblemente -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO-, -COCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NR<sub>14</sub>-, -NR<sub>14</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>-, -NR<sub>14</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>-.

15 Cuando R<sup>11</sup> está unido con A<sup>1</sup> a través de un enlace simple para formar un anillo, a continuación A<sup>1</sup> es preferiblemente una estructura derivada de la sustitución de un átomo de carbono sp<sup>3</sup> en cualquier posición con una estructura seleccionada del grupo que consiste en [-NR<sup>14</sup>- o -C(=O)-NR<sup>15</sup>-] y A<sup>1</sup> es preferiblemente -CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>-, -C(=O)NR<sup>15</sup>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>-C(=O)-, o -CH<sub>2</sub>NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-.

El "alquileo C<sub>1-7</sub>" de A<sup>2</sup> es preferiblemente metileno, etileno o n-propileno.

El "cicloalquileo C<sub>3-12</sub>" de A<sup>2</sup> es preferiblemente ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno.

El "cicloalquilideno C<sub>3-12</sub>" de A<sup>2</sup> es preferiblemente ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno.

20 El heterociclo de "heterociclileno de 4 a 12 miembros" de A<sup>2</sup> es preferiblemente piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-diazepano, oxepano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 1,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 2,5-diazaespiro[2.2.2]octano, 3,8-diazaespiro[3.2.1]octano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 4,7-diazaespiro[2.5]octano, 1,4-diazaespiro[3.2.2]nonano u octahidropirrol[3,4-b]pirrol.

25 El heterociclo de "heterociclilideno de 4 a 12 miembros" de A<sup>2</sup> es preferiblemente oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina u oxepano.

El "arileno C<sub>6-10</sub>" de A<sup>2</sup> es preferiblemente fenileno.

El heteroareno del "heteroarileno de 5 a 10 miembros" de A<sup>2</sup> es preferiblemente furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolona, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol o bencimidazol.

30 El "halógeno" de A<sup>3</sup> es preferiblemente un átomo de flúor o cloro.

El "R<sup>25</sup>" de A<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. El -R<sup>25</sup> sustituido con un sustituyente es preferiblemente un hidroximetilo, 1-hidroxi-2-hidroxi-2-propilo, 2-hidroxi-1-propilo, 1-hidroxi-2-propilo, 1-hidroxi-2-metil-2-propilo, 2-hidroxi-2-metil-1-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 2-carboxi-2-propilo o cianometilo.

35 El "-OR<sup>26</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente -OH, metoxi, etoxi o isopropoxi.

El "-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente amino, dimetilamino, metilamino, pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il o morfolin-1-il.

El "-C(=O)R<sup>29</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente acetilo, tetrahidrofuran-2-carbonilo, tetrahidrofuran-3-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, piperidina-2-carbonilo, piperidina-3-carbonilo, piperidina-4-carbonilo, picolinoilo, nicotinoilo, o isonicotinoilo. Cuando -C(=O)R<sup>29</sup> está sustituido con un sustituyente, -C(=O)R<sup>29</sup> es preferiblemente hidroxiacetilo.

5 El "-C(=O)-OR<sup>30</sup>", de A<sup>3</sup> es preferiblemente -COOH, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo.

El "-O-C(=O)R<sup>31</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente acetoxi.

El "-O-C(=O)-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente ((dimetilamino)carbonil) oxi, ((pirrolidin-1-il) carbonil) oxi, ((piperidin-1-il) carbonil)oxi, ((morfolin-1-il)carbonil) oxi o ((piperazin-1-il)carbonil) oxi.

10 El "-C(=O)-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente aminocarbonilo (o carbamoilo), (metilamino) carbonilo, (dimetilamino) carbonilo, (pirrolidin-1-il)carbonilo, (piperidin-1-il)carbonilo, (morfolin-1-il) carbonilo o (piperazin-1-il)carbonilo.

El "-NR<sup>36</sup>-C(=O)R<sup>37</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente (acetil)amino, (hidroxiacetil)amino, (tetrahidrofuran-2-carbonil)amino, (tetrahidrofuran-3-carbonil)amino, 2-oxopirrolidin-1-il o 3-oxomorfolino.

El "-NR<sup>38</sup>-C(=O)-O<sup>39</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente (metoxicarbonil)amino, (metoxicarbonil)(metil)amino o (2-oxo)oxazolidin-3-il.

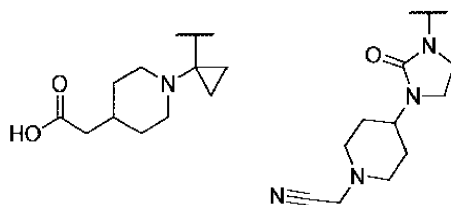
15 El "-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>40</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente metanosulfonilo, etilsulfonilo, (pirrolidin-3-il) sulfonilo, (piperidin-3-il) sulfonilo o (piperidin-4-il)sulfonilo.

El "-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente (dimetilamino)sulfonilo, (pirrolidin-1-il)sulfonilo, (piperidin-1-il) sulfonilo, (morfolin-1-il)sulfonilo o (piperazin-1-il)sulfonilo.

20 El "-NR<sup>43</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>" de A<sup>3</sup> es preferiblemente metanosulfonilamino, (metanosulfonil)(metil)amino, 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il, 1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazinan-2-il o 3,3-dióxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il.

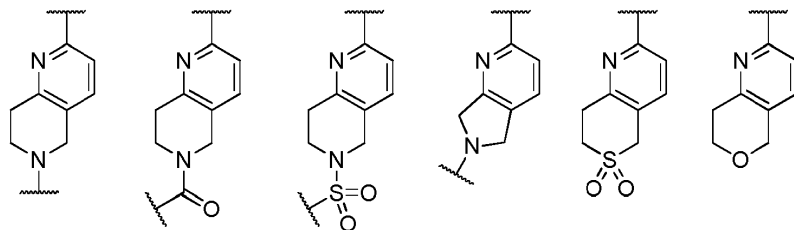
R<sup>14</sup> a R<sup>44</sup> en A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> opcionalmente se unen en A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, o A<sup>3</sup> o entre A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, entre A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup>, o entre A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> a través de un enlace simple, -O-, -NR<sup>50</sup>-, o -S(=O)<sub>p</sub>- para formar un anillo. Ejemplos de un anillo de este tipo incluyen las siguientes estructuras:

[Fórmula química 8]

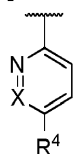


25 R<sup>11</sup> está opcionalmente unido a A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, o A<sup>3</sup> a través de un enlace simple, -O-, -NR<sup>51</sup>-, o -S(=O)<sub>p</sub>- formar un anillo. Ejemplos de un anillo de este tipo incluyen las siguientes estructuras:

[Fórmula química 9]

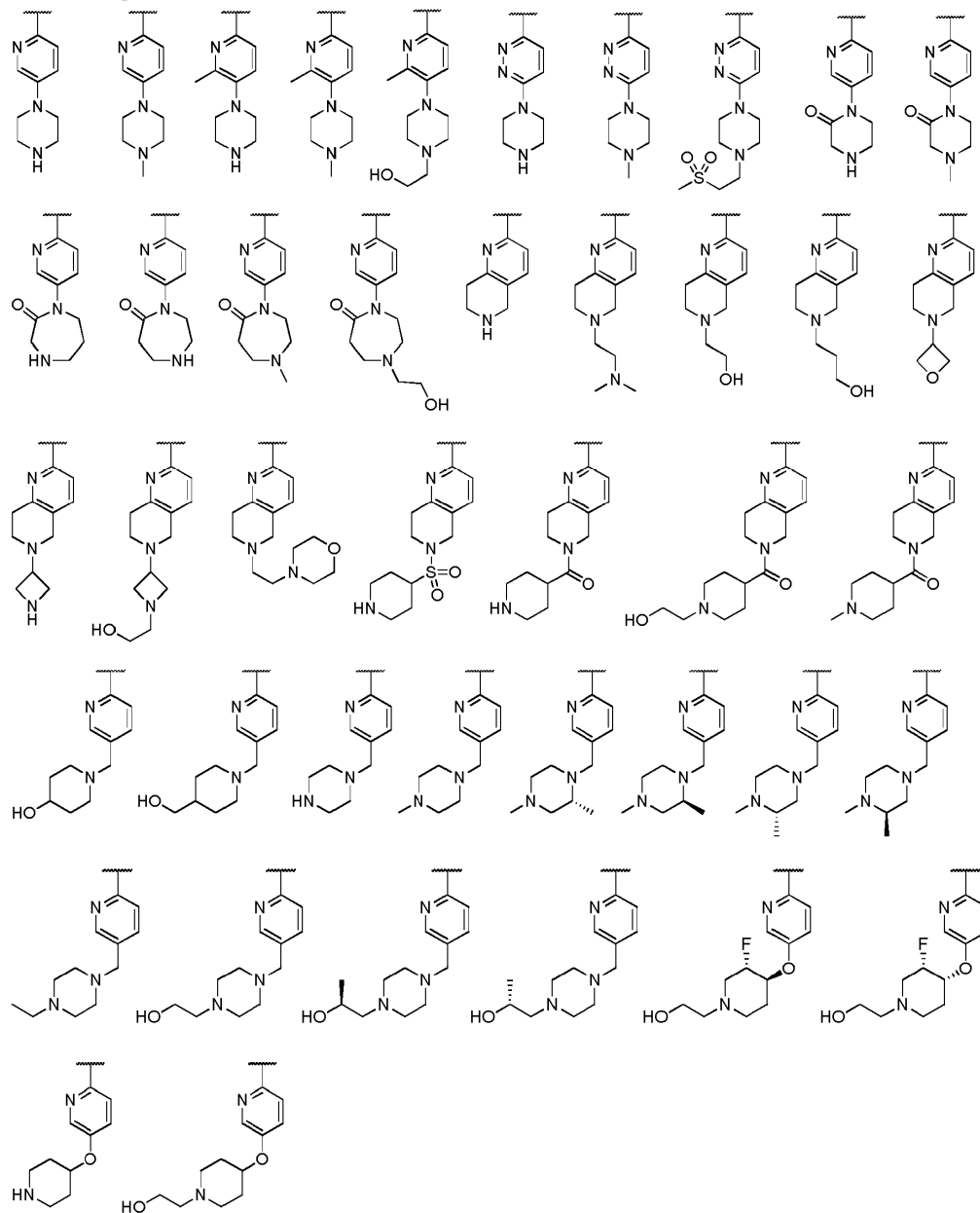


[Fórmula química 10]



Los ejemplos preferidos de la estructura completa antes mencionada son los siguientes:

## [Fórmula química 11]



Como compuesto representado por la Fórmula (I), un compuesto que tiene uno o más grupos preferidos es un compuesto preferido, y una combinación de grupos preferidos también da un compuesto preferido.

- 5 Ejemplos del grupo protector adecuado para proteger -OH de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> como se usa en esta memoria incluyen acetilo, benzoilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, (metoxi)metilo o 2-(trimetilsilil) etoximetilo y similares.

Ejemplos del grupo protector adecuado para proteger NH amino, alquilamino y heteroarilo de R que contiene nitrógeno<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> como se usa en esta memoria incluye terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, trifluoroacetilo o 2-(trimetilsilil) etoximetilo y similares.

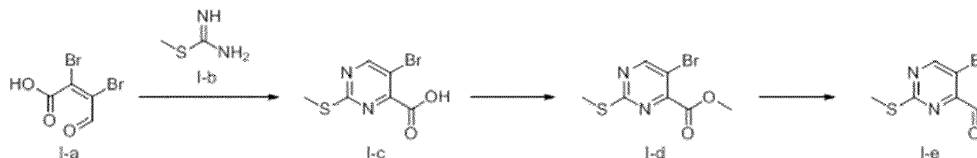
- 10 El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula (I) puede formarse opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbónico y similares; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares; sales con aminoácidos, tales como lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico, ácido aspártico y similares; sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio, litio y similares;
- 15

- sales con metales alcalinotérreos, tales como calcio, magnesio y similares; sales con metales, tales como aluminio, zinc, hierro y similares; sales con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, t-octilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, piperidina, piperazina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N-metilglucamina, tris(hidroximetil)aminometano, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares; y sales de amonio y similares.
- 5 La presente invención también abarca compuestos preparados mediante la sustitución de uno o más átomos del compuesto representado por la Fórmula (I) con isótopos estables o radioisótopos.
- La presente invención incluye también estereoisómeros, racematos y todos los isómeros ópticos aceptables del compuesto representado por la Fórmula (I).
- 10 Se pueden generar tautómeros del compuesto de la presente invención dependiendo de la combinación de sustituyentes. La presente invención también abarca dichos tautómeros.
- Ahora se describirá un procedimiento típico para sintetizar el compuesto de la presente invención representado por la Fórmula (I).
- 15 El compuesto de la presente invención se puede sintetizar mediante el procedimiento que se describe a continuación. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> que se muestran en los siguientes esquemas de reacción son los definidos en la Fórmula (I). Los reactivos o disolventes y similares mostrados en los esquemas de reacción son solo con fines ilustrativos como se describe a continuación. Cada sustituyente puede protegerse opcionalmente con un grupo protector apropiado o desprotegerse en una etapa apropiada (referencia: PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 4<sup>a</sup> EDICIÓN, John Wiley & Sons, Inc.). Las abreviaturas de sustituyentes, reactivos y disolventes que se describen a continuación
- 20 y en las tablas son las siguientes:
- Me: metilo
- Et: etilo
- Ph: fenilo
- Boc: terc-butoxicarbonilo
- 25 Cbz: benciloxicarbonilo
- THF: tetrahidrofurano
- DMF: N, N-dimetilformamida
- NMP: N-metilpirrolidona
- TFA: ácido trifluoroacético
- 30 TBS: terc-butildimetilsililo
- BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- TBDPS: terc-butildifenilsililo
- DIPEA: N, N-diisopropiletilamina
- LAH: hidruro de litio y aluminio
- 35 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
- Ac: acetilo
- Ms: mesilo
- WSC: carbodiimida soluble en agua (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)
- m-CPBA: ácido m-cloroperóxibenzoico
- 40 DAST: trifluoruro de dietilaminosulfuro
- dba: dibencilidenoacetona
- DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
- dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

**1) Síntesis del compuesto I-e**

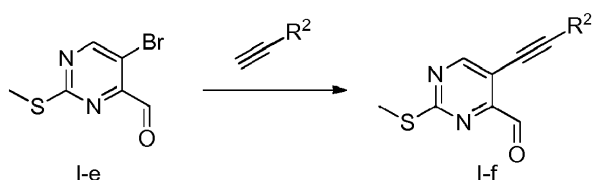
[Fórmula química 12]



5 El compuesto I-e, que es un compuesto conocido, puede sintetizarse mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia; por ejemplo, el procedimiento antes mencionado.

**2) Síntesis del compuesto I-f a partir del compuesto I-e**

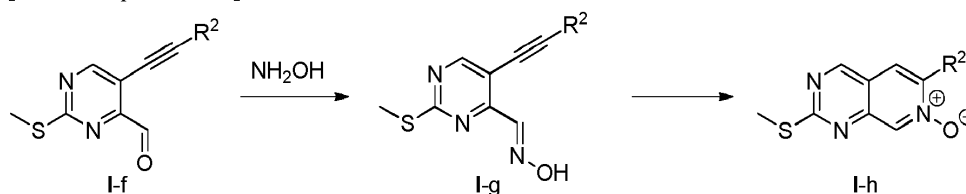
[Fórmula química 13]



10 El compuesto I-e se hace reaccionar con un derivado de alquino terminal representado por la fórmula R<sup>2</sup>-C≡CH en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, THF o DMF) en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, tetraakis(trifenilfosfina) paladio), catalizador de cobre apropiado (por ejemplo, yoduro de cobre (I)) y base apropiada (por ejemplo, trietilamina) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-f.

**3) Síntesis del compuesto I-h a partir del compuesto I-f**

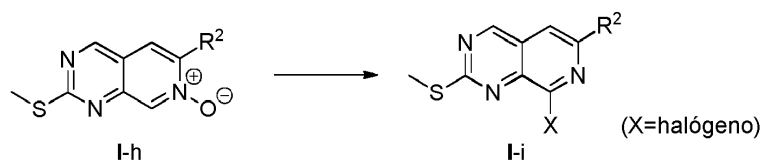
[Fórmula química 14]



15 El compuesto I-f se hace reaccionar con hidroxilamina o una sal de la misma en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, etanol) en presencia o ausencia de una base apropiada (por ejemplo, acetato de sodio) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El compuesto de hidroxilamina resultante se hace reaccionar con un ácido o base apropiados (por ejemplo, triflato de plata o carbonato de potasio) para producir el compuesto I-h.

**4) Síntesis del compuesto I-i a partir del compuesto I-h**

[Fórmula química 15]

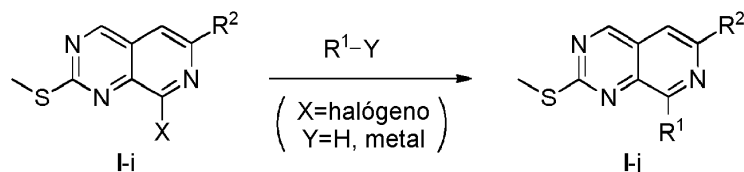


X=halógeno

25 El compuesto I-h se hace reaccionar con un agente halogenante apropiado (por ejemplo, cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano) o en condiciones libres de disolvente a una temperatura de 0 °C a 140 °C, para producir el compuesto I-i.

**5) Síntesis del compuesto I-j a partir del compuesto I-i**

Fórmula química 16



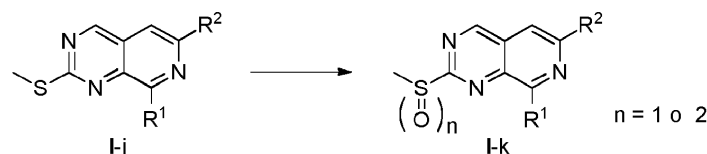
5 Cuando R<sup>1</sup>-Y es un derivado de amina secundaria cíclica, el compuesto I-i se hace reaccionar con un derivado de amina secundaria cíclica representado por la fórmula R<sup>1</sup>-Y en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., THF o 1,4-dioxano) o en condiciones sin disolvente en presencia o ausencia de una base apropiada (p. ej., trietilamina, carbonato de potasio o hidruro de sodio) a una temperatura dentro del intervalo de 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-j.

10 Cuando R<sup>1</sup>-Y es un reactivo organometálico, tal como un derivado de ácido bórico, el compuesto I-i se hace reaccionar con un reactivo organometálico representado por la fórmula R<sup>1</sup>-Y, tal como un derivado de ácido bórico, en presencia de un catalizador apropiado (p. ej., acetato de paladio o cloruro de paladio), en presencia o ausencia de un ligando apropiado (p. ej., trifenilfosfina, BINAP o dppe), en presencia o ausencia de una base apropiada (p. ej., trietilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio), en un disolvente (p. ej., THF o 1,4-dioxano), a una temperatura dentro del intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-j.

15 Además, en esta etapa, R<sup>2</sup> puede modificarse mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia en vista de la estructura pretendida del compuesto.

**6) Síntesis del compuesto I-k a partir del compuesto I-j**

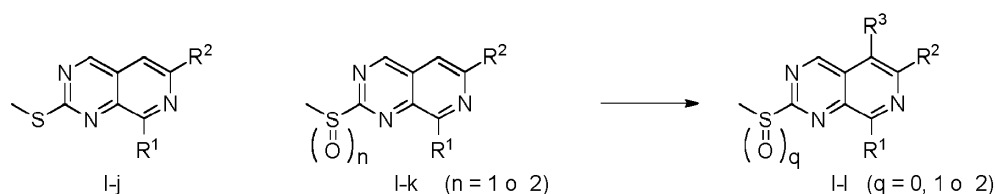
[Fórmula química 17]



20 El compuesto I-j se hace reaccionar con un oxidante apropiado (p. ej., Oxone® o ácido m-cloroperbenzoico) en un solvente orgánico apropiado (p. ej., diclorometano o agua) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente, para producir compuesto I-k.

**7) Síntesis del compuesto I-1 a partir del compuesto I-j o del compuesto I-k**

[Fórmula química 18]



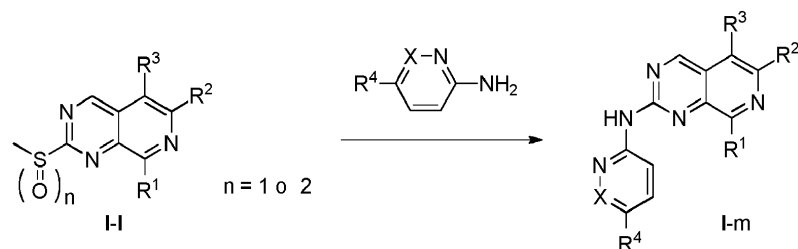
25 El compuesto I-j o el compuesto I-k se hace reaccionar con un agente de halogenación apropiado (p. ej., N-clorosuccinimida) en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., diclorometano o 1,2-dicloroetano) a una temperatura dentro del intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-1. Además, en esta etapa, R<sup>3</sup> se puede convertir en una estructura deseada de acuerdo con un procedimiento conocido por los expertos en la materia.

30 En el caso del compuesto I-1 en el que q = 0, la reacción de oxidación de un átomo de azufre se puede llevar a cabo posteriormente de acuerdo con el procedimiento mencionado en el punto 6) anterior.



**8) Síntesis del compuesto I-m a partir del compuesto I-l**

[Fórmula química 19]



El compuesto I-l se hace reaccionar con un derivado de amina representado por la fórmula  $R^4$ -(heteroarilo que contiene nitrógeno con X)- $NH_2$  en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., NMP, THF o tolueno) o en condiciones sin disolvente en presencia o ausencia de una base apropiada (p. ej., hidruro de sodio, trietilamina o N, N-diisopropil-N-etilamina) en una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-m.

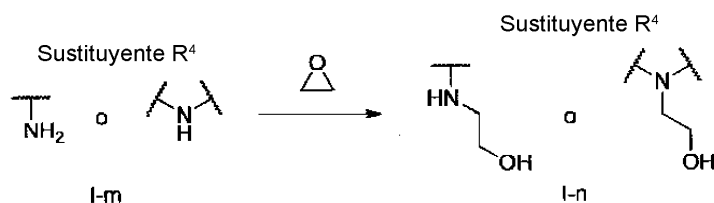
Si  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^4$  del compuesto I-m está protegido con un grupo protector apropiado, la desprotección se puede realizar mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, la desprotección se puede realizar mediante la reacción del compuesto con un reactivo de desprotección apropiado (p. ej., TFA o cloruro de hidrógeno para un grupo protector Boc, hidróxido de litio para un grupo protector benzoílo o hidrógeno en presencia de Pd/C para un grupo protector Cbz) en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., diclorometano, metanol o THF) o en condiciones libres de disolvente a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente (referencia: Green's Protective Groups in Organic Synthesis, 4a edición, John Wiley & Sons Inc.).

Si el compuesto I-m está protegido con dos o más grupos protectores, la desprotección puede realizarse en un orden apropiado dependiendo de la estructura del compuesto I-m.

En cada una de las reacciones 9) a 13) descritas a continuación,  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^4$  del compuesto I-m está adecuadamente protegido dependiendo de las correspondientes condiciones de reacción. Una vez completada la reacción, la desprotección se puede realizar mediante un procedimiento apropiado.

**9) Síntesis del compuesto I-n a partir del compuesto I-m**

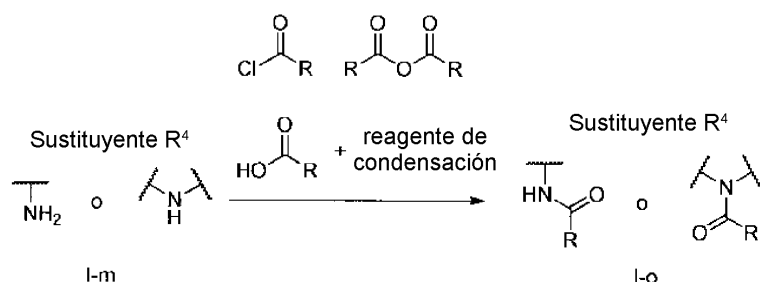
[Fórmula química 20]



El compuesto I-m en el que  $R^4$  tiene una estructura de amina primaria o secundaria se hace reaccionar con un epóxido opcionalmente sustituido en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., diclorometano, NMP o THF) en presencia o ausencia de un ácido apropiado (p. ej., complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico) o una base apropiada (p. ej., carbonato de potasio o trietilamina) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-n.

**10) Síntesis del compuesto I-o del compuesto I-m**

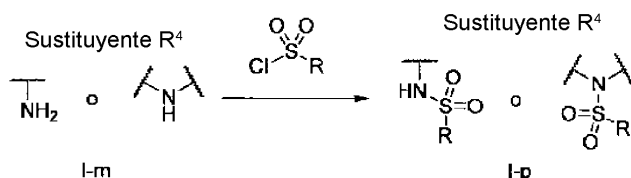
[Fórmula química 21]



5 El compuesto I-m en el que R<sup>4</sup> tiene una estructura de amina primaria o secundaria se hace reaccionar con un cloruro de ácido carboxílico, un anhídrido carboxílico o un ácido carboxílico y un reactivo de condensación en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., NMP, THF o piridina) en presencia o ausencia de una base (p. ej., trietilamina o N,N-diisopropil-N-etilamina) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-o. En esta fórmula, R representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>.

### 11) Síntesis del compuesto I-p a partir del compuesto I-m

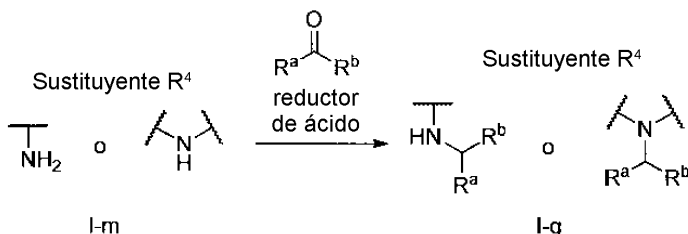
[Fórmula química 22]



10 El compuesto I-m en el que R<sup>4</sup> tiene una estructura de amina primaria o secundaria se hace reaccionar con cloruro de ácido sulfónico en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., NMP, THF o piridina) en presencia o ausencia de una base apropiada (p. ej., trietilamina o N, N-diisopropil-N-etilamina) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-p. En esta fórmula, R representa alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>.

### 12) Síntesis del compuesto I-q del compuesto I-m

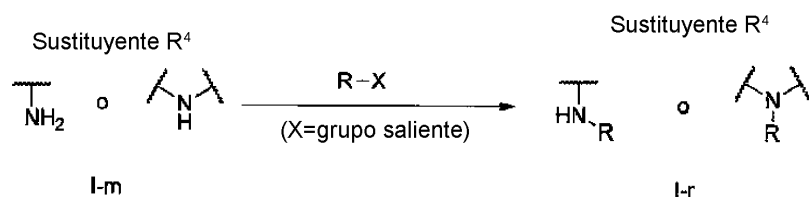
[Fórmula química 23]



20 El compuesto I-m en el que R<sup>4</sup> tiene una estructura de amina primaria o secundaria se hace reaccionar con una cetona o aldehído opcionalmente sustituido y un reductor apropiado (p. ej., triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio) en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., NMP o metanol) en presencia de un ácido apropiado (p. ej., ácido acético) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-q. En esta fórmula, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> formulario -CHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> junto con -CH al que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> están unidos. Todo -CHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>.

### 13) Síntesis del compuesto I-r a partir del compuesto I-m

[Fórmula química 24]

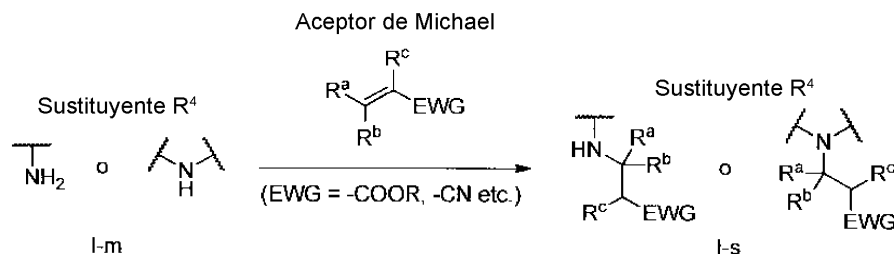


30 El compuesto I-m en el que R<sup>4</sup> tiene una estructura de amina primaria o secundaria se hace reaccionar con un compuesto que tiene un grupo saliente (p. ej., un átomo de halógeno o un grupo sulfonyloxi) en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., NMP, THF o piridina) en presencia o ausencia de una base (p. ej., trietilamina o N, N-diisopropil-N-etilamina) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto I-r. En esta

fórmula, R representa alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>.

#### 14) Síntesis del compuesto I-s a partir del compuesto I-m

[Fórmula química 25]



El compuesto I-m en el que R<sup>4</sup> tiene una estructura de amina primaria o secundaria se hace reaccionar con un compuesto que tiene una estructura de aceptor de Michael en un disolvente orgánico apropiado (p. ej., metanol, THF) a una temperatura de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente para producir el compuesto I-s. En esta fórmula, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> forman -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CHR<sup>c</sup>- junto con la estructura -C-CH- a la que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> están unidos. Cada -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CHR<sup>c</sup>- representa alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>) alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>.

El compuesto de la presente invención exhibe una actividad inhibitoria de CDK4/6 y, por tanto, es útil para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con CDK4/6. Específicamente, el compuesto es útil para el tratamiento de artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer y la protección de la médula ósea. En particular, el compuesto es eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide o el cáncer y la protección de la médula ósea.

El compuesto de la presente invención exhibe preferiblemente la selectividad para la actividad inhibitoria de CDK4/6 en comparación con la actividad inhibitoria contra otra quinasa dependiente de ciclina, tal como la actividad inhibitoria de CDK2. Se espera que dicha selectividad del compuesto reduzca la expresión de genotoxicidad porque la inhibición de CDK2 está implicada también en la replicación del ADN. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención inhibe selectivamente CDK4 en lugar de CDK2.

El ingrediente activo de la presente invención se puede proporcionar en cualquier forma de preparación, tal como una forma sólida, semisólida o líquida, y similares. El ingrediente activo se puede proporcionar en cualquier forma de dosificación, tal como una forma oral o una forma parenteral (p. ej., una inyección, un agente transdérmico, un colirio, un supositorio, un agente nasal o un inhalante, y similares).

Se prepara un fármaco que contiene el ingrediente activo de la presente invención con un aditivo común utilizado para la preparación de fármacos. Los ejemplos del aditivo para fármacos sólidos incluyen excipientes, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, aluminometasilicato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio y similares; aglutinantes, tales como celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poli (vinilpirrolidona) y similares; desintegrantes, tales como almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico y similares; lubricantes, tales como talco, ácido esteárico y similares; agentes de revestimiento, tales como hidroximetilpropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y similares; y colorantes. Los ejemplos del aditivo para fármacos semisólidos incluyen bases, tales como vaselina blanca y similares. Los ejemplos del aditivo para fármacos líquidos incluyen disolventes, tales como etanol y similares; solubilizantes, tales como etanol y similares; conservantes, tales como ésteres de ácido paraoxibenzoico y similares; agentes isotónicos, tales como glucosa y similares; tampones, tales como ácido cítrico y similares; antioxidantes, tales como ácido L-ascórbico y similares; quelantes, tales como EDTA y similares; agentes de suspensión y emulsionantes, tales como polisorbato 80 y similares; y similares.

La dosis del ingrediente activo de la presente invención es típicamente de aproximadamente 1 a 1000 mg/día. El ingrediente activo se administra típicamente una a tres veces al día.

#### Ejemplos

La presente invención se describirá ahora mediante ejemplos específicos. Sin embargo, estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes de la presente invención.

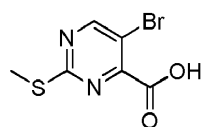
La estructura del nuevo compuesto aislado se identificó mediante <sup>1</sup>H-NMR y/o espectrometría de masas utilizando instrumentación de cuadrupolo simple equipada con una fuente de pulverización de electrones y otros procedimientos analíticos apropiados.

Para el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  o  $\text{CDCl}_3$ ), se muestran el desplazamiento químico ( $\delta$ : ppm) y la constante de acoplamiento ( $J$ : Hz). Cada una de las abreviaturas representa lo siguiente: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, brs = singlete ancho y m = multiplete. Para los resultados de la espectrometría de masas, se muestran los valores observados,  $(\text{M}+\text{H})^+$ , correspondientes a la masa molecular (M) de los compuestos con un protón ( $\text{H}^+$ ).

### 5 [Ejemplo de referencia 1]

#### Síntesis de ácido 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxílico

[Fórmula 26]

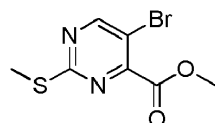


Se añadió ácido mucobromico (300 g, 1,16 mol) a una solución acuosa (2,5 l) de sulfato de 2-metil-2-pseudotiurea (324 g, 1,16 mol) a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadió gota a gota trietilamina (486 ml, 3,49 mol) a la solución durante cuatro horas. La solución de reacción se agitó durante la noche y se controló la finalización de la reacción mediante TLC en gel de sílice. A continuación, la solución se aciduló con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 250 ml). El sólido amarillo resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (500 ml) dos veces y, a continuación, con éter dietílico (500 ml) dos veces. El sólido obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto base (160 g, rendimiento: 55 %).

### 15 [Ejemplo de referencia 2]

#### Síntesis de 5-bromo-2-metilthiopirimidina-4-carboxilato de metilo

[Fórmula 27]

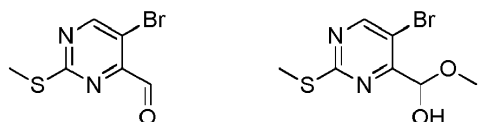


Una solución de ácido 5-bromo-2-(metiltio) pirimidin-4-carboxílico (110 g, 0,44 mol) en metanol (1,1 l) se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (50 ml, 0,66 mol) a la solución. La solución se calentó lentamente y la reacción se llevó a cabo a reflujo con calentamiento durante cuatro horas. La finalización de la reacción se controló mediante LC/MS y TLC y la solución se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (1 l). La solución se lavó tres veces con solución acuosa de carbonato de sodio al 10 % (200 ml) y dos veces con salmuera saturada (200 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (88 g, rendimiento: 75 %).

### [Ejemplo de referencia 3]

#### Síntesis de mezcla de 5-bromo-2-metilthiopirimidin-4-carbaldehído y (5-bromo-2-metilthiopirimidin-4-il)metoximetanol

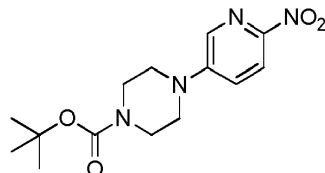
[Fórmula 28]



Una solución de 5-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-4-carboxilato de metilo (25 g, 95 mmol) en THF (375 ml) se enfrió a -78 °C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la solución DIBAL-H (84 ml, 143 mmol, 1,7 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante cuatro horas. La finalización de la reacción se controló mediante TLC y la reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol a -78 °C. Se dejó que la solución se calentara lentamente a 0 °C. La solución se diluyó con acetato de etilo y se filtró a presión reducida a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó dos veces con salmuera saturada (200 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el sólido se filtró. El filtrado se concentró para dar una mezcla (25 g, producto crudo) de los compuestos base. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

**[Ejemplo de referencia 4]****Síntesis de 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 29]



5 Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (203 g, 1,37 mol), piperazina (153 g, 1,77 mol), yoduro de tetrabutilamonio (25,2 g, 0,068 mol) y carbonato de potasio (207 g, 1,50 mol) en sulfóxido de dimetilo (2,6 l) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (7 l). El sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con diclorometano (1 l, dos veces) y se secó. El filtrado se extrajo con cloroformo (2 l, siete veces). La fase orgánica extraída se lavó con agua (2 l) y, a continuación, con salmuera saturada (2 l), seguido de concentración a presión reducida para dar un sólido. Los productos sólidos se combinaron y se usaron en la reacción posterior sin purificación adicional.

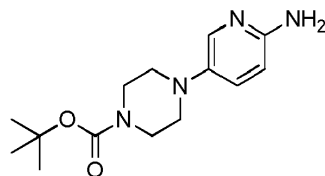
10 El sólido (490 g) se disolvió en THF (2 L) y agua (500 mL). Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (119 g, 1,42 mol) a la solución. Se añadió dicarboxilato de di-terc-butilo (262 g, 1,2 mol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (1 l) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 l, tres veces). Las fases orgánicas extraídas se combinaron y lavaron con agua (1 L). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (300 mL). Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo (2 l), se calentó a 60 °C y se recogió por filtración a 60 °C. El sólido así obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto base (191 g, rendimiento: 62 %).

APCI-MS(M+H)<sup>+</sup> 309.1, C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>= 308,15

20 <sup>1</sup>H-NMR δ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,3Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 4H), 1,47 (s, 9 H).

**[Ejemplo de referencia 5]****Síntesis de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 30]

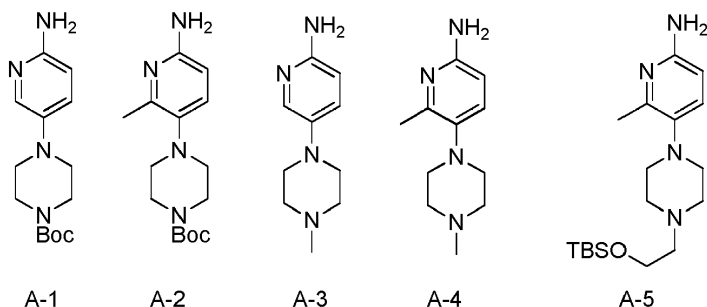


25 4-(6-nitropiridin-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (83 g, 269 mmol) preparado en el Ejemplo de referencia 4 se disolvió en metanol (1,3 l) en un Parr Shaker y se añadió níquel Raney (15 g, 50 % de suspensión acuosa) a la solución. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante cinco horas. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de Celite para filtrar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en éter dietílico (120 ml) y la suspensión se agitó durante cuatro horas. Se añadió heptano y la suspensión se enfrió a 0 °C durante 45 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto base (62,5 g, rendimiento: 83 %).

ESI-MS(M+H)<sup>+</sup> 279, C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>= 278,17

35 Los intermedios A-1 a A-5 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos de referencia 4 y 5 usando los correspondientes derivados de halopiridina y derivados de amina con protección y desprotección apropiadas cuando fue necesario.

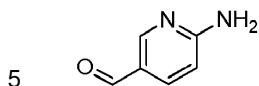
[Fórmula 31]



[Ejemplo de referencia 6]

**Síntesis de 6-aminopiridina-3-carbaldehído**

[Fórmula 32]

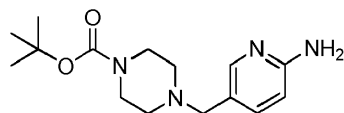


Se disolvió 6-aminopiridina-3-carbonitrilo (1,9 g, 16 mmol) en THF (160 ml). La solución se enfrió a -78 °C con agitación. Se añadió lentamente, gota a gota, hidruro de diisobutilaluminio (106,5 ml, solución de tolueno 1,5 M) a la solución a -78 °C. Se dejó calentar la solución a 20 °C con agitación y se agitó adicionalmente durante dos horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua helada (100 ml). La solución se extrajo con diclorometano (50 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) una vez y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un producto crudo (1,7 g) del compuesto base. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[Ejemplo de referencia 7]

**Síntesis de 4-[(6-aminopiridin-3-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 33]

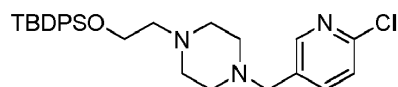


El producto crudo (1,7 g, 13,9 mmol) de 6-aminopiridin-3-carbaldehído sintetizado en el Ejemplo de referencia 6 y terc-butilpiperazina-1-carboxilato (3,2 g, 17,2 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,84 g, 40,9 mmol) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) una vez y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base crudo (3,3 g, rendimiento: 81 %).

[Ejemplo de referencia 8]

**Síntesis de 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-((6-cloropiridin-3-il)metil)piperazina**

[Fórmula 34]



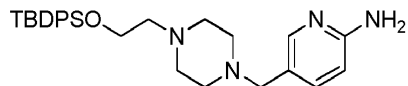
Se añadió DMF (33,3 ml) a una mezcla de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,62 g, 10 mmol), 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazina (3,87 g, 10,5 mmol), carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmol) y yoduro de sodio (150 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante dos horas. Se añadió agua a la solución. La solución se extrajo con acetato de etilo (80 ml) dos veces. Las fases orgánicas extraídas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y

se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (3,26 g, rendimiento: 66 %).

### [Ejemplo de referencia 9]

#### Síntesis de 5-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina

[Fórmula 35]



5

Se añadió tolueno (33 ml) a una mezcla de 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-((6-cloropiridin-3-il)metil)piperazina (3,26 g, 6,6 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 8, benzofenoneimina (1,33 ml, 7,92 mmol), triS(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (302 mg, 0,33 mmol), BINAP (411 mg, 0,66 mmol) y terc-butóxido de sodio (1,27 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo (80 ml). El filtrado se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en THF (66 mL) y se añadió una solución acuosa de ácido cítrico (16 mL, 2,0 mol/L) a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se pasó a través de una columna llena de una resina de intercambio catiónico fuerte (SCX) para adsorber el producto diana. La resina se lavó con metanol. Se pasó amoniaco (2,0 mol/L, solución de metanol) a través de la columna para eluir el producto diana. El eluato se concentró para dar el compuesto base (1,17 g, rendimiento: 37 %).

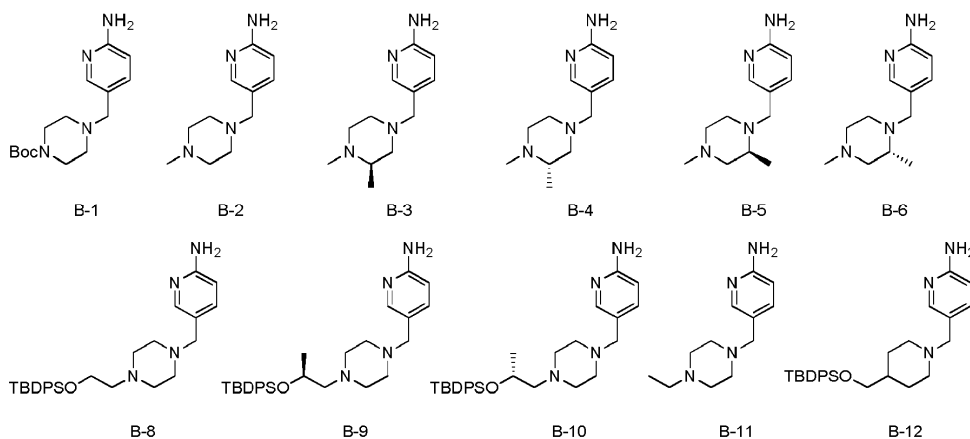
10

15

20

Los intermedios B-1 a B-12 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con uno o una combinación de los procedimientos de los Ejemplos de referencia 6 y 7 o los de los Ejemplos de referencia 8 y 9 usando los correspondientes derivados de aldehído, derivados de haluro de alquilo y derivados de amina con protección y desprotección adecuadas cuando sea necesario.

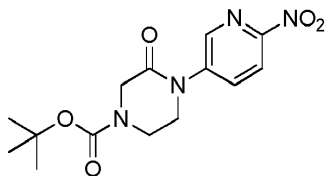
[Fórmula 36]



### [Ejemplo de referencia 10]

#### Síntesis de 4-(6-nitropiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

25 [Fórmula 37]



30

Con referencia al procedimiento descrito en el documento WO2012/031004, 2-nitro-5-bromopiridina (1,01 g, 5,0 mmol), 2-oxo-4-piperazincarboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,0 mmol) y carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol) se suspendieron en 1,4- dioxano. Se burbujeó gas nitrógeno en la suspensión durante 30 minutos. Se añadieron xantfos (246 mg, 0,43 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (229 mg, 0,25 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a reflujo con calentamiento durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase

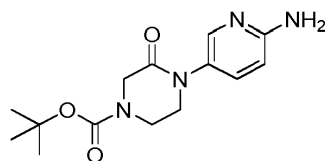
orgánica se separó del filtrado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (1,08 g, rendimiento: 67 %).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,67 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,32 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,15 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 4,33 (2H, s), 3,93-3,83 (4H, m), 1,51 (9 H, s).

**[Ejemplo de referencia 11]**

**Síntesis de 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 38]

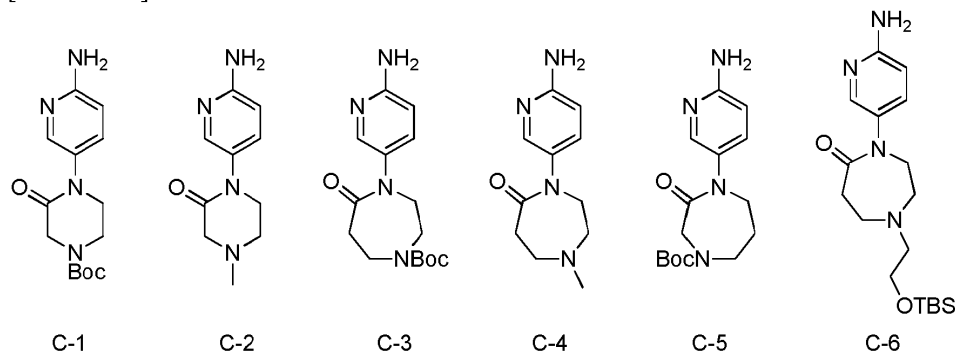


- 10 El compuesto (1,08 g, 3,34 mmol) preparado en el Ejemplo de referencia 10 se disolvió en etanol (45 ml) y THF (22 ml). Se añadió paladio sobre carbono (108 mg) a la solución. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (0,928 g, rendimiento: 95 %).

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,99 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 6,53 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 4,50 (2H, brs), 4,24 (2H, s), 3,78 (2H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,67 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 1,50 (9 H, s).

Los intermedios C-1 a C-6 mostrados a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos de referencia 13 y 14 usando los correspondientes derivados de halopiridina y derivados de amida con la protección y desprotección apropiadas cuando fue necesario.

[Fórmula 39]

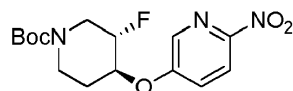


- 20 C-1 C-2 C-3 C-4 C-5 C-6

**[Ejemplo de referencia 12]**

**Síntesis de trans-3-fluoro-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 40]

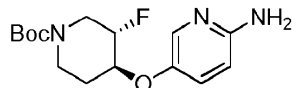


- 25 Se suspendió hidruro de sodio (48 mg, 1,2 mmol) en THF (2 ml). Se añadió una solución de trans-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (263 mg, 1,2 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución de 5-fluoro-2-nitropiridina (142 mg, 1,0 mmol) en THF (1 ml) a la suspensión a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la reacción se detuvo mediante la adición de agua (10 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (310 mg, rendimiento: 91 %).
- 30



**[Ejemplo de referencia 13]****Síntesis de trans-4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

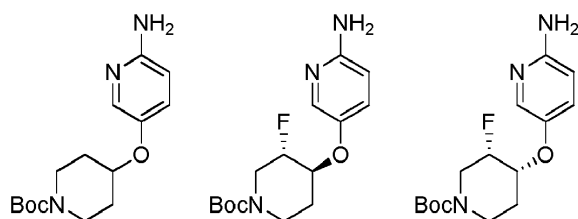
[Fórmula 41]



- 5 El trans-3-fluoro-4-((6-nitropiridin-3-il) oxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,908 mmol) preparado en el Ejemplo de referencia 12 se disolvió en THF (9 ml) y metanol (9 ml). Se añadieron cloruro de amonio (486 mg, 9,08 mmol) y polvo de zinc (594 mg, 9,08 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 mL) dos veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un producto crudo del compuesto base. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Los intermedios D-1 a D-3 mostrados a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos de referencia 15 y 16 usando los correspondientes derivados de halopiridina y derivados de alcohol con la protección y desprotección apropiadas cuando fue necesario.

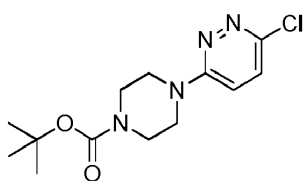
[Fórmula 42]



- 15 D-1 D-2 D-3

**[Ejemplo de referencia 14]****Síntesis de 4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

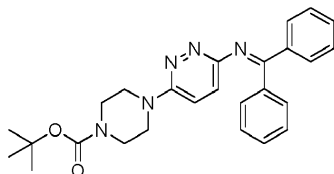
[Fórmula 43]



- 20 Se disolvieron 3,6-dicloropiridazina (5,01 g, 33,6 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,88 g, 37,0 mmol) en DMF (50 ml). Se añadió trietilamina (11,7 ml, 50,4 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La solución se extrajo con una mezcla de disolvente 95: 5 (50 ml) de diclorometano y metanol tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El producto crudo se lavó con éter dietílico para dar el compuesto base (7,0 g, rendimiento: 70 %).

**[Ejemplo de referencia 15]****Síntesis de 4-(6-((difenilmetileno)amino)piridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 44]

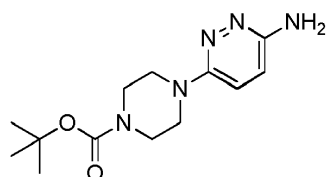


- 5 El 4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (59,8 mg, 0,20 mmol) preparado en el Ejemplo de referencia 14, benzofenona imina (43,5 mg, 0,24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (9,2 mg, 0,010 mmol), BINAP (12,5 mg, 0,020 mmol) y carbonato de cesio (130,3 mg, 0,40 mmol) se suspendieron en tolueno (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (67 mg, rendimiento: 76 %).

**[Ejemplo de referencia 16]**

10 **Síntesis de 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

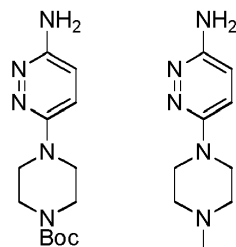
[Fórmula 45]



- 15 Se disolvió 4-(6-((difenilmetileno)amino)piridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (67 mg, 0,151 mmol) preparado en el Ejemplo de referencia 15 en THF (0,76 ml). Se añadió a la solución una solución acuosa de ácido cítrico (0,378 ml, 0,755 mmol, 2 mol/L). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml) dos veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El producto crudo se lavó con terc-butil metil éter (5 ml) para dar el compuesto base (30 mg, rendimiento: 71 %).

- 20 Los intermedios E-1 y E-2 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con uno o una combinación de los procedimientos descritos en los Ejemplos de referencia 17 a 19 usando los correspondientes derivados haloheteroarílicos y derivados de amina con protección y desprotección apropiadas cuando fuera necesario.

[Fórmula 46]



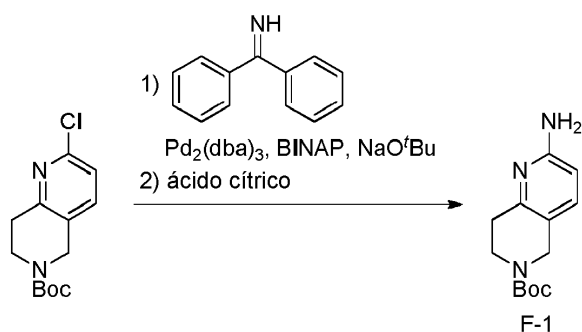
E-1

E-2

**[Ejemplo de referencia 17]**

- 25 El intermedio F-1 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 9 por reacción de 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6 (5H)-carboxilato de terc-butilo con imina de benzofenona y terc-butoxi sodio en presencia de un catalizador de Pd, seguido de desprotección.

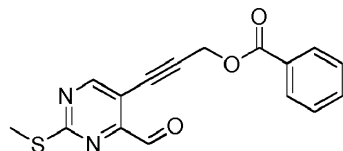
[Fórmula 47]



F-1

**[Ejemplo 1]****Síntesis de benzoato de 3-(4-formil-2-metiltiopirimidin-5-il)-2-propinilo**

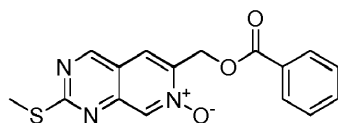
[Fórmula 48]



Una mezcla de Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 g, 6,4 mmol), yoduro de cobre (0,82 g, 4,3 mmol) y [(t-Bu)<sub>3</sub>P]HBF<sub>4</sub> (4 g, 13,9 mmol) en 1,4-dioxano (55 ml) se desgasificó y se purgó con argón. Se añadió diisopropilamina (18,5 ml, 128,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Una solución de la mezcla (25 g, producto crudo) de 5-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-4-carbaldehído y (5-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-4-il) metoximetanol descrita en el Ejemplo 3 y se añadió benzoato de propargilo (20 g, 128,8 mmol) en 1,4-dioxano (55 ml) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se filtró a presión reducida a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó directamente en la reacción posterior.

**[Ejemplo 2]****Síntesis de 6-((benzoiloxi)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina-7-óxido (Int-1)**

[Fórmula 49]



El producto crudo de benzoato de 3-(4-formil-2-metiltiopirimidin-5-il)-2-propinilo sintetizado en el Ejemplo 1 se disolvió en etanol (500 ml). Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (8,3 g, 120 mmol) y acetato de sodio (10 g, 120 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla se diluyó con etanol (1 l). Se añadió carbonato de potasio (27,8 g, 200 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante tres horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (5,0 g, rendimiento: 16 %).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,46 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,13 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,60 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,54 (2H, s), 2,62 (3H, s).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 328,2, C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 327,07

Los compuestos Int-2 a Int-9 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2.

[Tabla 1]

Compuesto N. °	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
Int-2		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,04 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,14 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,77-7,40 (4H, m), 6,66 (1H, q, J = 6,3 Hz), 2,65 (3H, s), 1,79 (3H, d, J = 6,6 Hz).	342,0	341,08
Int-3		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,44 (1H, d, J = 0,4 Hz), 8,85 (1H, s), 8,09 (1H, s), 4,87 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,32 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz).	252,1	251,07

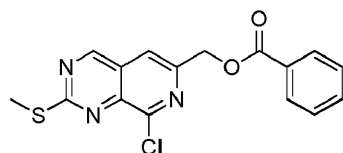
Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
Int-4		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,04 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,65 (1H, s), 4,25-3,90 (5 H, m), 2,65 (3H, s), 2,62-2,46 (1H, m), 2,13-2,03 (1H, m).	264,1	263,07
Int-5		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,99 (1H, s), 8,81 (1H, s), 7,98-7,93 (2H, m), 7,70-7,38 (4H, m), 4,78 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,48 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,65 (3H, s).	342,1	341,08
Int-6		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,89 (1H, s), 8,78 (1H, s), 7,96-7,91 (2H, m), 7,58-7,50 (2H, m), 7,45-7,36 (2H, m), 5,75-5,62 (1H, m), 3,55-3,45 (1H, m), 3,34-3,22 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz).	356,1	355,1

[Tabla 2]

Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
Int-7		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,72 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,52-7,20 (11H, m), 4,58-4,50 (1H, m), 3,28-3,20 (1H, m), 2,98-2,89 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,96 (9 H, s).	490,2	489,19
Int-8		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,91 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,56-7,24 (11H, m), 4,05-3,92 (3H, m), 2,66 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,99 (9 H, s).	490,2	489,19
Int-9			490,30	489,19

**[Ejemplo 3]****5 Síntesis de benzoato de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il (Int-10)**

[Fórmula 50]



10 7-óxido de 6-((benzoiloxi)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (5,0 g, 15,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo 2 se disolvió en diclorometano (60 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (25 ml, 343 mmol) a la solución a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida y el cloruro de tionilo se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno (20 ml) dos veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra para dar el compuesto base crudo (2,75 g, rendimiento: 52 %).

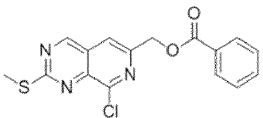
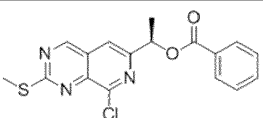
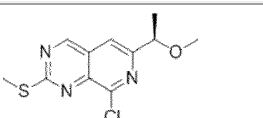
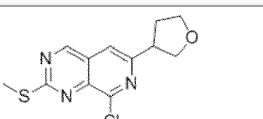
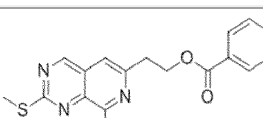
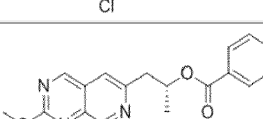
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,64 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,13-8,06 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,59 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,56 (2H, s), 2,69 (3H, s).

15 LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 346,0, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 345,03

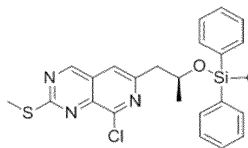
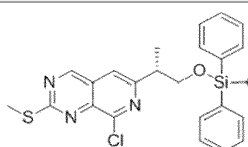
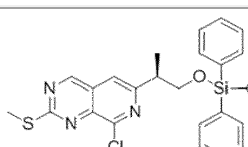
Los compuestos Int-11 a Int-19 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento

descrito en el Ejemplo 3.

[Tabla 3]

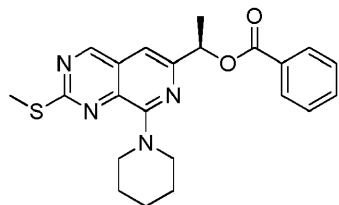
Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
Int-11		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,64 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,13-8,06 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,59 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,56 (2H, s), 2,69 (3H, s).	346,0	345,03
Int-12		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,19 (1H, s), 8,16-8,12 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,64-7,58 (1H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 6,27 (1H, q, J = 6,8 Hz), 2,74 (3H, s), 1,81 (3H, d, J = 6,4 Hz).	360,15	359,05
Int-13		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,62 (1H, s), 8,00 (1H, s), 4,52 (2H, q, J = 6,3 Hz), 3,30 (3H, s), 2,68 (3H, s), 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz).	269,9	269,04
Int-14		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,17 (1H, s), 7,48 (1H, s), 4,25-3,90 (4H, m), 3,76-3,66 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,48-2,22 (2H, m).	282,1	281,04
Int-15		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,15 (1H, s), 7,98-7,93 (2H, m), 7,58-7,37 (4H, m), 4,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,74 (3H, s).	360,1	359,05
Int-16		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10 (1H, s), 8,00-7,93 (2H, m), 7,58-7,50 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,47-7,36 (2H, m), 5,66-5,54 (1H, m), 3,39-3,20 (2H, m), 2,72 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz).		

[Tabla 4]

Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
Int-17		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,93 (1H, s), 7,52-7,17 (11H, m), 4,49-4,37 (1H, m), 2,99 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,74 (3H, s), 1,25 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,91 (9 H, s).	508,2	507,16
Int-18		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,09 (1H, s), 7,52-7,26 (11H, m), 4,00-3,92 (2H, m), 3,29-3,22 (1H, m), 2,75 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 7,6 Hz), 0,93 (9 H, s).	508,2	507,16
Int-19		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,09 (1H, s), 7,52-7,44 (4H, m), 7,42-7,34 (3H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 4,00-3,92 (2H, m), 3,29-3,22 (1H, m), 2,75 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,93 (9 H, s).	508,20	507,16

**[Ejemplo 4]****Síntesis de benzoato de (R)-1-(2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-20)**

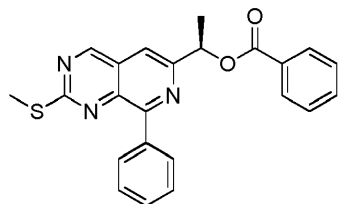
[Fórmula 51]



5 Una mezcla de benzoato de (R)-1-(8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-2, 720 mg, 2,0 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 3 y piperidina (2,0 ml) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se agitaron a 100 °C durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) a la mezcla de reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (40 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (808 mg, rendimiento: 99 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 409,2, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 408,16**[Ejemplo 5]****Síntesis de benzoato de (R)-1-(2-(metiltio)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il) etilo (Int-21)**

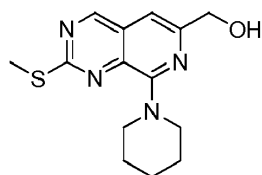
[Fórmula 52]



15 A una mezcla de benzoato de (R)-1-(8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-2, 290 mg, 0,80 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 3, se añadieron ácido fenilbórico (150 mg, 1,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (55 mg, 0,048 mmol) 1,4-dioxano (2,7 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1,67 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y el producto crudo resultante se usó en la reacción posterior.

**[Ejemplo 6]****Síntesis de (2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metanol**

[Fórmula 53]



30 Benzoato de (2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metilo (1,3 g) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 4 se disolvió en metanol (30 ml), THF (30 ml) y agua (20 ml). Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio (8,2 ml, 2 mol/L) a la solución en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró y se añadió agua helada al residuo. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 mol/L) para ajustar el pH de 5 a 6. La solución se extrajo con acetato de etilo tres

veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se secó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (0,96 g).

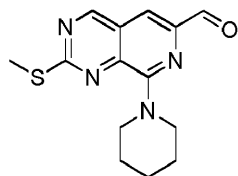
LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 291,0, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS = 290,12

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,40 (brs, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,89 (brs, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,67 (brs, 6H).

### [Ejemplo 7]

#### Síntesis de 2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina-6-carbaldehído

[Fórmula 54]



10 (2-(Metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metanol (0,20 g, 0,689 mmol) sintetizado en el Ejemplo 6 se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y la solución se agitó a 0 °C. Se añadió periodinano de Dess-Martin (1,02 g, 2,0 mmol) a la solución bajo una atmósfera de argón a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se controló mediante TLC y LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con agua. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (1 mol/L) para ajustar el pH de 7 a 8. La solución se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (0,19 g).

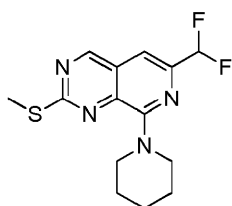
LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 289,2, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS = 288,10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,89 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,02 (brs, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,71 (brs, 6H).

### [Ejemplo 8]

#### 20 Síntesis de 6-(difluorometil)-2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina (Int-22)

[Fórmula 55]



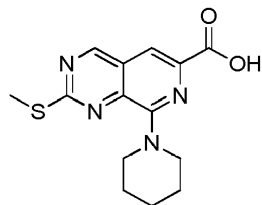
25 2-(Metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-carbaldehído (0,19 g, 0,66 mmol) sintetizado en el Ejemplo 7 se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y la solución se agitó a 0 °C. Se añadió DAST (0,85 ml, 3,92 mmol) a la solución en atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12Horas. La reacción se controló mediante TLC y LC/MS. La solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (65 mg, rendimiento: 32 % en 3 etapas).

30 LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311,4, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S = 310,11

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,40 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,85 (t, J = 55 Hz, 1H), 3,99 (brs, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,70 (brs, 6H).

**[Ejemplo 9]****Síntesis de ácido 2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-ilcarboxílico**

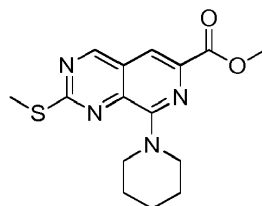
[Fórmula 56]



- 5 2-(Metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina-6-carbaldehído (50 mg, 0,173 mmol) sintetizado en el Ejemplo 7 se disolvió en terc-butanol (7,5 ml) y, a continuación, se añadió 2-metil-2-buteno (0,3 ml, 3,47 mmol) a la solución. Se añadió solución acuosa (2,5 mL) de NaClO<sub>2</sub> (157 mg, 1,74 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (162 mg, 1,04 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16Horas. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
- 10 Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un producto crudo (50 mg) del compuesto base.

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 305,2, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 304,10**[Ejemplo 10]****Síntesis de 2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-ilcarboxilato de metilo (Int-23)**

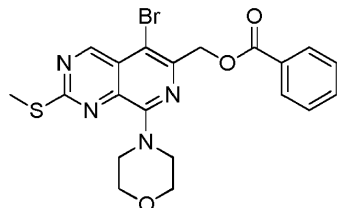
[Fórmula 57]



- 15 Se disolvió el producto crudo (100 mg) de ácido 2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il-carboxílico sintetizado repitiendo el procedimiento del Ejemplo 9 dos veces en metanol (1,5 mL). Se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml) a la solución a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16Horas. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C para ajustar el pH
- 20 a 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (50 mg, rendimiento: 48 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 319,2, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 318,12**25 [Ejemplo 11]****Síntesis de benzoato de (5-bromo-2-(metiltio)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metilo**

[Fórmula 58]



- 30 Benzoato de (2-(metiltio)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metilo (2,0 g, 5,05 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 4 se disolvió en acetonitrilo (40 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (0,989 g, 5,56 mmol) a la solución a 0 °C y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La reacción se controló mediante LC/MS y TLC. Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró



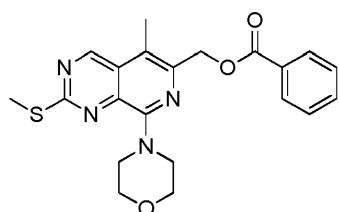
el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (2,0 g, rendimiento: 83 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 474,8 y 477,0, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 474,04 y 476,03

### [Ejemplo 11]

#### 5 Síntesis de (5-metil-2-(metiltio)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metil benzoato (Int-24)

[Fórmula 59]



10 Benzoato de (5-Bromo-2-(metiltio)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)metilo (2,0 g, 4,21 mmol) sintetizado en el Ejemplo 10 se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (1,16 g, 8,42 mmol), 2,4,6-trimetilboroxina (2,64 g, 21,05 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,438 g, 0,379 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16Horas. La reacción se controló mediante LC/MS y TLC. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (1,0 g, rendimiento: 58 %).

15 LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 411,2, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 410,14

Los compuestos Int-25 a Int-43 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 4 a 11.

[Tabla 5]

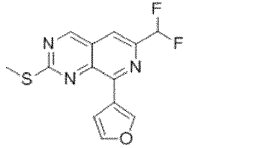
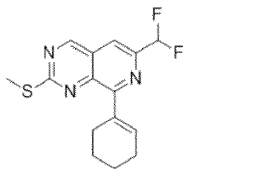
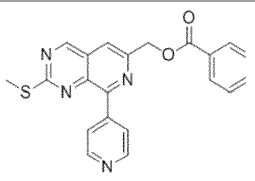
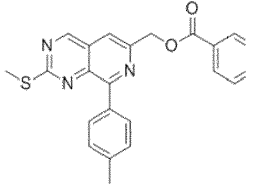
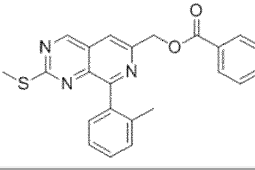
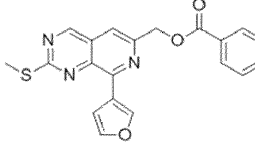
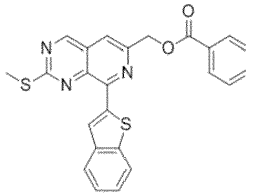
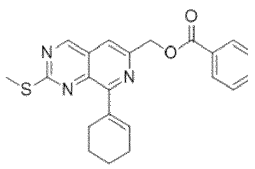
Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-25		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,33 (1H, s), 8,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4,00-3,85 (4H, m), 2,67 (3H, s), 1,75-1,50 (6H, m).	395,2	394,15
Int-26		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,97 (1H, s), 8,00-7,94 (2H, m), 7,57-7,48 (1H, m), 7,44-7,35 (2H, m), 6,85 (1H, s), 4,75 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00-3,91 (4H, m), 3,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,63 (3H, s), 1,79-1,70 (6H, m).	409,2	408,16
Int-27		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,94 (1H, s), 8,00-7,93 (2H, m), 7,57-7,48 (1H, m), 7,44-7,34 (2H, m), 6,83 (1H, s), 5,70 -5,58 (1H, m), 4,00-3,85 (4H, m), 3,24-3,14 (1H, m), 3,09-2,99 (1H, m), 2,62 (3H, s), 1,79-1,68 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,4 Hz).	423,2	422,18
Int-28			557,3	556,27

Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-29		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,95 (1H, s), 7,58-7,49 (4H, m), 7,42-7,27 (6H, m), 6,79 (1H, s), 4,00-3,75 (6H, m), 3,13-3,04 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,79-1,69 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (9 H, s).	557,30	556,27

[Tabla 6]

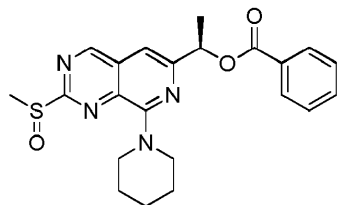
Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-30		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,95 (1H, s), 7,58-7,49 (4H, m), 7,42-7,27 (6H, m), 6,79 (1H, s), 4,00-3,75 (6H, m), 3,13-3,04 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,79-1,69 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (9 H, s).	557,30	556,27
Int-31		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,03 (1H, s), 8,18-8,13 (2H, m), 7,64-7,56 (1H, m), 7,53-7,44 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,18-6,09 (1H, m), 5,00-4,83 (1H, m), 4,25-4,06 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,23-1,95 (4H, m), 1,73 (3H, d, J = 6,8 Hz).	427,2	426,15
Int-32		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,18-8,11 (2H, m), 7,65-7,56 (1H, m), 7,53-7,44 (2H, m), 7,10 (1H, s), 6,19-6,09 (1H, m), 4,25-4,15 (4H, m), 2,61 (3H, s), 2,23-2,06 (4H, m), 1,73 (3H, d, J = 6,4 Hz).	445,2	444,14
Int-33		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,97 (1H, s), 6,83 (1H, s), 5,34 (2H, brs), 4,25-3,85 (4H, m), 3,58-3,44 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,25-2,21 (2H, m), 1,95-1,82 (4H, m), 1,60-1,48 (4H, m).	343,2	342,15
Int-34		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,97 (1H, s), 6,81 (1H, s), 4,25-3,85 (8 H, m), 3,58-3,44 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,35-2,21 (2H, m), 1,85-1,70 (6H, m).	331,2	330,15
Int-35			318,0	317,08

[Tabla 7]

Compuesto N.º	Estructura	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-36			294,2	293,04
Int-37			308,2	307,10
Int-38			389,2	388,10
Int-39			402,0	401,12
Int-40			402,0	401,12
Int-41			378,0	377,08
Int-42			444,0	443,08
Int-43			392,0	391,14

**[Ejemplo 12]****Síntesis del benzoato de (R)-1-(2-(metilsulfinil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-44)**

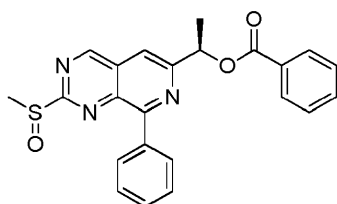
[Fórmula 60]



5 El benzoato de (R)-1-(2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-20, 808 mg, 1,98 mmol) sintetizado en el Ejemplo 4 se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (488 mg, 1,98 mmol) a la solución a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un producto crudo del compuesto base. El producto crudo se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 441,2, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S = 440,52**[Ejemplo 13]****Síntesis de benzoato de (1R)-1-(2-(metilsulfinil)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il) etilo (Int-45)**

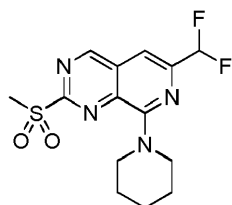
15 [Fórmula 61]



20 El producto crudo de benzoato de (R)-1-(2-(metiltio)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-21) sintetizado en el Ejemplo 5 se disolvió en diclorometano (7,1 mL). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (184 mg, 0,745 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con un gran exceso de volumen de acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un producto crudo del compuesto base (172 mg, rendimiento: 58 % en 2 etapas).

25 LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 418,2, C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 417,11**[Ejemplo 14]****Síntesis de 6-(difluorometil)-2-(metilsulfonyl)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina (Int-46)**

[Fórmula 62]



30 6-(Difluorometil)-2-(metiltio)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina (Int-22, 195 mg, 0,63 mmol) sintetizado en el Ejemplo 8 se disolvió en THF (10 mL) y agua (3 mL). Se añadió Oxone (R) (967 mg, 1,572 mmol) a la solución a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la solución se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con acetato

de etilo dos veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un producto crudo del compuesto base (120 mg). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 343,2, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 342,10

- 5 Los compuestos Int-45 a Int-71 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 12 a 14.

[Tabla 8]

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-47		427,1	426,14
Int-48		441,2	440,52
Int-49		425,2	424,16
Int-50		439,2	438,17

[Tabla 9]

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-51		573,3	572,26
Int-52		573,3	572,26
Int-53		437,2	436,16

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-54		443,2	442,15
Int-55		353,2	352,14
Int-56		359,2	358,15
Int-57		347,2	346,15
Int-58		335,2	334,15

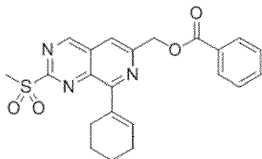
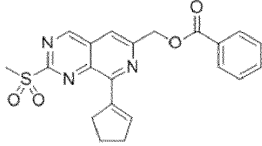
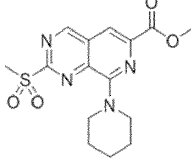
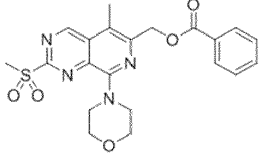
[Tabla 10]

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-59		351,9	350,14
Int-60		422,2	421,15
Int-61		382,1	381,11
Int-62		326,2	325,03

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-63		340,2	339,09
Int-64		421,0	420,09
Int-65		421,2	420,09
Int-66		433,8	433,11

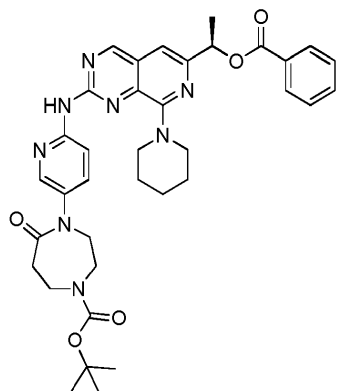
[Tabla 11]

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-67		433,8	433,11
Int-68		425,8	425,05
Int-69		410,2	409,07
Int-70		476,0	475,07

Compuesto N.º	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	masa exacta
Int-71		424,0	423,13
Int-72		410,0	409,11
Int-73		351,0	350,10
Int-74		443,0	442,13

**[Ejemplo 15]****Síntesis de (R)-4-(6-((6-(1-(benzoiloxi)etil)-8-(piperidin-1-il) pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo**

[Fórmula 63]



5

10

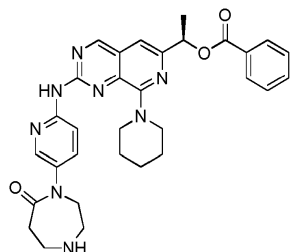
Se añadió tolueno (0,63 ml) a la mezcla de benzoato de (R)-1-(2-(metilsulfonyl)-8-(piperidin-1-il) pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-48, 110,9 mg, 0,252 mmol) sintetizado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 y 4-(6-aminopiridin-3-il)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (C-3, 154,3 mg, 0,504 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos de referencia 10 y 11. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante cuatro días. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (19,3 mg, rendimiento: 11,5 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 667,4, C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> = 666,77



**[Ejemplo 16]****Síntesis de benzoato de (R)-1-(2-((5-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo**

[Fórmula 64]



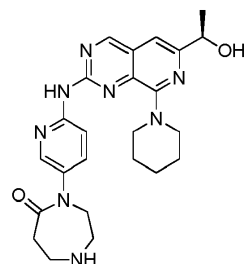
5

Se disolvió (R)-4-(6-((6-(1-(benzoiloxi)etil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (19,3 mg) preparado en el Ejemplo 15 en diclorometano (1,0 ml) y TFA (1,0 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

10

**[Ejemplo 17]****Síntesis de (R)-4-(6-((6-(1-(hidroxietil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)-1,4-diazepan-5-ona (Compuesto 89)**

[Fórmula 65]

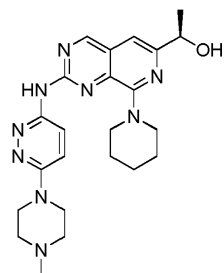


El producto crudo de benzoato de (R)-1-(2-((5-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo preparado en el Ejemplo 16 se disolvió en metanol (1,0 ml) y THF (1,0 ml). Se añadió carbonato de potasio (12,3 mg, 0,089 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, se filtró la solución y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (sistema acetonitrilo/agua/TFA). Las fracciones que contenían el producto diana se pasaron a través de una columna que contenía una resina de intercambio catiónico fuerte (SCX) para adsorber el producto diana sobre la resina. La columna SCX se lavó con diclorometano. Se pasó además amoníaco (2 mol/L, solución de metanol) a través de la columna SCX para eluir el producto diana. El eluato se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (13,6 mg).

20

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 463,3, C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 462,55**[Ejemplo 18]****Síntesis de (R)-1-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etanol (Compuesto 123)**

[Fórmula 66]



25

Se añadió tolueno (0,25 ml) a benzoato de (R)-1-(2-(metilsulfonyl)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (Int-48, 44 mg, 0,10 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-amina (E-2, 38,7 mg, 0,20 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos de referencia 15 a 17. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un producto crudo. El producto crudo se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

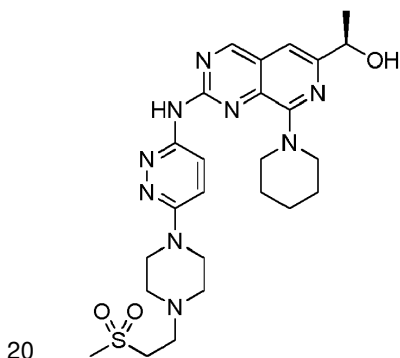
El producto crudo así obtenido se disolvió en metanol (1,0 ml) y THF (1,0 ml). A la solución se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de litio (0,075 ml, 3,0 mmol, 4 mol/L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (sistema acetonitrilo/agua/TFA). Las fracciones que contenían el producto diana se pasaron a través de una columna que contenía una resina de intercambio catiónico fuerte (SCX) para adsorber el producto diana sobre la resina. La columna SCX se lavó con metanol. Se pasó además amoniaco (2 mol/L, solución de metanol) a través de la columna SCX para eluir el producto diana. El eluato se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (20,7 mg).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 450,3, C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O = 449,55

### [Ejemplo 19]

#### Síntesis de (R)-1-(2-((6-(4-(2-(metilsulfonyl)etil)piperazin-1-il)piridazin-3-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etanol (Compuesto 114)

[Fórmula 67]



(R)-1-(2-((6-(piperazin-1-il)piridazin-3-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etanol (13,6 mg, 0,0312 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 15 a 17 se disolvió en cloroformo (0,31 ml). A la solución se le añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2-(metilsulfonyl)etilo (9,6 mg, 0,0344 mmol) y N-etildiisopropilamina (6,1 µl, 0,0344 mmol). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto diana se pasaron a través de una columna que contenía una resina de intercambio catiónico fuerte (SCX) para adsorber el producto diana sobre la resina. La columna SCX se lavó con metanol y el producto diana se eluyó con amoniaco (2 mol/L, solución de metanol). El eluato se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (8,6 mg, rendimiento: 51 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 542,3, C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S = 541,26

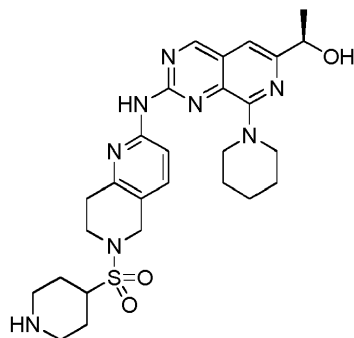
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,08 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,42 (1H, brs), 7,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,93 (1H, s), 4,83 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,82 (4H, m), 3,61 (4H, m), 3,20 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,05 (3H, s), 2,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,68 (4H, m), 1,85-1,52 (6H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,4 Hz).

35

**[Ejemplo 20]**

**Síntesis de (R)-1-(8-(piperidin-1-il)-2-((6-(piperidin-4-ilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il) etanol (Compuesto 163)**

[Fórmula 68]



5 Se disolvió benzoato de (R)-1-(8-(piperidin-1-il)-2-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (51 mg, 0,10 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 15 y 16 en diclorometano (1 ml) y trietilamina (21  $\mu$ L, 0,012 mmol). Se añadió 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (34,1 mg, 0,12 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La solución se extrajo con diclorometano (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. El residuo fue cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina aproximadamente purificada. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 El producto crudo así obtenido se disolvió en diclorometano (3 ml) y TFA (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La solución se extrajo con diclorometano (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. El residuo fue cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina aproximadamente purificada. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 El producto crudo así obtenido se disolvió en metanol (2,0 ml) y THF (2,0 ml). Se añadió carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, se añadió agua (10 ml). La solución se extrajo con diclorometano (10 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto diana se pasaron a través de una columna que contenía una resina de intercambio catiónico fuerte (SCX) para adsorber el producto diana sobre la resina. La columna SCX se lavó con metanol y el producto diana se eluyó con amoníaco (2 mol/L, solución de metanol). El eluato se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (38,4 mg, rendimiento: 70 %).

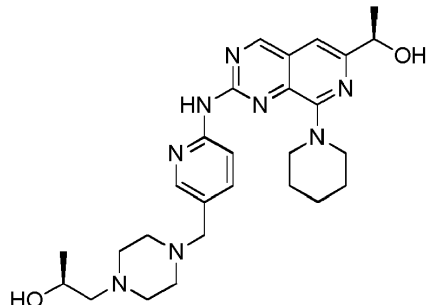
30 LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 553,3, C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S = 552,26

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,12 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,70-4,60 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,84-3,68 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,99 (2H, d, J = 11,9 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,50-2,39 (2H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,77-1,60 (6H, m), 1,56-1,42 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz).

35

**[Ejemplo 21]****Síntesis de (S)-1-(4-((6-((R)-1-hidroxietil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)propan-2-ol (Compuesto 183)**

[Fórmula 69]

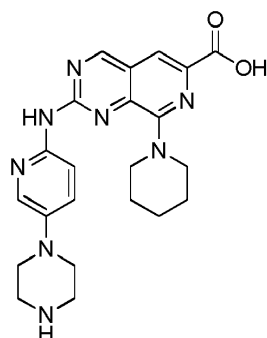


5 Se disolvió benzoato de (R)-1-(2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-8-(piperazin-1-il) pirido[3,4-d]pirimidin-6- il) etilo (72 mg, 0,13 mmol) sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 15 y 16 en metanol (1 ml). Se añadió a la solución óxido de (S)-propileno (7,6 mg, 0,13 mmol). La solución de reacción se agitó a 55 °C durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó aproximadamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 El producto crudo así obtenido se disolvió en metanol (1,0 ml) y THF (1,0 ml). Se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de litio (0,2 ml, 0,80 mmol, 4 mol/L). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, se filtró el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto diana se pasaron a través de una columna que contenía una resina de intercambio catiónico fuerte (SCX) para adsorber el producto diana sobre la resina. La columna SCX se lavó con metanol y el producto diana se eluyó con amoníaco (2 mol/L, solución de metanol). El eluato se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (30,6 mg, rendimiento: 62 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 507,4, C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O = 506,31**[Ejemplo 22]****Síntesis de ácido 2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico (Compuesto 23)**

[Fórmula 70]



25 Se disolvió 2-((5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,182 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 en metanol (5 ml), THF (4 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidrato (23 mg, 0,546 mmol) a la solución a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16Horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un producto crudo (100 mg). El producto crudo se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

30 Se disolvió una parte del producto crudo (15 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml, 4 mol/L) a la solución a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a

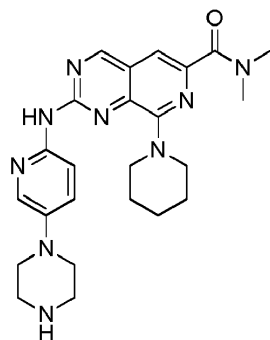
presión reducida para dar la sal de HCl (10 mg) del compuesto base.

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 435,3, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 434,22

### [Ejemplo 23]

#### 5 Síntesis de N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida (compuesto 27)

[Fórmula 71]



Una parte del producto crudo (50 mg, 0.0936 mmol), que se preparó por reacción de 2-((5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,182 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (23 mg, 0,546 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, se disolvió en THF (2 ml). A la solución se le añadieron diisopropilamina (0,05 ml, 0,280 mmol) y HATU (53 mg, 0,140 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se añadió una solución (0,25 ml, 2 mol/L) de dimetilamina en THF a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16Horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un producto crudo (50 mg). El producto crudo se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

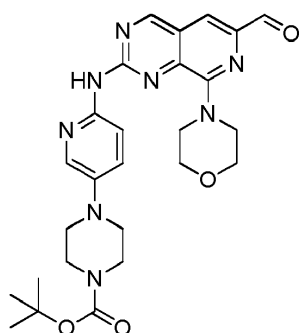
El producto crudo así obtenido se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml, 4 mol/L) a la solución a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto base (2,0 mg).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 462,41, C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O = 461,27

### [Ejemplo 24]

#### 25 Síntesis de 4-(6-((6-formil-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 72]



4-(6-((6-((benzoiloxi)metil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,256 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 se disolvió en THF (2 ml). Se añadió a la solución metóxido de magnesio (25 ml, solución de metanol del 7 al 8 %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16Horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, se concentró la solución. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con un disolvente mixto de metanol y diclorometano (1:9, 75 ml) tres veces. Las fases orgánicas extraídas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto

crudo (270 mg). El producto crudo se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

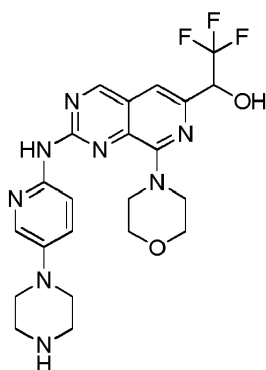
- 5 El producto crudo (270 mg) se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Se añadió ácido 2-yodooxibenzoico (162 mg, 0,576 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, se filtró la solución. El filtrado se lavó con agua y, a continuación, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un producto crudo del compuesto base (130 mg, rendimiento: 48 %).

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 521,0, C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> = 520,25

### [Ejemplo 25]

- 10 **Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(8-morfolino-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)etanol (Compuesto 35)**

[Fórmula 73]



- 15 El producto crudo (25 mg, 0,048 mmol) de 4-(6-((6-formil-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)piperazina -1-carboxilato de terc-butilo sintetizado en el Ejemplo 24 se disolvió en THF (0,5 ml). La solución se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió (trifluorometil)trimetilsilano (23 µL, 0,143 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de una cantidad catalítica (1 gota) de fluoruro de tetrabutilamonio a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante dos horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

- 20 El residuo se disolvió en diclorometano (1 mL). Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,2 mL, 4 mol/L) a la solución a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. La fracción obtenida se basificó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL) dos veces. Las fases orgánicas extraídas se combinaron y concentraron a presión reducida para dar el compuesto base (6,0 mg, rendimiento: 25 %).
- 25

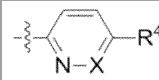
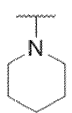
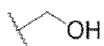

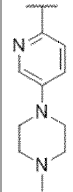
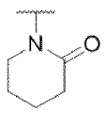
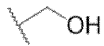

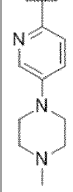
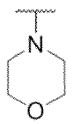


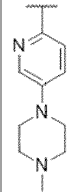
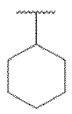
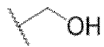

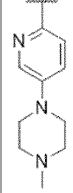
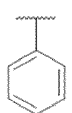
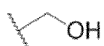

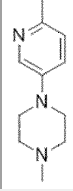
LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 491,39, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 490,21

### [Ejemplo 26]

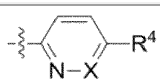
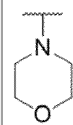
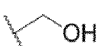

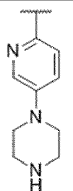
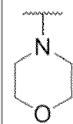


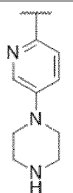
Los compuestos 1 a 337 que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 15 a 25 con la desprotección apropiada cuando fue necesario.


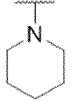
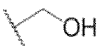
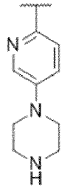
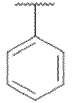
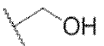
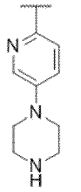
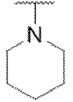

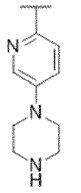
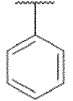

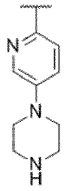
- 30 [Tabla 12]

Compuesto N. °	R1	R2	R3	
1			H	


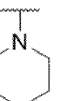

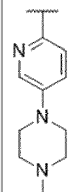
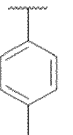
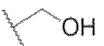
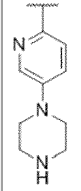
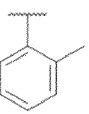
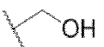
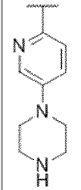
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
2				
3				
4				
5				
6				

[Tabla 13]


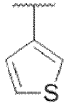
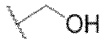
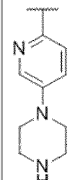
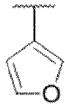
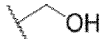
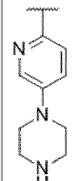
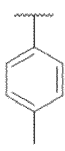
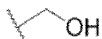
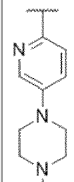
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
7				
8				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
9			H	
10			H	
11			H	
12			H	


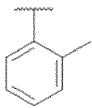
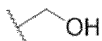
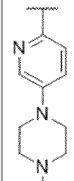


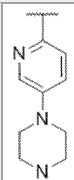
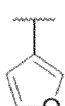
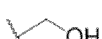
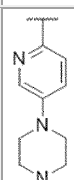
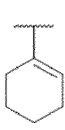

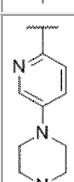
[Tabla 14]


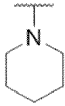


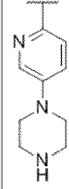
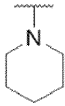
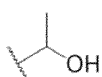

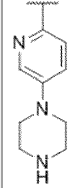
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
13			H	
14			H	
15			H	



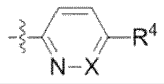
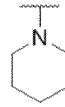


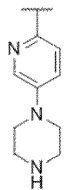
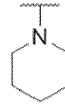


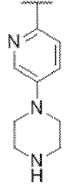
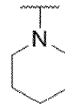


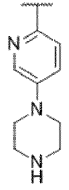
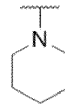


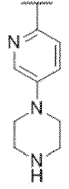
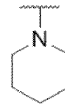


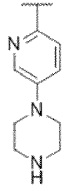
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
16			H	
17			H	
18			H	

[Tabla 15]


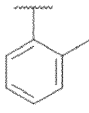


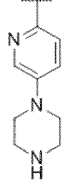
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
19			H	
20			H	
21			H	
22			H	

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
23				
24				


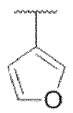


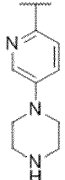
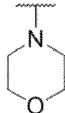


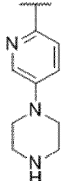
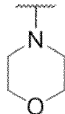


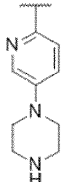
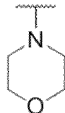


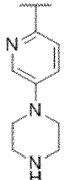
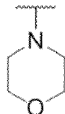
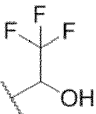

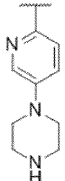
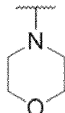


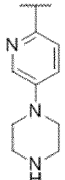
[Tabla 16]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
25				
26				
27				
28				
29				


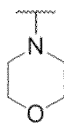


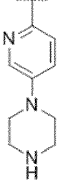
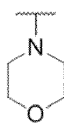


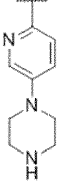
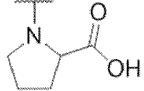


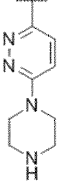
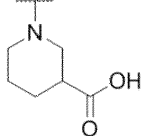


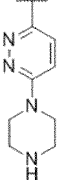
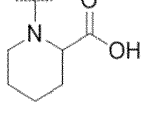


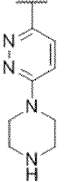
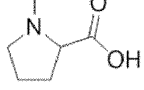


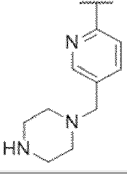
ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
30				

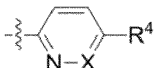
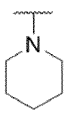


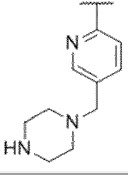
[Tabla 17]

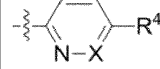
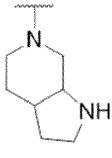


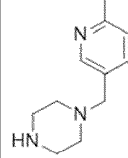
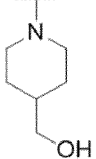


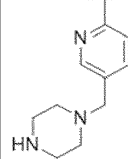
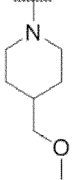


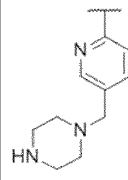



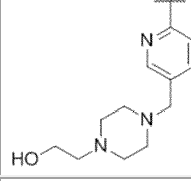



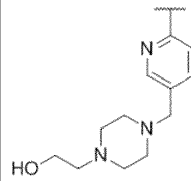
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
31				
32				
33				
34				
35				
36				

[Tabla 18]

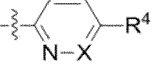
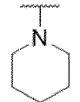


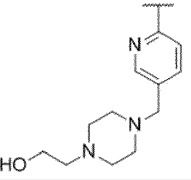



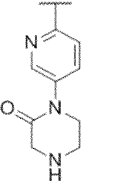



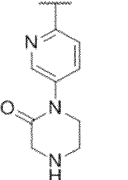
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
37				
38				
39				
40				
41				
42				


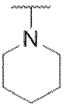

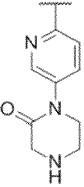
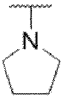

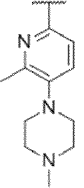
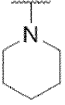

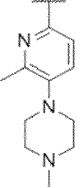
[Tabla 19]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
43				




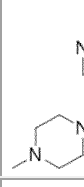
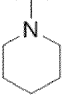

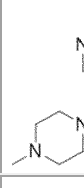


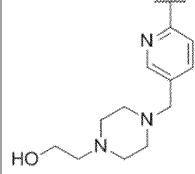
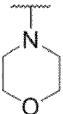

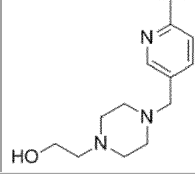
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
44				
45				
46				
47				
48				


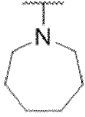


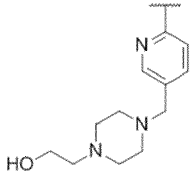
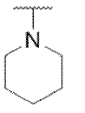


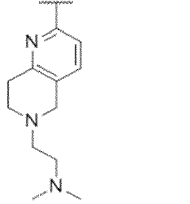
[Tabla 20]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
49				
50				
51				


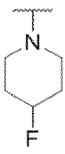


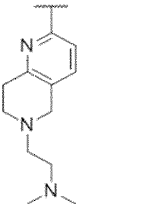
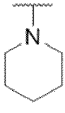


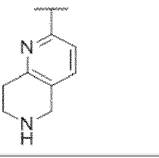
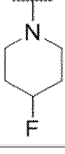


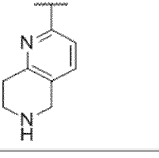



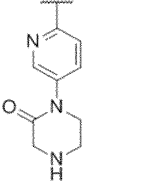
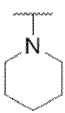


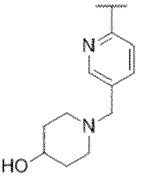
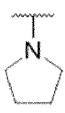


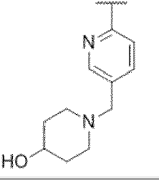
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
52			H	
53			H	
54			H	

[Tabla 21]


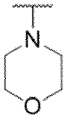

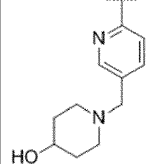
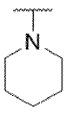

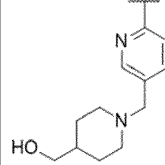


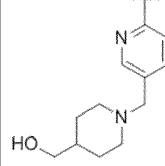
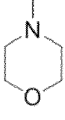

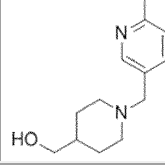


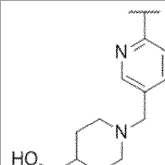
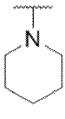

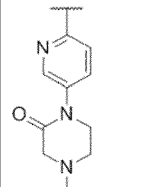
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
55			H	
56			H	
57			H	
58			H	

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
59				
60				




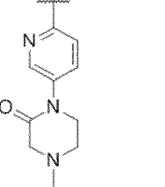
[Tabla 22]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
61				
62				
63				
64				
65				
66				

[Tabla 23]

Compuesto N. °	R1	R2	R3	
67			H	
68			H	
69			H	
70			H	
71			H	
72			H	

[Tabla 24]

Compuesto N. °	R1	R2	R3	
73			H	



Compuesto N.º	R1	R2	R3	
74				
75				
76				
77				
78				

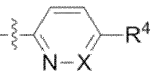
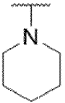
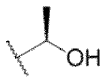

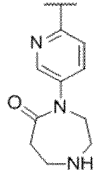
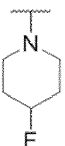
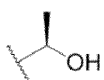

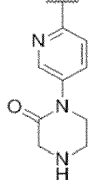
[Tabla 25]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
79				
80				
81				


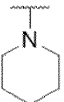
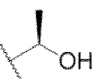

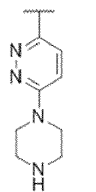
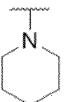
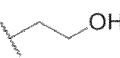

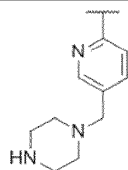
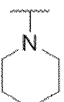
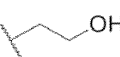

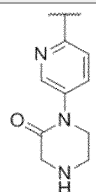
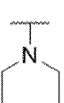
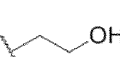

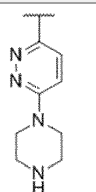
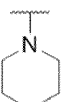
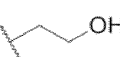

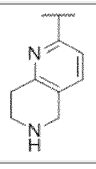
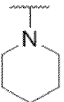
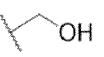

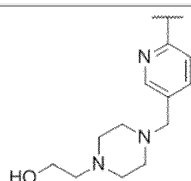
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
82				
83				
84				

[Tabla 26]


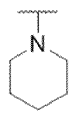

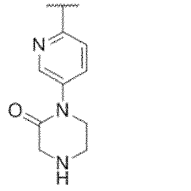
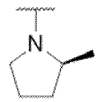

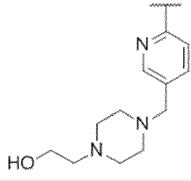
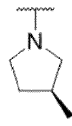

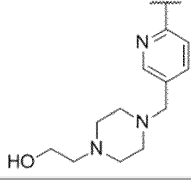
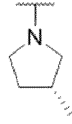

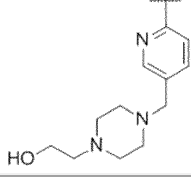
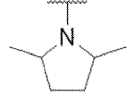

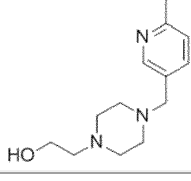
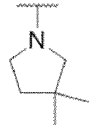

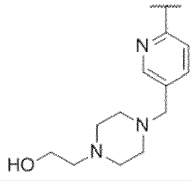
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
85				
86				
87				
88				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
89				
90				

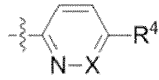

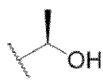
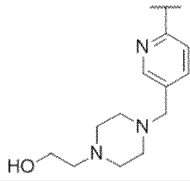
[Tabla 27]

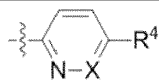
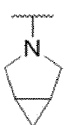

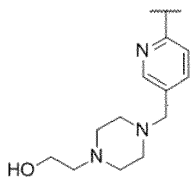


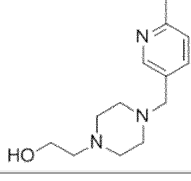
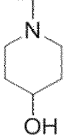

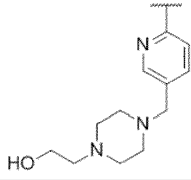
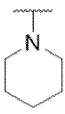

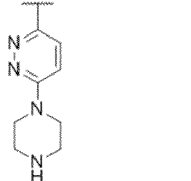
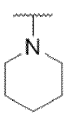

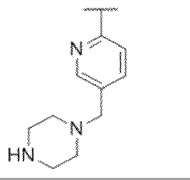
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
91				
92				
93				
94				
95				
96				

[Tabla 28]


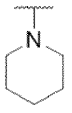
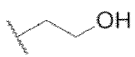
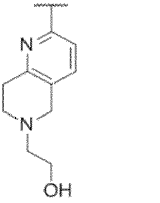
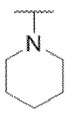
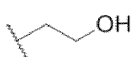
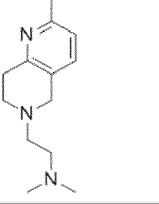
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
97			H	
98			H	
99			H	
100			H	
101			H	
102			H	

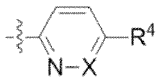
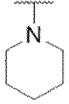

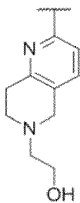
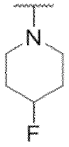

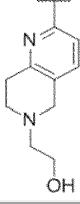
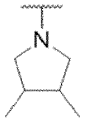

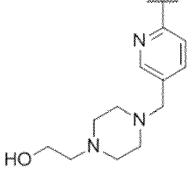
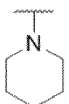

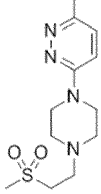
[Tabla 29]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
103			H	

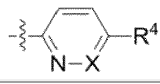
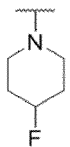

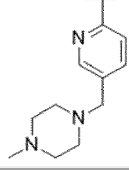
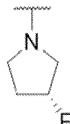

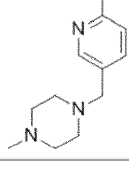
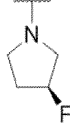

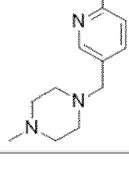
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
104			H	
105			H	
106			H	
107			H	
108			H	

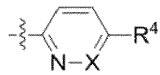
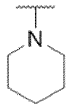

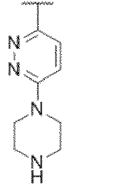
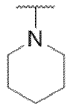

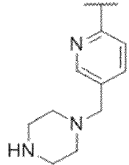
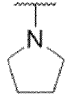

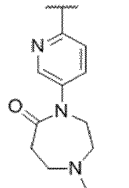
[Tabla 30]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
109			H	
110			H	


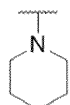

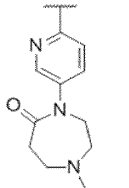
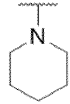

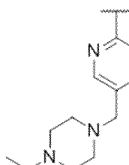
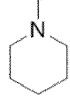

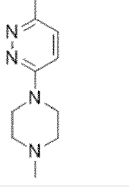
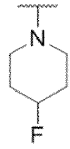

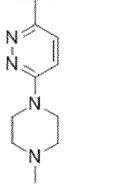
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
111			H	
112			H	
113			H	
114			H	

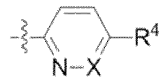
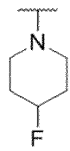


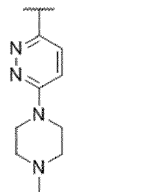
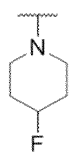


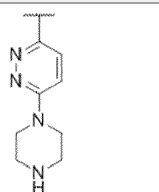
[Tabla 31]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
115			H	
116			H	
117			H	


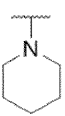
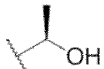

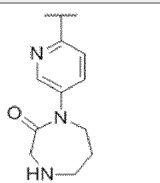
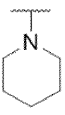


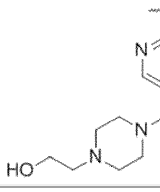



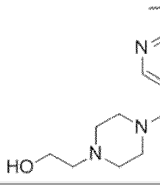
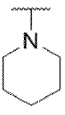
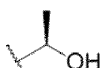

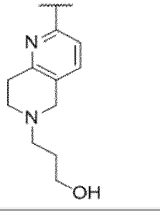
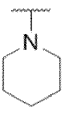
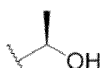

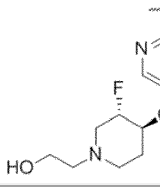
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
118			H	
119			H	
120			H	

[Tabla 32]

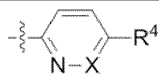
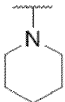
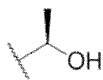

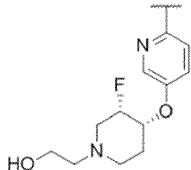
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
121			H	
122			H	
123			H	
124			H	

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
125				
126				



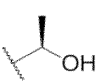

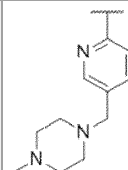

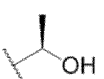

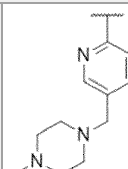
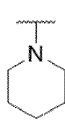
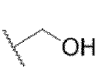

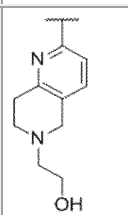
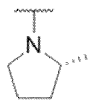
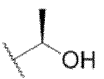

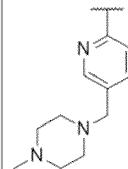
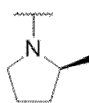
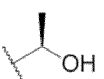

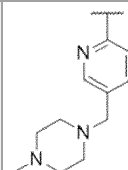
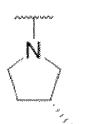
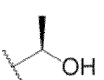

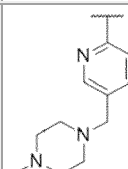
[Tabla 33]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
127				
128				
129				
130				
131				


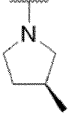


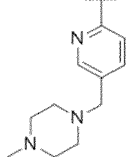
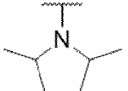


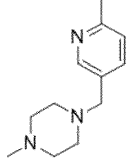
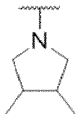


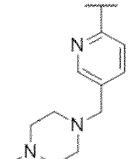
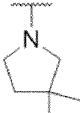


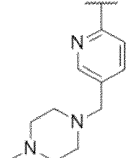
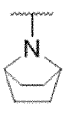


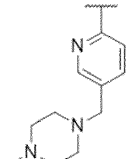
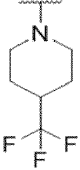


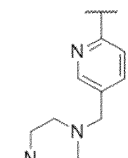


Compuesto N. °	R1	R2	R3	
132				

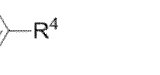
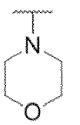


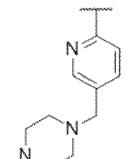
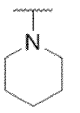


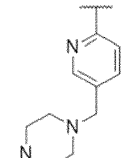
[Tabla 34]


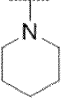


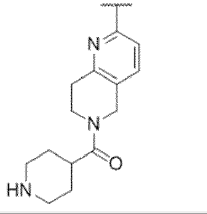
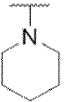


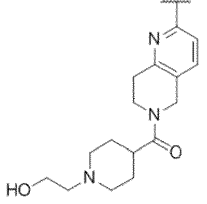
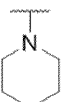


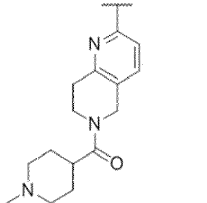



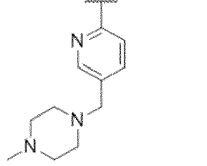
Compuesto N. °	R1	R2	R3	
133				
134				
135				
136				
137				
138				

[Tabla 35]

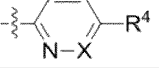
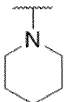


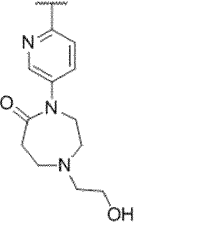
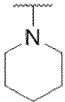


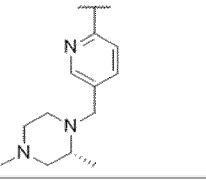



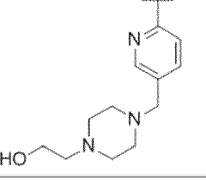
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
139				
140				
141				
142				
143				
144				

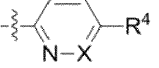



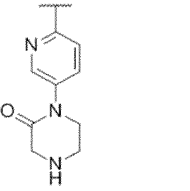
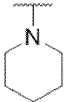


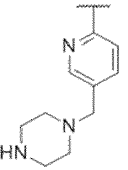
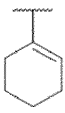


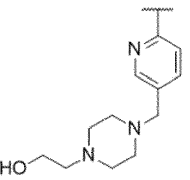
[Tabla 36]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
145				
146				


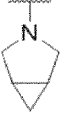


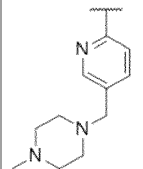
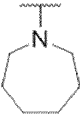


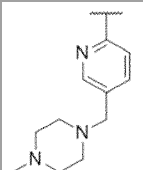
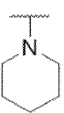


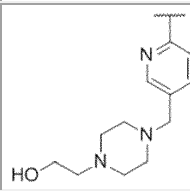
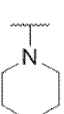


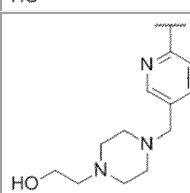



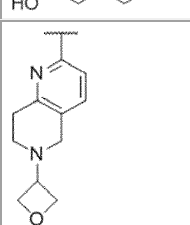
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
147				
148				
149				
150				

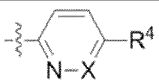
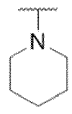
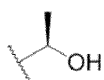

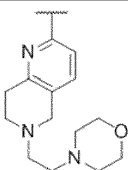
[Tabla 37]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
151				
152				
153				


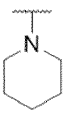
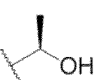

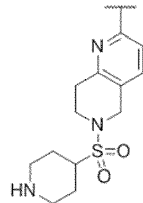
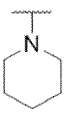
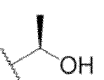

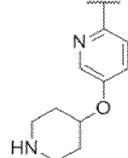
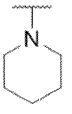
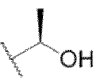

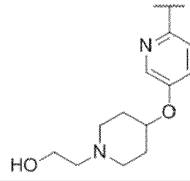
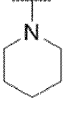
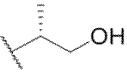

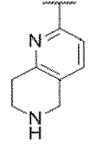
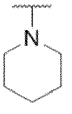
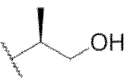

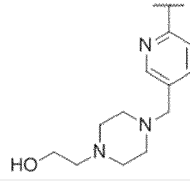
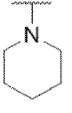
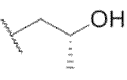

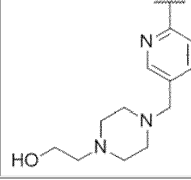
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
154				
155				
156				

[Tabla 38]

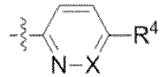
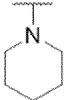
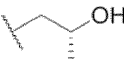

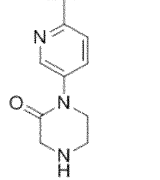
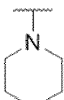
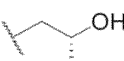

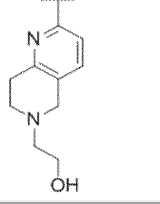
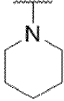
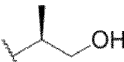

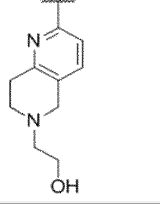



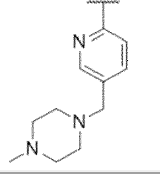
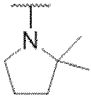


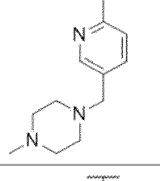
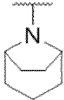


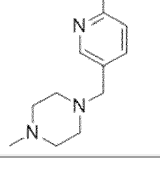
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
157				
158				
159				
160				
161				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
162				

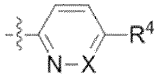
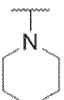


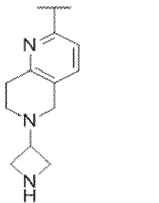
[Tabla 39]

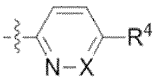
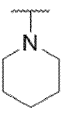


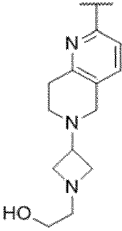
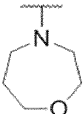


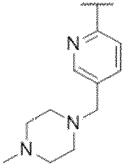
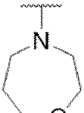


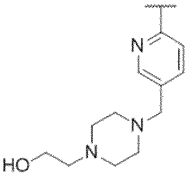
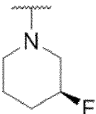


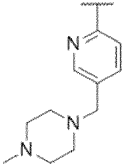
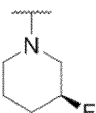


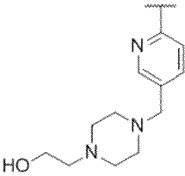
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
163				
164				
165				
166				
167				
168				

[Tabla 40]


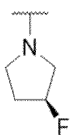


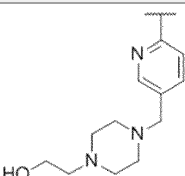
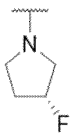


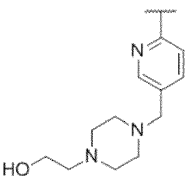
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
169				
170				
171				
172				
173				
174				


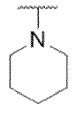
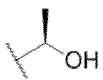

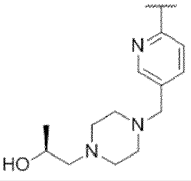
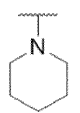
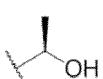

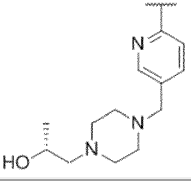
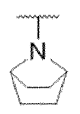
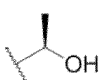

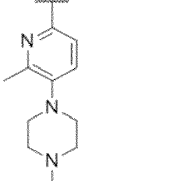
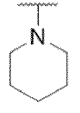
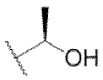

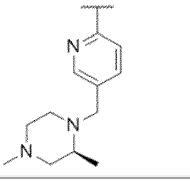
[Tabla 41]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
175				

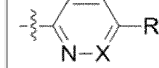
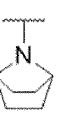
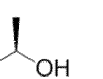

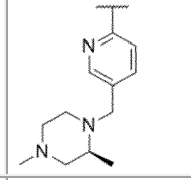
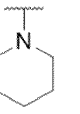
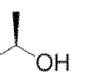

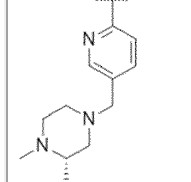
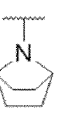
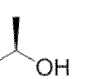

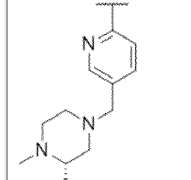
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
176				
177				
178				
179				
180				

[Tabla 42]


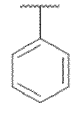
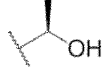

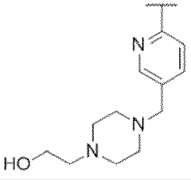
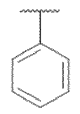
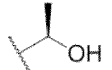

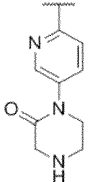
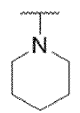
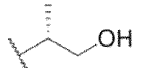

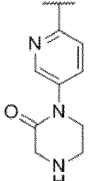
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
181				
182				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
183				
184				
185				
186				

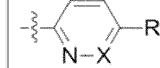
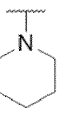
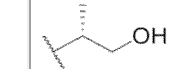

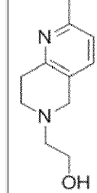
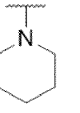
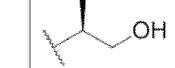

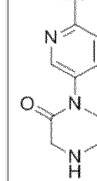
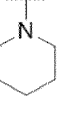
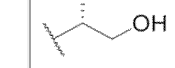

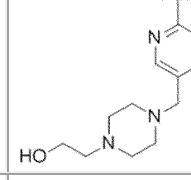
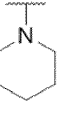
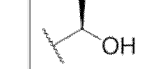

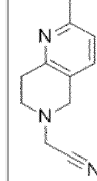
[Tabla 43]

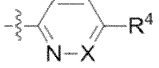
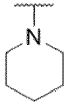


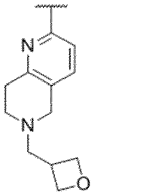
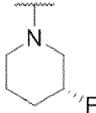


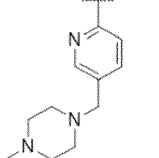
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
187				
188				
189				




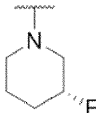


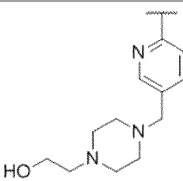
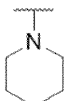


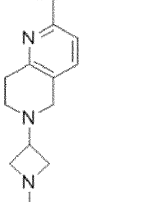
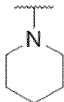


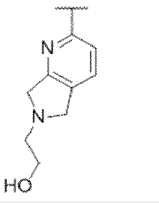
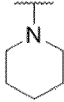
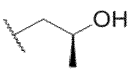

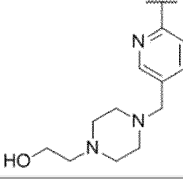
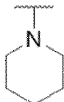
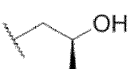

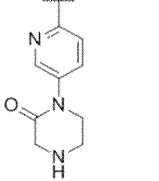
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
190				
191				
192				


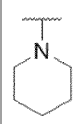
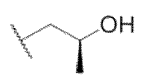

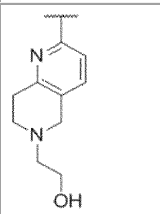
[Tabla 44]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
193				
194				
195				
196				

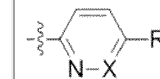
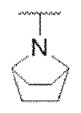
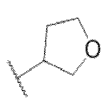

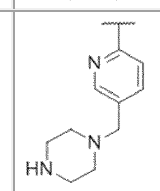
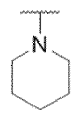
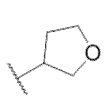

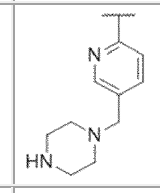
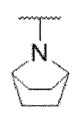
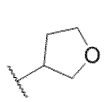

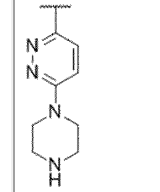
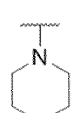
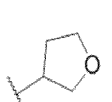

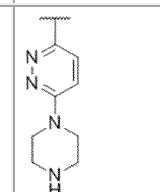
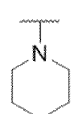
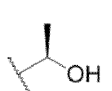

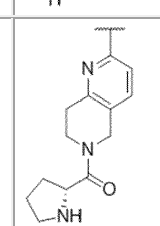
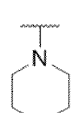
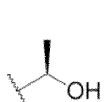

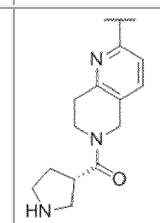
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
197				
198				

[Tabla 45]


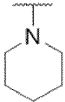


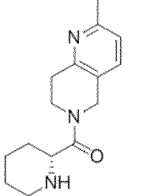
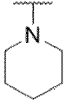


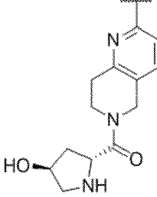
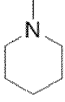


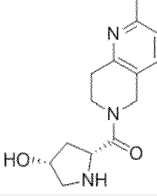
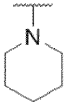


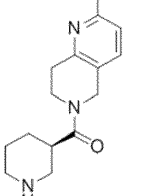
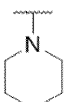


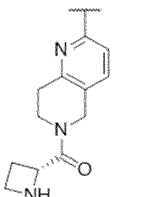
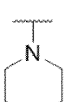


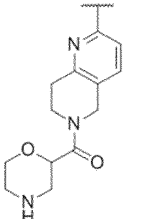
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
199				
200				
201				
202				
203				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
204				


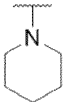


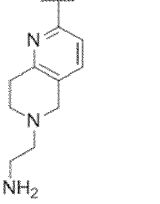
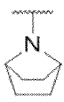


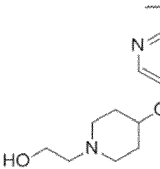
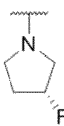


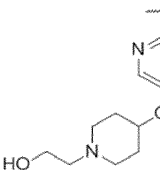



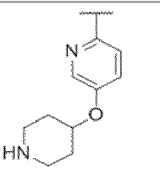
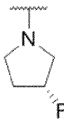


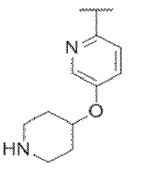
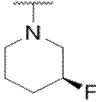


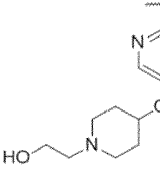
[Tabla 46]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
205				
206				
207				
208				
209				
210				

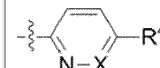
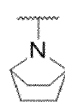


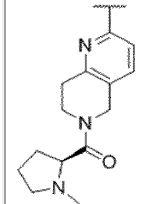
[Tabla 47]

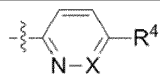

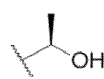

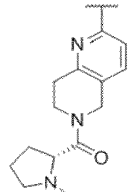
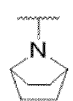
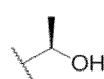

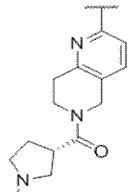
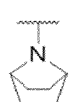
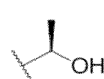

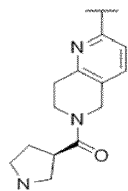
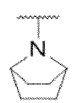
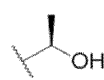

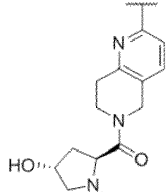
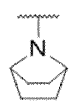
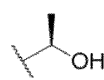

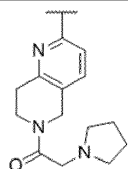
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
211				
212				
213				
214				
215				
216				

[Tabla 48]

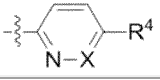

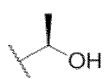

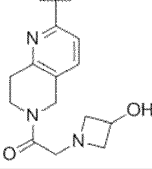

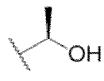

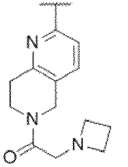
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
217				
218				
219				
220				
221				
222				

[Tabla 49]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
223				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
224				
225				
226				
227				
228				

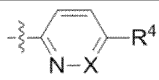
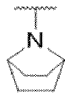


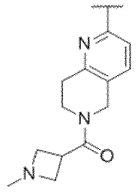



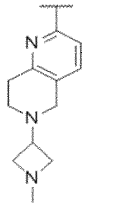
[Tabla 50]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
229				
230				

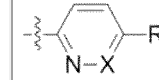
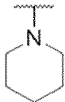


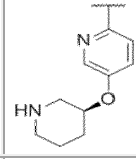
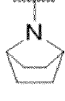


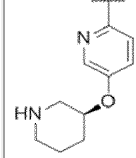
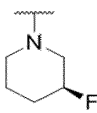


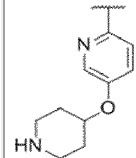
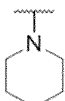
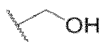

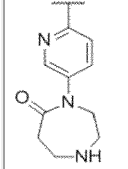



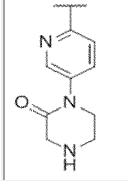



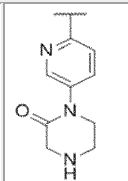
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
231				
232				
233				
234				

[Tabla 51]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
235				
236				
237				
238				


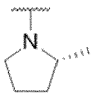
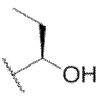
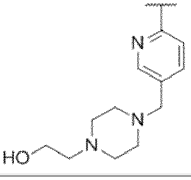
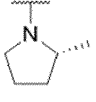
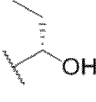
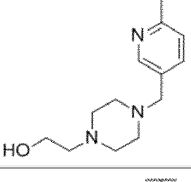
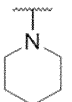
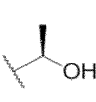
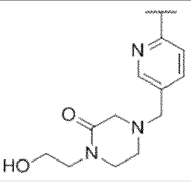
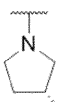
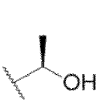
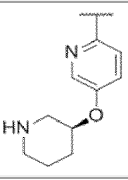
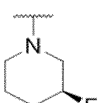
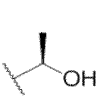
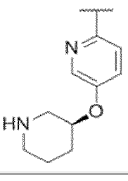
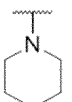
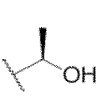
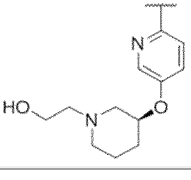
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
239				
240				

[Tabla 52]



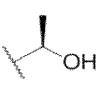
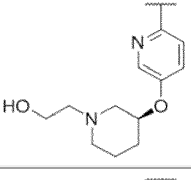
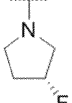
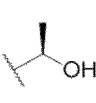
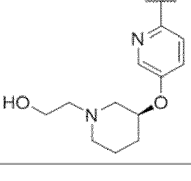
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
241				
242				
243				
244				
245				
246				


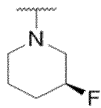
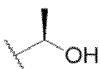

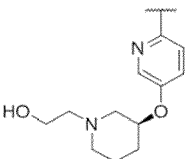

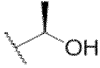

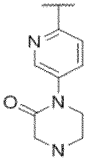
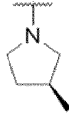
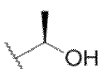

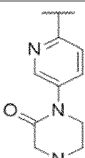

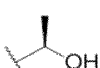

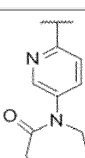


[Tabla 53]

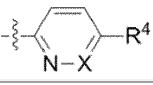
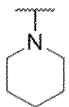


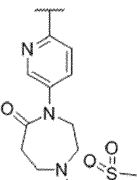
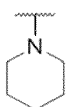


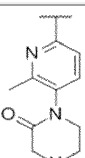



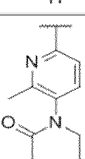



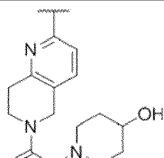
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
247			H	
248			H	
249			H	
250			H	
251			H	
252			H	

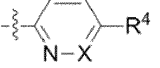


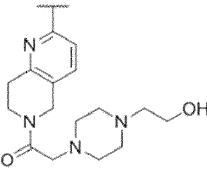


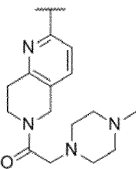
[Tabla 54]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
253			H	
254			H	




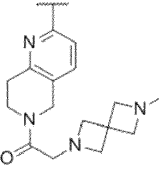


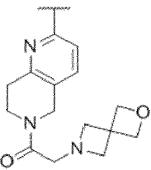


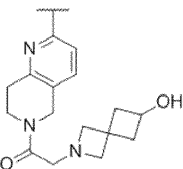


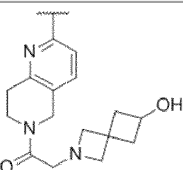


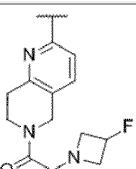


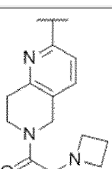
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
255				
256				
257				
258				

[Tabla 55]

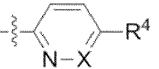


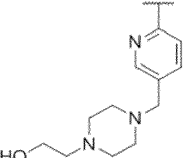
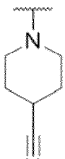

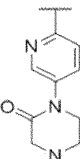
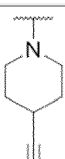

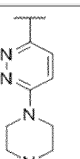
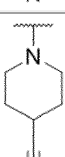

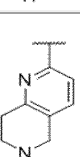
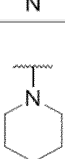

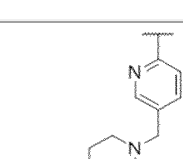
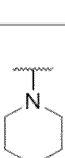

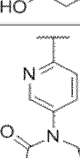
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
259				
260				
261				
262				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
263			H	
264			H	




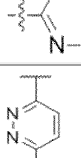
[Tabla 56]

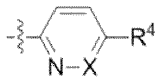



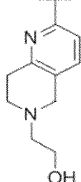



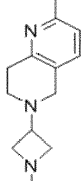
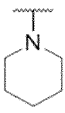


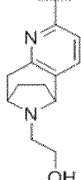
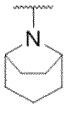


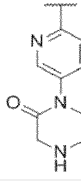
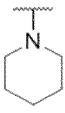


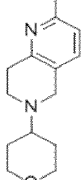
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
265			H	
266			H	
267			H	
268			H	
269			H	
270			H	

[Tabla 57]

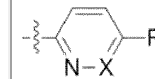
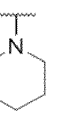


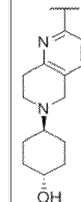
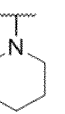


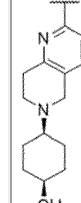
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
271			H	
272			H	
273			H	
274			H	
275			H	
276			H	


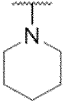

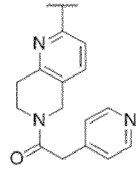
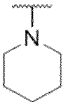

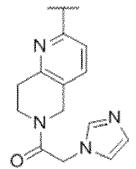
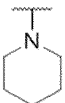

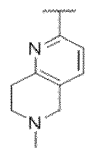
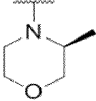

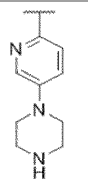
[Tabla 58]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
277			H	


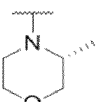

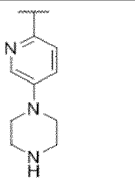
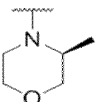

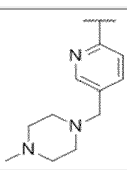
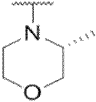

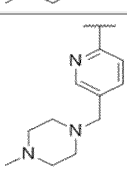
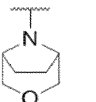

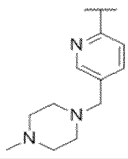
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
278				
279				
280				
281				
282				


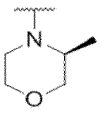

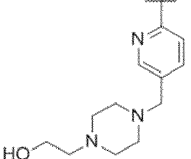
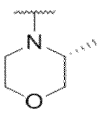

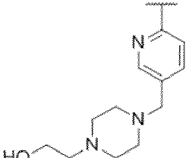
[Tabla 59]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
283				
284				

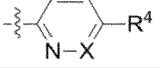
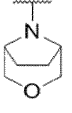

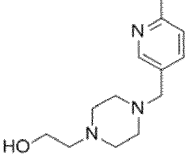
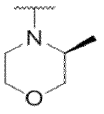

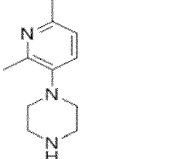
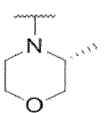

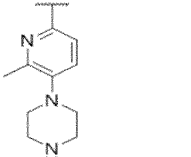
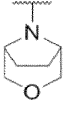

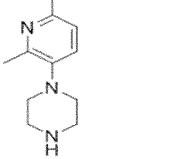
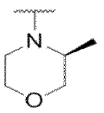

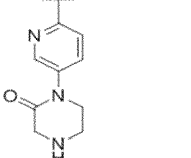
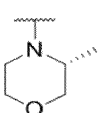

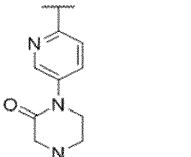
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
285			H	
286			H	
287			H	
288			H	

[Tabla 60]


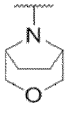


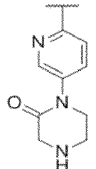
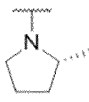


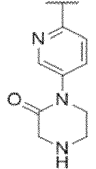
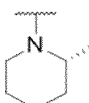


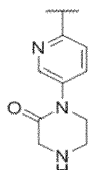
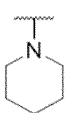


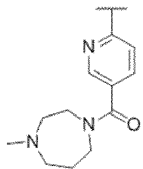
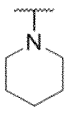


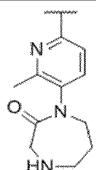
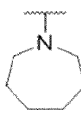


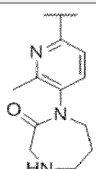
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
289			H	
290			H	
291			H	
292			H	

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
293			H	
294			H	

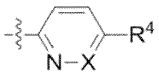
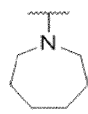
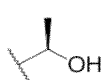

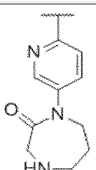
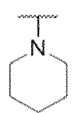
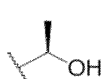

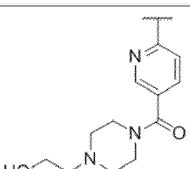
[Tabla 61]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
295			H	
296			H	
297			H	
298			H	
299			H	
300			H	

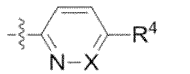
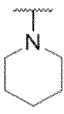


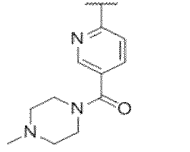
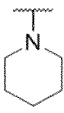


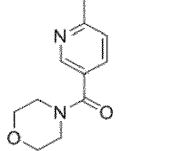
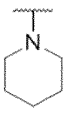


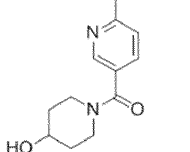
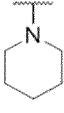


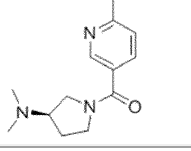
[Tabla 62]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
301				
302				
303				
304				
305				
306				


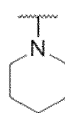


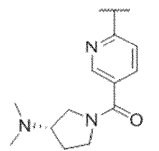
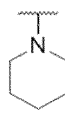


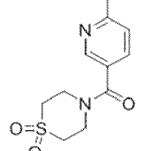
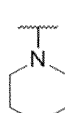


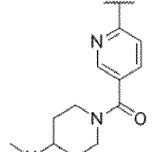
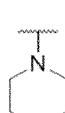


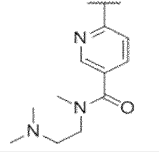
[Tabla 63]


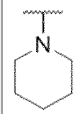
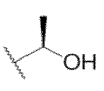
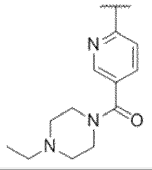
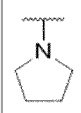
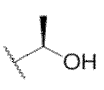
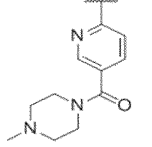
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
307				
308				



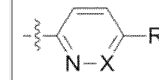
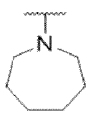
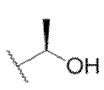
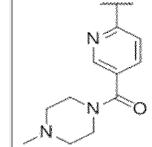
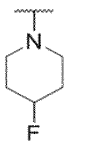
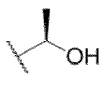
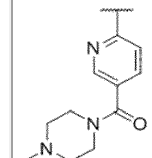
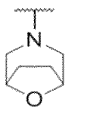
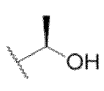
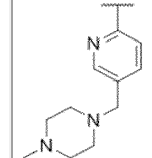
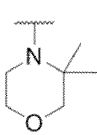
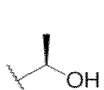
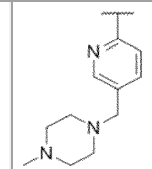
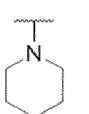

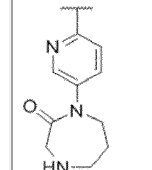
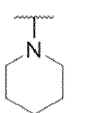
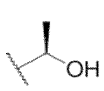
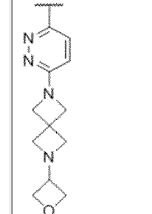
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
309				
310				
311				
312				

[Tabla 64]


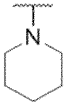

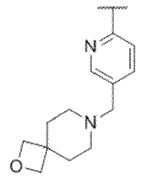
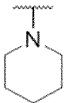

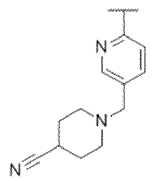
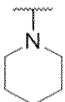

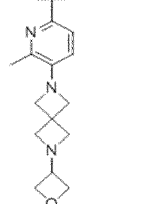
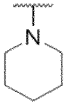

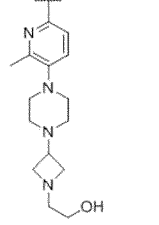
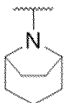

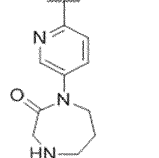
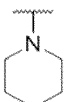

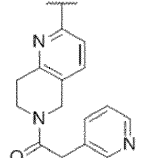
Compuesto N.º	R1	R2	R3	
313				
314				
315				
316				

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
317			H	
318			H	

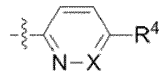
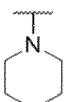

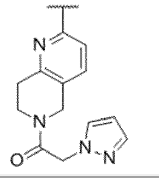
[Tabla 65]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
319			H	
320			H	
321			H	
322			H	
323			H	
324			H	

[Tabla 66]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
325			H	
326			H	
327			H	
328			H	
329			H	
330			H	

[Tabla 67]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
331			H	

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
332			H	
333			H	
334			H	
335			H	
336			H	

[Tabla 68]

Compuesto N.º	R1	R2	R3	
337			H	

[Tabla 69]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
1		437,25	436,23
2	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,64 (1,0H, d, J = 2,9 Hz), 7,32 (1,0H, dd, J = 9,3, 2,9 Hz), 6,98 (1,0H, s), 6,58 (1,0H, d, J = 9,3 Hz), 5,54 (1,0H, s), 4,45 (2,0H, s), 3,08-3,00 (8,0H, m), 2,68-2,64 (4,0 H, m), 2,38 (3,0H, s), 1,80-1,74 (4,0H, m), 1,66-1,59 (2,0H, m).	435,25	434,25
3	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ: 9,29 (1,0H, s), 8,28 (1,0H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1,0H, d, J = 2,9 Hz), 7,78 (1,0H, s), 7,41 (1,0H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 4,69 (2,0H, br s), 3,90-3,40 (2,0H, m), 3,20-3,15 (4,0H, m), 2,67-2,50 (6,0H, m), 2,35 (3,0H, s), 2,03-1,95 (4,0H, m).	449,25	448,23

## ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
4	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,13 (1,0H, s), 8,27 (1,0H, d, J = 9,0 Hz), 8,20 (1,0H, br s), 8,07 (1,0H, d, J = 2,9 Hz), 7,38-7,32 (2,0H, m), 6,57 (1,0H, t, J = 56,0 Hz), 3,99-3,87 (8,0H, br m), 3,29-3,10 (4,0H, m), 2,70-2,60 (4,0H, m), 2,41 (3,0H, s).	457,20	456,22
6		428,37	427,21
7		423,15	422,22
8		443,15	442,20
9		421,31	420,24
10		414,23	413,20
11		441,32	440,22
12		434,15	433,18
13		455,19	454,24
14		428,35	427,21
15		428,32	427,21
16		420,32	419,15
17		404,23	403,18
18		442,0	441,23
19		442,0	441,23
20		434,24	433,17
21		418,27	417,19
22		432,28	431,24
23		435,3	434,22
24		435,33	434,25
25		449,31	448,23
26		433,3	432,24
27		462,41	461,27
28		434,37	433,23
29		448,4	447,25

[Tabla 70]

Compuesto No.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
30		448,37	447,20
31		424,35	423,16
32		437,43	436,23
33		437,40	436,23
34		451,33	450,25
35		491,39	490,21
36		457,39	456,22
37		451,43	450,25
38		437,3	436,23

ES 2 852 123 T3

Compuesto No. <sup>o</sup>	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
39		466,3	465,22
40		480,3	479,24
41		480,3	479,24
42		479,3	478,24
43		463,4	462,29
44		504,30	503,31
45		493,25	492,30
46		507,30	506,31
47		465,3	464,26
48	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,03 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,28-8,18 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,66 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,02 (4H, br s), 3,60 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,48 (2H, s), 2,62-2,44 (10H, m), 2,03-1,95 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz).	479,4	478,28
49	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,17 (2H, d, J = 3,7 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 2,1Hz), 6,94 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,85 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,60 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,51 (2H, s), 2,54 (10 H, t, J = 5,5 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,3Hz), 1,75 (2H, d, J = 5,0 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	493,4	492,30
50		421,3	420,20
51	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,01 (1H, s), 8,34-8,25 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,67 (1H, s), 4,79 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,03 (4H, br s), 3,71 (4H, d, J = 7,8 Hz), 3,25 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,04-1,96 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,4Hz).	435,3	434,22

[Tabla 71]

Compuesto N. <sup>o</sup>	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
52	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,67 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,94 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6Hz), 3,80 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,73 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,25 (2H, t, J = 5,3Hz), 1,81 (4H, br s), 1,75-1,68 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	449,3	448,23
53		449,3	448,27
54		463,4	462,29
55	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,03 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,66 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,02 (4H, br s), 3,48 (2H, s), 2,47 (8 H, br s), 2,28 (3H, s), 2,01-1,97 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz).	449,3	448,27
56	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,48 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5; 2,1Hz), 6,94 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6Hz), 3,84 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,49 (2H, s), 2,46 (8H, br s), 2,27 (3H, s), 1,87-1,80 (4H, m), 1,77-1,70 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	463,4	462,29
57	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,01 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,69 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,47 (4H, br s), 3,60 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,51 (2H, s), 2,59-2,46 (10 H, m), 2,25 (4H, t, J = 7,5 Hz), 1,93-1,85 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,4Hz).	505,4	504,30
58	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,14 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,57 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,2, 2,3Hz), 7,03 (1H, d, J = 0,9 Hz), 4,87 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,99 (4H, t, J = 4,6Hz), 3,93 (4H, t, J = 4,6Hz), 3,61 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,51 (2H, s), 2,60-2,46 (10H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).	495,3	494,28
59	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,01 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,70 (1H, s), 4,78 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,18 (4H, t,	507,4	506,31

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	J = 5,9 Hz), 3,60 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,49 (2H, s), 2,59-2,45 (10 H, m), 1,87 (4H, s), 1,61-1,55 (4H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,4Hz).		

[Tabla 72]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
60	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,70-4,61 (1H, m), 3,84-3,66 (4H, m), 3,57 (2H, s), 2,86-2,73 (4H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 2,16 (6H, s), 1,78-1,60 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).	477,4	476,30
61	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,6Hz), 5,03-4,82 (1H, m), 4,71-4,62 (1H, m), 4,10-3,94 (2H, m), 3,82-3,65 (2H, m), 3,57 (2H, s), 2,86-2,73 (4H, m), 2,62-2,53 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 2,22-1,98 (8H, m), 1,95-1,79 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	495,3	494,29
62	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,93 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,24 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,70-4,61 (1H, m), 3,86-3,66 (6H, m), 3,05-2,97 (2H, m), 2,75-2,67 (2H, m), 1,79-1,60 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).	406,3	405,23
63	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,00 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,27 (1H, s), 5,29 (1H, d, J = 4,6Hz), 5,03-4,82 (1H, m), 4,71-4,62 (1H, m), 4,09-3,93 (2H, m), 3,86-3,66 (4H, m), 3,06-2,97 (2H, m), 2,75-2,66 (2H, m), 2,16-1,98 (2H, m), 1,95-1,79 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	424,2	423,22
64	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,36 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,34 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,08-3,90 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,40 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,79 (1H, s), 2,23-2,08 (4H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	485,48	484,21
65	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,14 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,69-4,62 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 3,2Hz), 3,80-3,68 (4H, m), 3,47-3,40 (3H, m), 2,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 2,02 (2H, t, J = 9,8 Hz), 1,74-1,63 (8 H, m), 1,41-1,32 (5 H, m).	464,25	463,27
66	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,93 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,62-4,52 (2H, m), 3,89 (4H, br s), 3,47-3,37 (3H, m), 2,66 (2H, br s), 2,03 (2H, br s), 1,93-1,86 (4H, m), 1,73-1,67 (2H, m), 1,42-1,33 (5H, m).	450,2	449,25

[Tabla 73]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
67	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,25 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,23-8,15 (2H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,71-4,64 (1H, m), 4,57 (1H, brs), 3,86-3,74 (8H, m), 3,48-3,41 (3H, m), 2,68 (2H, br s), 2,06 (1H, br s), 1,73-1,67 (2H, m), 1,44-1,34 (5H, m).	466,2	465,25
68	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,13 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,26 (1H, s), 5,28 (1H, br s), 4,69-4,62 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 3,82-3,70 (4H, m), 3,42 (2H, s), 3,22 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,90 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,80 (2H, d, J = 11,4Hz), 1,88 (2H, t, J = 10,5 Hz), 1,75-1,55 (9H, m), 1,41-1,30 (5H, m), 1,16-1,06 (2H, m).	478,25	477,29
69	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,93 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,2Hz), 6,99 (1H, s), 5,16 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,63-4,56 (1H, m), 4,42 (1H, br s), 3,89 (4H, br s), 3,47 (2H, br s), 3,22 (2H, br s), 2,85 (2H, br s), 1,95-1,87 (6H, m), 1,63 (2H, d, J = 8,0 Hz), 1,40-1,31 (4H, m), 1,17-1,08 (2H, m).	464,25	463,27

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
70	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,35 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,30-8,21 (2H, m), 7,81 (1H, brs), 7,32 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,71-4,64 (1H, m), 4,50 (1H, br s), 3,87-3,75 (14H, m), 3,24 (2H, br s), 1,69 (2H, br s), 1,46-1,08 (6H, m).	480,2	479,26
71	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,15 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, s), 4,75-4,63 (2H, m), 4,45-4,33 (3H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,26-3,18 (5H, m), 2,80 (2H, d, J = 11,0 Hz), 2,70 (1H, s), 1,94-1,85 (4H, m), 1,65-1,57 (4H, m), 1,46-1,28 (5 H, m), 1,15-1,04 (2H, m).	495,25	493,28
72	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,31 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,27 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,69-4,64 (1H, m), 3,83-3,69 (6H, m), 3,19 (2H, br s), 2,80 (2H, br s), 2,33 (3H, s), 1,76-1,64 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz).	463,25	462,25
73	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,09 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,00 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 3,90 (4H, br s), 3,69 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,16 (2H, s), 2,77 (2H, br s), 2,31 (3H, s), 1,94-1,88 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).	449,2	448,23

[Tabla 74]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
74	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,38 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,32 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,71-4,64 (1H, m), 3,86-3,71 (10 H, m), 3,19 (2H, s), 2,80 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	465,2	464,23
75	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,90 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4Hz.), 6,99 (1H, s), 5,23 (1H, d, J = 4,4Hz), 4,62-4,64 (1H, m), 4,41 (1H, br s), 4,28-4,30 (2H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,34 (1H, s), 2,40 (10H, br s), 1,83-1,87 (4H, m), 1,60 (6H, s), 1,31-1,41 (3H, d, J = 6,4Hz).	507,35	506,31
76	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,19 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,21 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J1 = 2Hz, J = 8,4Hz), 7,28 (1H, s), 5,28 (1H, br s), 4,56-4,69 (3H, m), 3,45-3,48 (5H, m), 3,03-3,08 (2H, br m), 2,35-2,38 (10H, m), 1,95-1,98 (2H, br m), 1,74-1,84 (2H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	537,35	536,29
77	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,21 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,21-8,25 (2H, m), 7,69-7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,66-4,70 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 3,79-3,84 (14H, m), 3,46-3,49 (4H, m), 2,54 (6H, s), 2,35-2,37 (8 H, m), 2,29 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	508,35	507,31
78	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,21 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,21 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,2Hz.), 7,03 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,87-5,03 (1H, br d), 4,66-4,69 (1H, m), 3,37 (1H, br s), 4,03 (2H, br m), 3,74-3,71 (2H, br m), 3,44-3,49 (4H, s), 2,35-2,38 (10H, m), 2,06-2,09 (2H, br m), 1,89-1,90 (2H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	511,35	510,29
79	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,26 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,19-8,22 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,4Hz.), 7,34 (1H, s), 5,34 (1H, d, J = 4,4Hz), 4,67-4,70 (1H, m), 4,46-4,50 (1H, br s), 3,98-3,99 (4H, br m), 3,46 (4H, s), 2,33-2,41 (10H, br m), 2,12-2,19 (4H, br m), 1,41 (3H, d, J = 6,4Hz).	529,3	528,28
80	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,05 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,1Hz), 4,72-4,62 (1H, m), 4,06-3,90 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,02 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,22-2,05 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	442,3	441,21



ES 2 852 123 T3

[Tabla 75]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
81	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,08 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,72-4,63 (1H, m), 4,49 (1H, t, J = 5,3Hz), 4,06-3,90 (4H, m), 3,63-3,55 (4H, m), 2,86-2,74 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 6,2Hz), 2,22-2,05 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	486,48	485,24
82	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,08 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,31 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,1Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,06-3,89 (4H, m), 3,57 (2H, s), 2,86-2,73 (4H, m), 2,62-2,54 (2H, m), 2,47-2,39 (2H, m), 2,24-2,05 (10H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	513,4	512,28
83	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,95 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,70 (1H, dd, J1 = 2Hz, J2 = 2,4Hz), 7,03 (1H, s), 5,21 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,84-4,83 (1H, br m), 4,61-4,64 (1H, m), 4,34-4,36 (1H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 3,88-3,91 (1H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,43-3,45 (2H, m), 2,34-2,50 (10H, br m), 2,08-2,11 (1H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 1,63-1,67 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 4,0 Hz).	493,35	492,30
84	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,22 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,21-8,26 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,77-4,87 (2H, m), 4,67-4,70 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 3,33-3,49 (4H, m), 2,90-2,98 (2H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,34-2,37 (10H, m), 1,92-1,95 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 8,0 Hz)	561,30	560,28
85	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,27 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 2Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,76-7,79 (1H, m), 7,38 (1H, s), 5,35 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,69-4,73 (1H, m), 4,42 (4H, br s), 4,34-4,37 (1H, m), 3,45-3,49 (4H, m), 3,28-2,29 (4H, br m), 2,34-2,38 (10H, br m), 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz).	543,30	542,24
86	1H-NMR (CDCl3) δ: 8,97 (1H, s), 8,02-7,95 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,62 (1H, s), 4,77 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,01 (4H, br s), 3,46 (1H, s), 3,03 (4H, t, J = 4,6Hz), 2,85 (4H, t, J = 4,6Hz), 2,47 (3H, s), 1,98 (4H, t, J = 6,6Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,4Hz).	435,3	434,25
87	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,03 (1H, s), 8,30-8,24 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, s), 5,26 (2H, s), 4,81 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,81 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,01 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,85 (4H, t, J = 4,6Hz), 2,45 (3H, s), 1,83-1,77 (4H, m), 1,75-1,69 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz).	449,3	448,27

[Tabla 76]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
88	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,05 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,14 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,90 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,85 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,95 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,72 (4H, br s), 2,65 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,48 (3H, s), 1,88-1,80 (4H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 5,9 Hz).	493,3	492,30
89	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,09 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,59 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,88-3,82 (6H, m), 3,17-3,11 (4H, m), 2,89-2,84 (2H, m), 1,88-1,81 (4H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	463,3	462,25
90	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,75 (1H, s), 9,96 (1H, s), 9,16 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,12 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 7,1, 2,0 Hz), 8,32 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 39,2Hz), 6,24-6,18 (1H, m), 5,72-5,63 (2H, m), 5,53-5,44 (2H, m), 5,40 (2H, t, J = 4,0 Hz), 5,22 (2H, s), 4,92 (2H, s), 4,20-4,10 (2H, m), 3,99 (2H, br s), 3,59 (3H, d, J = 5,1Hz).	467,3	466,22
91	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,06 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 10,1Hz), 8,32 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 9,6Hz), 6,92 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,83 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,57 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,04 (4H, t, J = 5,3Hz), 1,84-1,70 (6H, m), 1,52 (4H, d, J = 6,9 Hz).	436,3	435,25
92	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,06 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,36 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,2, 2,3Hz), 6,86 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,9 Hz).	449,4	448,27

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	= 5,3Hz), 3,85-3,75 (4H, m), 3,50 (2H, s), 2,98 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,94-2,86 (4H, m), 2,53-2,36 (4H, br m), 1,93-1,83 (4H, m), 1,80-1,71 (2H, m).		
93	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,09 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,57 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,87 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,84-3,71 (8H, m), 3,27 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,3Hz), 1,92-1,82 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m).	449,3	448,23
94	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 10,1Hz), 8,35 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 9,6Hz), 6,86 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,80-3,72 (4H, m), 3,61-3,55 (4H, m), 3,08-3,02 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 5,3Hz), 1,88-1,78 (4H, m), 1,78-1,68 (2H, m).	436,3	435,25

[Tabla 77]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
95	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,93 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, s), 4,60 (1H, t, J = 5,3Hz), 3,84-3,69 (8H, m), 3,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,77-1,60 (6H, m).	406,3	405,23
96	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,15 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,22 (1H, s), 5,36 (1H, s), 4,50 (2H, d, J = 3,7 Hz), 4,35 (1H, s), 3,73 (4H, s), 3,47-3,41 (4H, m), 2,44-2,32 (10 H, m), 1,75-1,63 (6H, m).	479,3	478,28
97	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,35 (1H, br s), 9,32 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,31 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, s), 5,36 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,76-3,63 (6H, m), 3,50 (2H, s), 3,12 (2H, s), 1,75-1,61 (6H, m).	435,2	434,22
98	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,98 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 12Hz), 7,70 (1H, re, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, s), 5,17 (1H, re, J = 8,0 Hz), 4,89-4,90 (1H, br m), 4,59-4,61 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 4,15-4,18 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 3,34-3,49 (4H, m), 2,34-2,49 (10H, m), 2,97-1,10 (2H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 8,0 Hz).	493,30	492,30
99	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,94 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,4Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 4,17-4,21 (1H, br m), 3,92-3,98 (1H, br m), 3,77-3,87 (1H, br m), 3,43-3,49 (5H, m), 2,34-2,37 (11H, br m), 2,05 (1H, br m), 1,45-1,58 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz).	493,40	492,30
100	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,95 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2,4Hz, J <sub>2</sub> = 2,0 Hz), 6,99 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,58-4,61 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 3,91-3,99 (1H, m), 3,79-3,87 (1H, m), 3,43-3,45 (5H, m), 2,27-2,37 (11H, br m), 2,01-2,10 (1H, br m), 1,47-1,52 (1H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4Hz).	493,35	492,30

[Tabla 78]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
101	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,80 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,73 (2H, dd, J <sub>1</sub> = 2,0 Hz, J <sub>2</sub> = 2,0 Hz), 6,98 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,98-4,99 (1H, m), 4,88-4,89 (1H, m), 4,59-4,61 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 3,50-3,43 (4H, m), 2,34-2,38 (10H, br m), 2,01-2,05 (2H, m), 1,73-1,74 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,24-1,25 (6H, m).	507,35	506,31
102	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,97 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2,0 Hz, J <sub>2</sub> = 2,0 Hz), 6,99 (1H, s), 5,19 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,59-4,62 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 3,90-3,94 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,43-3,48 (4H, m), 2,34-2,37 (10H, br m), 1,69-1,73 (2H, m), 1,38-1,39 (3H, m), 1,08-1,09 (6H, s).	507,35	506,31

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
103	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,19 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,72 (1H, dd, J1 = 1,6Hz, J2 = 1,6Hz), 7,24 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,20 (2H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 4,35-4,37 (1H, br s), 3,45-3,48 (4H, br m), 2,31-2,39 (8H, br s), 1,78-1,80 (4H, br m), 1,49 (4H, d, J = 6,4Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,23 (2H, s).	505,35	504,30
104	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,01 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,71 (1H, re, J = 12Hz), 7,04 (1H, s), 5,20 (1H, re, J = 3,0 Hz), 4,62-4,58 (1H, m), 4,42-4,49 (2H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 3,44-3,50 (4H, m), 2,34-2,38 (10H, br m), 1,64-1,67 (2H, br m), 1,38 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,69-0,71 (1H, m), 0,18-0,22 (1H, m).	491,30	490,28
105	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,08 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J1 = 2,4Hz, J2 = 2,4Hz), 7,10 (1H, s), 5,42 (2H, d, J = 24Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 4,34-4,37 (1H, m), 3,41-3,44 (4H, m), 2,36-2,37 (10H, br m), 1,96-1,98 (2H, m), 1,84-1,85 (3H, m), 1,78-1,80 (2H, m), 1,41-1,51 (3H, m), 1,39-1,40 (3H, m).	519,40	518,31
106	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,17 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,72 (1H, dd, J1 = 2,1Hz, J2 = 2,1Hz), 7,27 (1H, s), 5,29 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,76 (1H, d, 3,0 Hz), 4,63-4,71 (1H, m), 4,34-4,45 (3H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 3,45-3,49 (4H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 2,27-2,38 (10H, br m), 1,91-1,95 (2H, br m), 1,64-1,67 (2H, br m), 1,39 (3H, d, J = 3,0 Hz).	509,35	508,29

[Tabla 79]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
107	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,27 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 10,1Hz), 7,37 (1H, d, J = 10,1Hz), 7,18 (1H, s), 5,33 (1H, br s), 4,48 (2H, d, J = 3,7 Hz), 3,70 (4H, br s), 3,43 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,82 (4H, t, J = 5,0 Hz), 1,64 (6H, br s).	422,2	421,23
108	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,13 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,22 (1H, s), 5,35 (1H, br s), 4,50 (2H, d, J = 4,6Hz), 3,74 (4H, br s), 3,41 (2H, s), 2,66 (4H, t, J = 4,6Hz), 2,28 (4H, br s), 1,75-1,63 (6H, m).	435,25	434,25
109	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, s), 4,60 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,49 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,81-3,70 (6H, m), 3,62-3,54 (4H, m), 2,86-2,74 (6H, m), 2,57 (2H, t, J = 6,2Hz), 1,77-1,60 (6H, m).	450,3	449,25
110		477,3	476,30
111	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,96 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, re, J = 0,9 Hz), 5,25 (1H, re, J = 4,6Hz), 4,71-4,60 (1H, m), 4,48 (1H, t, J = 5,3Hz), 3,84-3,66 (4H, m), 3,64-3,54 (4H, m), 2,86-2,74 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 6,2Hz), 1,79-1,59 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).	450,3	449,25
112		468,3	467,24
113	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 6,98 (1H, s), 5,16 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,56-4,59 (1H, m), 4,33-4,37 (1H, m), 3,96-3,99 (2H, m), 3,66-3,67 (2H, m), 3,43-3,50 (5H, m), 2,27-2,38 (12H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,96 (6H, d, J = 6,0 Hz)	507,40	506,31
114	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,08 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,42 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 9,6Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,98 (1H, br s), 3,82 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,61 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,4Hz), 3,05 (3H, s), 2,95 (2H, t, J = 6,4Hz), 2,68 (4H, t, J = 4,8 Hz), 1,83-1,71 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	542,3	541,26
115	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,12 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,00 (1H, s), 5,05-4,80 (2H, m), 4,12-4,03 (2H, m), 3,96-3,90 (2H, m), 3,51 (2H, s), 2,55 (8 H, s), 2,34 (3H, s), 2,23-2,03 (4H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	481,3	480,28

## ES 2 852 123 T3

[Tabla 80]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
116	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,03 (1H, d, J = 4,1Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,09 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,76 (1H, s), 5,39 (1H, d, J = 53,1Hz), 4,81 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,46-4,12 (5 H, m), 3,50 (2H, s), 2,62-2,38 (10 H, m), 2,34 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	467,3	466,26
117		467,3	466,26
118	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,18-9,05 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,08-7,01 (2H, m), 4,34 (1H, q, J = 6,3Hz), 3,75 (4H, br s), 3,58 (4H, br s), 3,37 (3H, s), 3,06 (4H, br s), 1,79-1,65 (6H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,4Hz).	450,3	449,27
119		463,3	462,29
120	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,01 (1H, s), 8,31-8,26 (2H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,67 (1H, s), 4,79 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,40 (1H, br s), 4,03 (4H, br s), 3,88-3,84 (2H, m), 2,90-2,86 (2H, m), 2,76-2,70 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,03-1,98 (4H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,4Hz).	463,3	462,25
121	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,15 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,94 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,07 (1H, br s), 3,90-3,82 (6H, m), 2,91-2,87 (2H, m), 2,75 (4H, t, J = 8,9 Hz), 2,42 (3H, s), 1,87-1,80 (4H, m), 1,76-1,71 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	477,3	476,26
122		477,3	476,30
123	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,51 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 10,1Hz), 6,93 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,02 (1H, s), 3,82 (4H, t, J = 5,3Hz), 3,63 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,58 (4H, t, J = 5,3Hz), 2,36 (3H, s), 1,85-1,77 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	450,3	449,27
124	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,15 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,00 (1H, s), 4,99-4,80 (2H, m), 4,10-4,01 (2H, m), 3,90-3,77 (3H, m), 3,63 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,57 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,36 (3H, s), 2,19-1,95 (4H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	468,3	467,26
125	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,18 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 10,1Hz), 7,12 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 10,1Hz), 4,97-4,80 (1H, m), 4,35 (1H, q, J = 6,6Hz), 4,13-4,02 (2H, m), 3,83-3,74 (2H, m), 3,63 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,38 (3H, s), 2,57 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,35 (3H, s), 2,18-1,97 (4H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,4Hz).	482,3	481,27

[Tabla 81]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
126	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,17 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,12 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 9,6Hz), 4,96-4,80 (1H, m), 4,35 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,12-4,02 (2H, m), 3,84-3,75 (2H, m), 3,57 (4H, br s), 3,38 (3H, s), 3,04 (4H, br s), 2,06 (4H, d, J = 48,5 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz).	468,3	467,26
127	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,14 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,94 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,3Hz), 3,86 (7 H, td, J = 9,7, 5,0 Hz), 3,76 (2H, s), 3,18 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,96-1,91 (2H, m), 1,83-1,73 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	463,3	462,25
128		499,3	498,27
129	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,15 (1H, s), 8,46-8,43 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,32 (1H, s), 6,56 (1H, t, J = 56,0 Hz), 4,58-4,51 (2H, m), 4,04-3,97 (1H, m), 3,61 (2H, q, J = 5,2Hz), 3,51 (2H, s), 3,46-3,38 (2H, m), 2,57-2,50 (10 H, m), 2,15-2,08 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m).	515,3	514,26
130	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,96 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,24 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,71-4,61 (1H, m), 4,51-4,40 (1H, m), 3,84-3,66 (4H, m), 3,57-3,43 (4H, m), 2,86-2,78 (2H, m), 2,77-2,69 (2H, m), 2,56-	464,55	463,27

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	2,48 (2H, m), 1,79-1,59 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).		
131	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,00 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,1, 3,2Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,73-4,52 (2H, m), 4,49-4,38 (2H, m), 3,83-3,67 (4H, m), 3,54-3,46 (2H, m), 3,22-3,11 (1H, m), 2,82-2,73 (1H, m), 2,54-2,41 (2H, m), 2,34 -2,17 (2H, m), 2,13-2,03 (1H, m), 1,77-1,48 (7 H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).	512,53	511,27
132	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,00 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,10 (1H, d, J = 3,2Hz),	512,57	511,27
	7,55 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,93-4,75 (1H, m), 4,70-4,52 (2H, m), 4,41 (1H, t, J = 5,3Hz), 3,84-3,66 (4H, m), 3,50 (2H, q, J = 5,8 Hz), 3,02-2,88 (1H, m), 2,76-2,40 (4H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 1,97-1,60 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).		
133		471,3	470,24

[Tabla 82]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
134	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10 (1H, s), 8,5 <sub>1-8</sub> ,45 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 4,3Hz), 6,97 (1H, s), 4,85 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,53-4,47 (2H, m), 4,04-3,97 (1H, m), 3,50-3,39 (4H, m), 2,49 (8H, br s), 2,29 (3H, s), 2,15-1,82 (4H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	479,3	478,28
135	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,99 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (1H, s), 5,33 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,69-4,44 (3H, m), 3,80-3,58 (8H, m), 2,86 (4H, br s), 2,70-2,63 (2H, m), 1,75-1,62 (6H, m).	436,25	435,24
136	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,91 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,96 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2,1Hz, J <sub>2</sub> = 8,4Hz), 7,00 (1H, s), 5,16 (1H, d, 4,5 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 3,86-3,88 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,49 (8H, m), 2,23 (3H, s), 2,11-1,94 (2H, m), 1,80 -1,86 (1H, m), 1,62-1,67 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).	463,30	462,29
137	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,98 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,88-4,93 (1H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 4,15-4,18 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,42 (6H, br s), 2,23 (3H, s), 1,81-2,11 (3H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz)	463,30	462,29
138	1H-NMR (300 MHz DMSO-d6) δ: 9,93 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,99 (1H, s), 5,16 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 3,83-3,96 (2H, m), 3,43-3,52 (4H, m), 2,32-2,36 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 2,04-2,06 (1H, m), 1,45-1,55 (1H, m), 1,40 (3H, d, J = 9,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 9,0 Hz).	463,30	462,29
139	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, s), 4,61 (1H, br s), 4,15-4,22 (1H, m), 3,97 (1H, s), 3,83 (1H, br s), 3,44 (4H, s), 2,36 (9 H, br s) 2,21 (3H, s), 2,06-2,16 (1H,	463,35	462,29
	m), 1,48-1,58 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 9,0 Hz).		

[Tabla 83]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
140	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,78 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2Hz), 7,64-7,74 (2H, m), 6,98 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,98-5,00 (1H, br m), 4,88-4,91 (1H, br m), 3,43 (2H, s), 2,36 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 2,03-2,06 (2H, br m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,25-1,21 (6H, m).	477,35	476,30

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
141	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,98 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 4,00-4,04 (2H, br m), 3,64-3,67 (2H, m m), 3,44 (2H, s), 2,27-2,37 (10 H, br m), 2,13 (3H, s) 0,96 (6H, d, J = 6,0 Hz).	477,35	476,30
142	1H-NMR (300 MHz DMSO-d6) δ: 9,95 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,65-7,68 (1H, s) m), 6,99 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,39-3,48 (2H, m), 2,27-2,37 (6H, br m), 2,16 (3H, s), 1,69-1,74 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,10 (6H, s).	477,35	476,30
143	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,17 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (1H, s), 7,68-7,72 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,20 (2H, s), 4,63-4,68 (1H, m), 3,45 (2H, s), 2,27-2,43 (8 H, br m), 2,15 (3H, s), 1,77 (4H, s), 1,48 (4H, d, J = 9,0 Hz), 1,40 (3H, d, J = 9,0 Hz).	475,35	474,29
144	1H-NMR (300 MHz DMSO-d6) δ: 10,20 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,22-8,26 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,77-4,87 (2H, m), 4,67-4,70 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,89-2,97 (2H, m), 2,55 -2,60 (1H, m), 2,32-2,37 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,94 (2H, d, J = 12Hz), 1,68-1,76 (2H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6,0 Hz).	531,30	530,27
145	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,20 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,19 (2H, d, J = 12Hz), 7,74 (1H, d, J = 9 Hz), 7,32 (1H, s), 5,29 (1H, d, J = 6Hz), 4,69 (1H, s), 3,77-3,84 (8 H, m), 3,45 (2H, s), 2,33-2,38 (8 H, br m), 2,15 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6Hz)	465,30	464,26
146	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,15 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (1H, s), 5,21 (1H, re, J = 3Hz), 4,44-4,50 (1H, m), 3,69-3,83 (4H, m), 3,53 (2H, s), 2,73-2,90 (11H, br m), 1,56-1,92 (8H, br m), 0,85-0,90 (3H, m)	477,35	476,30

[Tabla 84]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
147	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,09 (1H, d, J = 12,6Hz), 9,32 (1H, s), 8,22-8,35 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,74 (3H, m), 3,76-3,85 (6H, br m), 3,05 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,09 (2H, br s), 2,68-2,78 (3H, br m), 1,55-1,80 (10H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz).	517,40	516,30
148	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,08 (1H, d, J = 10,2Hz), 9,32 (1H, s), 8,26-8,33 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,73 (3H, m), 4,44 (1H, br m), 3,76-3,83 (6H, br m), 3,52 (2H, br s), 2,90 (3H, br s), 2,72-2,78 (2H, br m), 2,40 (2H, br s), 2,13 (2H, br s), 1,55-1,80 (10H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz).	561,35	560,32
149	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,08 (1H, d, J = 8,4Hz), 9,32 (1H, s), 8,26-8,33 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,73 (3H, m), 3,72-3,78 (6H, br m), 2,66-2,90 (5H, br m), 2,17 (3H, s), 1,95 (2H, br s), 1,55-1,78 (10H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz).	531,40	530,31
150		499,3	498,27
151	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,52 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,6Hz), 3,89-3,85 (6H, m), 3,67 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,88 (6H, dd, J = 14,2, 8,2Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,86-1,81 (4H, m), 1,76-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	507,3	506,28
152	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,16 (2H, br s), 8,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,04 (1H, d, J = 13,3Hz), 3,88-3,83 (4H, m), 3,16 (1H, d, J = 13,3Hz), 2,72-2,61 (3H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 2,24-2,18 (4H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 2,01-1,94 (1H, m), 1,88-1,80 (4H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,4Hz).	477,3	476,30
153			449,25
154			405,19
155		449,3	448,27

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
156		490,3	489,29

[Tabla 85]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
157	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,99 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,67-7,71 (1H, m), 7,04 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,582-4,62 (1H, m), 3,70 (2H, d, J = 12Hz), 3,45 (2H, s), 2,22-2,45 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,64-1,66 (2H, br m), 1,38 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,68-0,73 (1H, m), 0,20-0,22 (1H, m).	461,30	460,27
158	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,93 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 7,03 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 4,09-4,19 (4H, m), 3,43 (2H, s), 2,36 (8H, br s), 2,15 (3H, s), 1,74 (4H, br s), 1,47 (4H, br s), 1,38 (3H, d, J = 6,36Hz).	477,40	476,30
159	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,12 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,21 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 4,36 (1H, br s), 3,70-3,82 (4H, m), 3,45-3,56 (4H, m), 2,31-2,39 (10H, br m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,63-1,72 (7H, m), 0,841-0,91 (3H, m).	507,40	506,31
160	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,12 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,19 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 4,38 (1H, br s), 3,70-3,82 (4H, m), 3,46-3,56 (4H, m), 2,40 (10H, br s), 1,84-1,92 (1H, m), 1,58-1,72 (7H, m), 0,85-0,90 (3H, m).	507,40	506,31
161	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,01 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,61-4,69 (3H, m), 4,526-4,56 (2H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,84-2,88 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 1,67-1,73 (6H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz).	462,30	461,25
162	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,99 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, s), 5,26 (1H, br s), 4,65 (1H, q, J = 6,3Hz), 3,83-3,66 (4H, m), 3,64-3,50 (6H, m), 2,85-2,74 (4H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 2,54-2,35 (6H, m), 1,77-1,60 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,4Hz).	519,4	518,31
163	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,12 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,1Hz), 4,70-4,60 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,84-3,68 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,99 (2H, d, J = 11,9 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,50-2,39 (2H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,77-1,60 (6H, m), 1,56-1,42 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz).	553,3	552,26

[Tabla 86]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
164	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 3,2Hz), 7,48 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,23 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,69-4,60 (1H, m), 4,45-4,36 (1H, m), 3,83-3,66 (4H, m), 2,99-2,88 (2H, m), 2,60-2,50 (2H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 1,76-1,60 (6H, m), 1,50-1,35 (5H, metro).	450,3	449,25
165	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 9,1, 3,2Hz), 7,23 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,69-4,60 (1H, m), 4,43-4,34 (2H, m), 3,83-3,66 (4H, m), 3,52-3,45 (2H, m), 2,78-2,66 (2H, m), 2,39 (2H, t, J = 6,2Hz), 2,30-2,19 (2H, m), 1,97-1,87 (2H, m), 1,77-1,55 (8 H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz).	494,3	493,28
166	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,00 (1H, s), 4,57 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,84-3,64 (7H, m), 3,54-3,45 (1H,	420,3	419,24

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	m), 3,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,93-2,82 (1H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,77-1,59 (6H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,9 Hz).		
167	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,13 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,02 (1H, s), 4,57 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,3Hz), 3,84-3,65 (5H, m), 3,55-3,39 (5H, m), 2,94-2,82 (1H, m), 2,35-2,34 (10H, m), 1,79-1,61 (6H, m), 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz).	507,4	506,31
168	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , J = 6,9 Hz.), 8,53 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,33 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,2, 2,3Hz), 6,84 (1H, s), 4,27-4,16 (1H, m), 3,88-3,73 (4H, m), 3,65 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,53 (2H, s), 2,92-2,74 (2H, m), 2,74-2,38 (10H, m), 1,96-1,64 (6H, m), 1,30 (3H, d, J = 5,9 Hz).	507,4	506,31
169		463,3	462,25
170	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (1H, s), 4,68 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,50 (1H, br s), 4,13-4,00 (1H, m), 3,81-3,68 (4H, m), 3,64-3,54 (4H, m), 2,87-2,72 (5H, m), 2,70-2,54 (3H, m), 1,80-1,59 (6H, m), 1,09 (3H, d, J = 5,9 Hz).	464,3	463,27
171		464,3	463,27

[Tabla 87]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
172	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,96 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,74 (1H, re, J = 8,4Hz), 7,05 (1H, s), 5,20 (1H, re, J = 4,5 Hz), 4,59 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,38 (4H, br m), 3,43 (1H, s), 2,38-2,27 (9 H, br m), 2,15 (1H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz).	435,30	434,25
173	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,87 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 10,2Hz), 7,68 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 8,7 Hz, J <sub>2</sub> = 2,1Hz), 7,0 (1H, s), 5,20 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,62-4,65 (1H, br m), 4,29 (2H, t, J = 6,3Hz), 3,46 (2H, br s), 2,50 (5H, br m), 2,270 (4H, br s), 1,81-1,90 (4H, br m), 1,61 (6H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,3Hz).	477,35	476,30
174	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,08 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, s), 5,42 (2H, d, J = 16,5 Hz), 5,21 (1H, s), 4,625 (1H, br s), 3,43 (2H, s), 2,36-2,74 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,63-1,97 (7H, br m), 1,24-1,48 (6H, br m).	489,40	488,30
175	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,98 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,2Hz), 4,65-4,68 (1H, br m), 3,76-3,82 (5H, br m), 3,42-3,53 (6H, br m), 2,83 (1H, s), 2,66 (2H, br s), 1,72 (6H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz).	461,35	460,27

[Tabla 88]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
176	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,95 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,22 (1H, s), 5,24 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,63 (1H, br s), 4,33-4,36 (2H, m), 3,71 (4H, br s), 3,42-3,49 (8H, br s), 3,03 (1H, br s), 2,79-2,87 (4H, br m), 2,54-2,58 (2H, m), 1,69 (6H, br s), 1,36 (4H, d, J = 6,6Hz), 1,20 (1H, s).	505,35	504,30
177	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,04 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,69 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2,1Hz, J <sub>2</sub> = 8,7 Hz), 7,10 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,59-4,63 (1H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 3,61-3,63 (2H, m), 3,59 (1H, s), 2,37-2,49 (10H, br m), 2,14 (3H, s), 1,88-1,95 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz).y	479,35	478,28
178	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,04 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,85 (1H,	509,40	508,29



ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	d, J = 8,4Hz), 7,69 (1H, dd, J1 = 2,1Hz, J2 = 8,4Hz), 7,10 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,59-4,63 (1H, m), 4,30-4,39 (3H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 3,61-3,63 (2H, m), 3,48-3,59 (4H, m), 2,34-2,50 (10H, br m), 1,90-1,95 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz).		
179	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,17 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,22 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 9 Hz), 7,30 (1H, s), 5,30 (1H, re, J = 4,5 Hz), 4,90 (1H, re, J = 48 Hz), 4,68-4,73 (1H, m), 4,07-4,14 (1H, br m), 3,96-4,02 (1H, br m), 3,86-3,92 (1H, br m), 3,73-3,77 (1H, br m), 3,45 (2H, s), 2,33-2,37 (8H, br m), 2,14 (3H, s), 1,85-2,04 (2H, br m), 1,68 (2H, br s), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz).	481,35	480,28
180	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,17 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,22 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,29 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,82-4,98 (1H, br d), 4,67-4,71 (1H, m), 4,37 (1H, br s), 3,77-4,10 (4H, m), 3,45-3,48 (4H, m), 2,39 (10H, br s), 1,97-2,03 (2H, m), 1,85 (1H, br s), 1,68 (1H, br s), 1,40 (3H, d, J = 6,3Hz).	511,40	510,29
181	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,01 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br d), 5,21 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,62-4,64 (1H, m), 4,92-3,36 (5 H, m), 3,39-3,49 (4H, m), 2,05-2,50 (12H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,3Hz).	497,40	496,27
182	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,02 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, s), 5,45 (1H, re, J = 60 Hz), 5,21 (1H, re, J = 6,0 Hz), 4,60-4,68 (1H, m), 3,88-4,37 (5 H, m), 3,44-3,50 (4H, m), 2,09-2,54 (12H, br m), 1,40 (3H, d, J = 6,0 Hz)	497,35	496,27
183		507,4	506,31
184	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,54-8,49 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,93 (1H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,87-3,80 (6H, m), 3,50 (2H, s), 2,70 (2H, br s), 2,54-2,40 (6H, m), 2,34-2,22 (3H, m), 1,88-1,72 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,11 (3H, d, J = 5,9 Hz).	507,4	506,31
185		475,3	474,29
186		477,4	476,30

[Tabla 89]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
187		489,3	488,30
188		477,4	476,30
189		489,3	488,30
190		486,3	485,25
191		442,2	441,19
192		463,3	462,25
193		464,3	463,27
194		463,3	462,25
195		507,4	506,31
196	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,72-3,83 (4H, br m), 3,68 (1H, s), 2,88 (4H, br s), 1,73 (6H, br s), 1,40 (3H, d, J = 6,6Hz).	445,25	444,24
197	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,65-4,71 (3H, m), 4,30-4,34 (2H,	476,30	475,27

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,82 (4H, d, J = 6,0 Hz), 2,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 1,72-1,73 (6H, br m), 1,39 (3H, d, J = 6,0 Hz).		
198	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,18 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,22-8,32 (2H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,30 (1H, s), 5,31 (1H, re, J = 3,0 Hz), 4,89 (1H, re, J = 45,0 Hz), 4,65-4,71 (1H, m), 4,01-4,13 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,43 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,37 (8H, br s), 2,15 (3H, s), 1,98-2,08 (2H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 1,69 (1H, br m), 1,42 (3H, d).	481,30	480,28
199	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,18 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,23-8,32 (2H, m), 7,72-7,73 (1H, br m), 7,31 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 48,0 Hz), 4,58 (2H, s), 4,02-4,11 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,49 (4H, s), 1,99-2,50 (10H, br m), 1,69-1,84 (4H, br m), 1,42 (3H, d, J = 8,0 Hz).	511,35	510,29
200	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,98 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,34-3,48 (4H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 2,80-2,86 (4H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 2,24 (3H, s), 1,72 (6H, br, s), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz)	475,30	474,29

[Tabla 90]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
201	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,09 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 4,54 (1H, t, 5,4Hz), 3,87 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,74-3,78 (4H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 2,78-2,82 (2H, m), 1,69-1,73 (6H, br, m), 1,41 (3H, d, J = 6,3Hz).	436,25	435,24
202	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,08 (1H, s), 8,58-8,47 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,5, 2,2Hz), 6,84 (1H, s), 5,93 (1H, br s), 4,28-4,16 (1H, m), 3,89-3,72 (4H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,4Hz), 3,52 (2H, s), 2,94-2,29 (12H, m), 1,96-1,62 (6H, m), 1,30 (3H, d, J = 5,9 Hz).	507,4	506,31
203	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10 (1H, s), 8,72-8,61 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 6,85 (1H, s), 5,90 (1H, br s), 4,28-4,16 (1H, m), 3,88-3,71 (8H, m), 3,27 (2H, t, J = 5,4Hz), 2,94-2,73 (2H, m), 1,98-1,59 (6H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,3Hz).	463,3	462,25
204	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,21 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,82 (1H, s), 5,94 (1H, br s), 4,26-4,16 (1H, m), 3,87-3,66 (8H, m), 3,03-2,72 (8H, m), 1,93-1,62 (6H, m), 1,29 (3H, d, J = 5,9 Hz).	464,3	463,27
205	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,06 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, brs), 8,29 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,72 (1H), dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 6,87 (1H, s), 5,22 (2H, br s), 4,20 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 3,90 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,57-3,45 (3H, m), 2,99-2,83 (4H, m), 2,56-2,35 (4H, m), 2,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 2,02-1,86 (4H, m), 1,61-1,47 (4H, m).	487,3	486,29
206	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,07 (1H, s), 8,62-8,45 (2H, m), 8,29 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,2Hz), 6,88 (1H, s), 4,20 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,76 (6H, m), 3,59-3,44 (3H, m), 2,98-2,84 (4H, m), 2,54-2,37 (4H, m), 2,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,93-1,65 (6H, m).	475,3	474,29
207	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,04 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,36 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 10,1Hz), 6,87 (1H, s), 5,15 (2H, br s), 4,19 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 3,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,62-3,46 (5H, m), 3,08-3,01 (4H, m), 2,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,99-1,82 (4H, m), 1,59-1,45 (4H, m).	474,3	473,27

[Tabla 91]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
208	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 10,1Hz), 8,40 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 10,1Hz), 6,87 (1H, s), 5,15 (2H, br s), 4,19 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 3,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,62-3,46 (5H, m), 3,08-3,01 (4H, m), 2,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,99-1,82 (4H, m), 1,59-1,45 (4H, m).	462,3	461,27

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	= 9,6Hz), 6,89 (1H, s), 4,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 4,03-3,88 (2H, m), 3,86-3,74 (4H, m), 3,63-3,48 (5H, m), 3,10-3,01 (4H, m), 2,34-2,24 (2H, m), 1,88-1,62 (6H, m).		
209	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,49-8,40 (1H, m), 8,32-8,17 (1H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), m), 4,91-4,57 (3H, m), 4,06-3,76 (7H, m), 3,28-3,15 (1H, m), 3,07-2,80 (3H, m), 2,26-2,06 (1H, m), 1,95-1,61 (9 H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).	503,4	502,28
210	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,14-9,06 (1H, m), 8,49-8,40 (1H, m), 8,30-8,14 (1H, m), 7,58-7,47 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), m), 4,91-4,81 (1H, m), 4,80-4,65 (2H, m), 4,03-3,79 (6H, m), 3,34-2,79 (7H, m), 2,15-1,66 (8H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,3Hz).	503,3	502,28
211	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,17-10,05 (1H, m), 9,31 (1H, s), 8,36-8,22 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,4Hz), 4,89-4,52 (3H, m), 3,93-3,59 (7H, m), 3,04-2,71 (3H, m), 2,60-2,44 (1H, m), 1,87-1,13 (15H, m).	517,4	516,30
212	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,16-10,07 (1H, m), 9,31 (1H, s), 8,36-8,23 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,28-7,22 (1H, m), 5,28 (1H, d, J = 4,4Hz), 4,83-4,54 (4H, m), 4,25-4,04 (2H, m), 3,92-3,64 (6H, m), 3,09-2,73 (3H, m), 2,59-2,49 (1H, m), 1,92-1,59 (8H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,8 Hz).	519,3	518,28
213	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,51-8,41 (1H, m), 8,34-8,18 (1H, m), 7,58-7,46 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), m), 4,92-4,63 (3H, m), 4,39-4,29 (1H, m), 4,25-4,15 (1H, m), 4,06-3,79 (6H, m), 3,27-3,15 (1H, m), 3,11-2,87 (3H, m), 2,31-2,17 (1H, m), 2,08-1,66 (7 H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,8 Hz).	519,3	518,28
214	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,13-9,07 (1H, m), 8,49-8,39 (1H, m), 8,32-8,15 (1H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), m), 4,86 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,81-4,64 (2H, m), 4,01-3,76 (6H, m), 3,16-2,62 (7H, m), 1,98-1,46 (13H, m).	517,4	516,30
215	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,13-9,07 (1,0 H, m), 8,45 (1,0 H, d, J = 8,7 Hz), 8,32-8,17 (1,0 H, m), 7,59-7,43 (1,0 H, m), 6,97-6,92 (1,0 H, m), 4,91-4,73 (2,3H, m), 4,51-4,31 (1,7 H, m), 4,09-3,42 (8,0 H, m), 3,05-2,84 (3,0 H, m), 2,38-2,17 (1,0 H, m), 1,94-1,70 (6,0 H, m), 1,54 (3,0 H, d, J = 6,4Hz).	489,3	488,26

[Tabla 92]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
216	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,13-9,06 (1H, m), 8,49-8,38 (1H, m), 8,29-8,14 (1H, m), 7,58-7,46 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), m), 4,93-4,78 (2H, m), 4,74-4,59 (1H, m), 4,37-4,26 (1H, m), 4,12-3,76 (7H, m), 3,76-3,63 (1H, m), 3,25- 3,23 (6H, m), 1,94-1,68 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,3Hz).	519,3	518,28
217	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,99 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (1H, s), 6,00 (2H, br s), 5,26 (1H, br s), 4,66-4,67 (1H, br m), 3,60-3,66 (4H, m), 3,82 (2H, s), 2,72-2,93 (5H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 1,72-1,73 (6H, br m), 1,69-1,73 (6H, br, m), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz).	449,1	448,27
218	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ): δ: 10,04 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 12Hz), 7,21 (1H, s), 5,23 (3H, d, J = 18 Hz), 4,63-4,67 (1H, m), 4,43 (2H, br s), 3,54 (2H, s), 2,79-2,82 (2H, s), 2,26-2,28 (4H, s), 1,96 (2H, br s), 1,76 (6H, s), 1,46 (4H, re, J = 9 Hz), 1,39 (3H, re, J = 6Hz)	506,30	505,28
219	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,85 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9 Hz), 7,04 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br s), 5,19 (1H, re, J = 3Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 3,89-4,38 (6H, m), 3,49 (2H, d, J = 9 Hz), 2,73 (2H, s), 2,19 (4H, re, J = 6Hz) 2,04 (2H, s), 1,64 (2H, re, J = 9 Hz), 1,39 (3H, re, J = 6Hz)	498,30	497,26
220	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,99 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 8,05-8,06 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 12Hz), 5,19-5,25 (3H, m), 4,61-4,68 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 2,96 (2H, d, J = 12Hz), 2,62 (2H, re, J = 3Hz), 1,93 (2H, re, J = 9 Hz), 1,94 (4H, s),	462,25	461,25

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	1,37-1,52 (9H, m)		
221	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,81 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9 Hz), 7,04 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, br s), 5,18 (1H, d, J = 6Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 4,42 (1H, s), 4,36-4,41 (4H, m), 2,95 (2H, re, J = 18 Hz), 2,60 (2H, re, J = 3Hz), 2,24-2,25 (3H, m), 2,10 (2H, re, J = 15 Hz), 1,38-1,50 (5H, m)	454,25	453,23
222	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,30 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,27 (1H, s), 4,72-4,96 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 4,39-4,40 (1H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, br m), 3,49-3,53 (2H, m), 2,75 (2H, br s), 2,32-2,45 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 1,84-2,07 (5H, br m), 1,64-1,67 (3H, m), 1,39 (3H, d, J = 3,0 Hz)	512,25	511,27

[Tabla 93]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
223	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,12-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,29-8,12 (1H, m), 7,55-7,44 (1H, m), 6,96-6,88 (1H, m), m), 5,41-5,14 (2H, br m), 4,90-4,68 (3H, m), 4,11-3,83 (3H, m), 3,29-3,13 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,45 -2,11 (5 H, m), 2,07-1,45 (13H, m).	529,3	528,30
224	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,12-9,05 (1H, m), 8,5 <sub>1-8</sub> ,42 (1H, m), 8,28-8,12 (1H, m), 7,54-7,43 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, m), m), 5,36-5,18 (2H, br m), 4,89-4,69 (3H, m), 4,11-3,83 (3H, m), 3,27-3,12 (2H, m), 3,03-2,91 (2H, m), 2,45 -2,10 (5 H, m), 2,06-1,45 (13H, m).	529,4	528,30
225	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,22-10,14 (1H, m), 9,29 (1H, s), 8,30-8,18 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 5,32-5,13 (3H, m), 4,71-4,57 (3H, m), 3,87-3,74 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 13,5 Hz), 2,92-2,73 (3H, m), 2,66-2,29 (2H, m), 2,26-2,19 (3H, m),	529,3	528,30
	2,08-1,86 (2H, m), 1,86-1,67 (4H, m), 1,55-1,34 (7 H, m).		
226	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,04 (1H, m), 8,5 <sub>1-8</sub> ,43 (1H, m), 8,22-8,08 (1H, m), 7,54-7,43 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), m), 5,37-5,16 (2H, br m), 4,89-4,62 (3H, m), 4,05-3,79 (3H, m), 3,41-3,28 (1H, m), 3,03-2,90 (3H, m), 2,86-2,76 (1H, m), 2,72-2,59 (1H, m), 2,53-2,43 (1H, m), 2,42-2,36 (3H, m), 2,23-2,07 (2H, m), 2,02-1,85 (4H, m), 1,61-1,48 (7H, m).	529,4	528,30
227		545,3	544,29
228	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,50-8,41 (1H, m), 8,23-8,08 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, m), m), 5,37-5,17 (2H, br m), 4,88-4,70 (3H, m), 4,03-3,88 (3H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,02-2,91 (2H, m), 2,66-2,54 (4H, m), 2,00-1,88 (4H, m), 1,85-1,60 (5 H, m), 1,60-1,49 (6H, m).	529,3	528,30
229	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,24-10,10 (1H, m), 9,31-9,25 (1H, m), 8,30-8,15 (1H, m), 7,71-7,36 (2H, m), 7,25-7,16 (1H, m), 5,63-5,02 (4H, m), 4,71-4,48 (3H, m), 4,33-4,18 (1H, m), 3,88-3,57 (5H, m), 3,22-2,70 (3H, m), 1,87-1,66 (4H, m), 1,56-1,25 (8 H, m).	531,3	530,28
230		515,3	514,28
231	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,5 <sub>1-8</sub> ,42 (1H, m), 8,23-8,11 (1H, m), 7,53-7,45 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), m), 5,38-5,06 (3H, m), 4,89-4,68 (3H, m), 4,06-3,83 (3H, m), 3,57-3,42 (2H, m), 3,06-2,83 (5H, m), 2,67-2,56 (1H, m), 2,29-1,84 (6H, m), 1,79-1,47 (7 H, m).	547,4	546,29

[Tabla 94]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
232	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,23-8,11 (1H, m), 7,53-7,45 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), m), 5,37-5,16 (2H, br m), 4,88-4,66 (3H, m), 4,39-4,28 (1H, m), 4,05-3,81 (3H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 3,10 -2,85 (4H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,20-1,45 (13H, m).	545,3	544,29

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
233	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,23-8,10 (1H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,37-5,16 (2H, br m), 4,88-4,66 (3H, m), 4,39-4,28 (1H, m), 4,05-3,81 (3H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 3,09 -2,86 (4H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,21-1,47 (13H, m).	545,4	544,29
234	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,53-8,45 (1H, m), 8,24-8,10 (1H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,16 (2H, br m), 4,88-4,73 (4H, m), 4,59-4,51 (3H, m), 4,10-3,93 (2H, m), 3,74 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,58-3,52 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,03-1,84 (4H, m), 1,61-1,48 (7 H, m).	531,3	530,28
235	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,20-8,06 (1H, m), 7,52-7,44 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,05 (3H, m), 4,88-4,79 (1H, m), 4,75-4,61 (2H, m), 4,03-3,75 (5H, m), 3,53-3,46 (2H, m), 3,38- 3,24 (2H, m), 3,03-2,89 (2H, m), 2,02-1,85 (4H, m), 1,60-1,49 (7H, m).	533,3	532,27
236	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,5 <sub>1-8</sub> ,43 (1H, m), 8,20-8,06 (1H, m), 7,52-7,43 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,16 (2H, br m), 4,88-4,58 (7H, m), 4,06-3,72 (3H, m), 3,56-3,50 (4H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 3,02-2,88 (2H, m), 2,01-1,87 (4H, m), 1,60-1,49 (7 H, m).	557,3	556,29
237	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,27-8,12 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95-6,89 (1H, m), 5,38-4,67 (5H, m), 4,34-3,82 (3H, m), 3,12-2,90 (4H, m), 2,31-1,49 (20H, m), 1,42-1,22 (1H, m).	543,4	542,31
238	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,25-8,10 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95-6,89 (1H, m), 5,42-4,68 (5H, m), 4,34-3,85 (3H, m), 3,07-2,89 (4H, m), 2,28-1,49 (20H, m), 1,39-1,21 (1H, m).	543,4	542,31
239	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,43 (1H, m), 8,23-8,08 (1H, m), 7,54-7,42 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m) m), 5,36-5,16 (2H, br m), 4,89-4,43 (3H, m), 4,14-3,79 (2H, m), 3,73-3,48 (4H, m), 3,38-3,27 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,37-2,31 (3H, m), 2,04-1,48 (11H, m).	515,4	514,28

[Tabla 95]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
240	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,12 (1H, br s), 8,58-7,92 (2H, m), 7,42-7,28 (1H, br m), 6,92 (1H, s), 5,38-5,12 (2H, br m), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4Hz), 3,54-3,39 (2H, m), 3,23-3,12 (1H, m), 3,09-2,91 (4H, m), 2,81-2,59 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,02-1,72 (4H, m), 1,61-1,46 (7H, m).	487,3	486,29
241	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,95 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 3Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,2Hz), 4,64-4,68 (1H, m), 4,28-4,32 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, br m), 2,73-2,80 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 1,69-1,71 (7H, br m), 1,43-1,60 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz).	450,20	449,25
242	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,01 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,24 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,19 (1H, br s), 4,63-4,66 (1H, m), 4,25-4,30 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,3Hz), 2,73-2,80 (1H, m), 2,54 (2H, br s), 2,02-2,05 (1H, br m), 1,59 -1,76 (5H, m), 1,40 -1,55 (9H, m).	462,20	461,25
243	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,98 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,73-4,92 (1H, br m), 4,66-4,70 (1H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 3,78-4,11 (4H, m), 2,92-2,99 (2H, br m), 2,56-2,60 (2H, m), 1,83-2,20 (6H, m), 1,66 (1H, br s), 1,38-1,51 (5 H, m).	468,25	467,24
244		449,15	448,23
245	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,01 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 12,0 Hz, J <sub>2</sub> = 2,7 Hz), 6,98 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 5,1Hz), 4,87-4,89 (1H, m), 4,38-4,40 (1H, m), 4,16-4,18 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m),	463,20	462,25

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	3,61-3,65 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,01-3,05 (2H, m), 2,85 (1H, br s), 1,83-2,09 (4H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,674 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,86-0,91 (3H, m)		
246	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,01 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J1 = 12,0 Hz, J2 = 2,7 Hz), 6,98 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 5,1Hz), 4,87-4,89 (1H, m), 4,38-4,40 (1H, m), 4,16-4,18 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,01-3,05 (2H, m), 2,85 (1H, br s), 1,83-2,09 (4H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,674 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,86-0,91 (3H, m)	463,20	462,25

[Tabla 96]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
247	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, s), 5,06 (1H, d, J = 6Hz), 4,89 (1H, m), 4,4 (2H, m), 4,18-4,14 (1H, m), 3,91-3,88 (1H, m), 3,44 (4H, br s), 2,51 (10H, br s), 2,11-1,83 (4H, m), 1,69-1,62 (2H, m), 1,16 (3H, d, J = 6Hz), 0,91-0,86 (3H, m).	507,30	506,31
248	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,92 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,02 (1H, s), 5,12 (1H, d, J = 6Hz), 4,85-4,83 (1H, m), 4,45-4,43 (1H, m), 4,20-4,16 (1H, m), 3,91-3,87 (1H, m), 3,48 (4H, br s), 2,50 (10H, br s), 2,12-1,83 (4H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,16 (3H, d, J = 6Hz), 0,89-0,84 (3H, m).	507,30	506,31
249	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,19 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,74-7,78 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 3Hz), 4,64-4,72	507,25	506,28
	(2H, m), 3,70-3,88 (4H, m), 3,47-3,49 (4H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,01 (2H, s), 2,72-2,73 (2H, s), 1,68-1,74 (6H, m), 1,40 (3H, d, J = 6Hz)		
250	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,85 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 3Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 7,04 (1H, s), 5,34 -5,52 (1H, br m), 5,19 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,61-4,64 (1H, m), 3,89-4,32 (5H, m), 3,05-3,15 (1H, br m), 2,75-2,79 (2H, m), 2,54 (2H, br m), 2,03-2,24 (3H, br m), 1,68-1,71 (1H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz).	454,15	453,23
251	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 10,00 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9,3Hz), 8,06 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,75-5,01 (1H, m), 4,66-4,70 (1H, m), 4,23-4,26 (1H, m), 3,78-4,19 (4H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 2,72-2,78 (1H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 1,97-2,03 (4H, m), 1,64-1,83 (2H, m), 1,49-1,59 (2H, m), 1,38-1,47 (3H, m).	468,20	467,24
252	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,97 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49-7,53 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,64-4,68 (1H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 3,71-3,77 (4H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 11,4Hz), 2,65-2,69 (1H, m), 2,40-2,45 (2H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 1,62-1,78 (7H, br s), 1,48-1,60 (1H, m), 1,30-1,45 (4H, m).	494,20	493,28

[Tabla 97]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
253	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 10,02 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,49-7,53 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,19-5,26 (3H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 4,39 (2H, br s), 3,49 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,01 (2H, d, J = 8,7 Hz), 2,67-2,73 (1H, m), 2,35-2,45 (2H, s), 1,98-2,27 (3H, m), 1,77 (5 H, br m), 1,38-1,56 (9 H, m).	506,30	505,28
254	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,83 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,49 (1H, m), 7,01 (1H, s), 5,31-5,49 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 3,87-4,36 (6H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 2,97 (1H, d, J = 7,2Hz), 2,62-2,67 (1H, m), 2,37-2,47 (2H, m), 1,99-2,23 (5H, m), 1,47-1,59 (1H, m), 1,34-1,36 (3H, m).	498,20	497,26

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
255	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,27 (1H, s), 5,28 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,80-4,96 (1H, br m), 4,66-4,70 (1H, m), 4,37 (2H, br s), 3,78-4,10 (4H, m), 3,49 (2H, d, J = 6,4Hz), 3,02-3,00 (1H, br m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,49 (2H, br s), 1,97-2,27 (5H, m), 1,53-1,97 (4H, m), 1,38-1,42 (4H, m).	512,25	511,27
256		461,3	460,23
257		449,3	448,23
258		463,3	462,25
259		569,3	568,26
260		463,3	462,25
261		463,21	462,25
262	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,09 (1H, s), 8,51-8,43 (1H, m), 8,27-8,18 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,36-5,18 (2H, br m), 4,89-4,71 (3H, m), 4,01-3,89 (3H, m), 3,79-3,64 (1H, m), 3,33-3,26 (2H, m), 3,07-2,91 (2H, m), 2,86-2,73 (2H, m), 2,34-2,22 (2H, m), 2,02-1,81 (6H, m), 1,74-1,41 (9H, m).	559,4	558,31
263	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,23-8,07 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 5,37-5,17 (2H, br m), 4,88-4,70 (3H, m), 4,02-3,86 (3H, m), 3,65-3,55 (2H, m), 3,34-3,28 (2H, m), 3,06-2,90 (2H, m), 2,82-2,32 (10 H, m), 2,02-1,86 (4H, m), 1,62-1,49 (7 H, m).	588,4	587,33

[Tabla 98]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
264	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,52-8,42 (1H, m), 8,20-8,05 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,36-5,18 (2H, br m), 4,88-4,71 (3H, m), 4,02-3,88 (3H, m), 3,34-3,27 (2H, m), 3,08-2,89 (2H, m), 2,78-2,20 (11H, m), 2,02-1,87 (4H, m), 1,61-1,50 (7 H, m).	558,4	557,32
265	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,51-8,42 (1H, m), 8,22-8,09 (1H, m), 7,52-7,43 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,37-5,17 (2H, br m), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,73-4,61 (2H, m), 3,95-3,74 (2H, m), 3,45-3,26 (10H, m), 3,02-2,88 (2H, m), 2,31-2,24 (3H, m), 2,01-1,86 (4H, m), 1,60-1,50 (7H, m).	570,4	569,32
266	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,48-8,39 (1H, m), 8,17-8,03 (1H, m), 7,55-7,45 (1H, m), 6,97-6,91 (1H, m), 4,91-4,81 (1H, m), 4,80-4,58 (6H, m), 4,03 (1H, br s), 3,95-3,73 (6H, m), 3,56-3,50 (4H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 3,01-2,88 (2H, m), 1,92-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	545,3	544,29
267	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,10-9,05 (1H, m), 8,51-8,42 (1H, m), 8,23-8,10 (1H, m), 7,52-7,44 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 5,34-5,19 (2H, br m), 4,84 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,73-4,62 (2H, m), 4,24-4,12 (1H, m), 4,04-3,76 (3H, m), 3,41-3,28 (6H, m), 3,03-2,87 (2H, m), 2,59-2,46 (2H, m), 2,09-1,86 (6H, m), 1,67-1,52 (7H, m).	571,4	570,31
268	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,48-8,38 (1H, m), 8,21-8,08 (1H, m), 7,54-7,46 (1H, m), 6,97-6,90 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,74-4,62 (2H, m), 4,23-3,98 (2H, m), 3,94-3,76 (6H, m), 3,41-3,28 (6H, m), 3,03-2,86 (2H, m), 2,58-2,46 (2H, m), 2,09-1,97 (2H, m), 1,92-1,58 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).	559,4	558,31
269	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,12-9,06 (1H, m), 8,49-8,39 (1H, m), 8,24-8,08 (1H, m), 7,55-7,46 (1H, m), 6,97-6,91 (1H, m), 5,29-5,05 (1H, m), 4,91-4,80 (1H, m), 4,76-4,60 (2H, m), 4,05 (1H, br s), 3,96-3,75 (8H, m), 3,53-3,46 (2H, m), 3,38-3,23 (2H, m), 3,03-2,89 (2H, m), 1,91-1,71 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).	521,3	520,27
270	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,11-9,05 (1H, m), 8,48-8,38 (1H, m), 8,24-8,09 (1H, m), 7,54-7,47 (1H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,3Hz), 4,74-4,66 (2H, m), 4,06	503,4	502,28

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	(1H, br s), 3,96-3,78 (6H, m), 3,41-3,29 (6H, m), 3,03-2,88 (2H, m), 2,17-2,06 (2H, m), 1,91-1,71 (6H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).		

[Tabla 99]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
271	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,16 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,07 (1H, s), 4,88 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,31-4,19 (2H, m), 3,83-3,70 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,53 (2H, s), 3,02-2,92 (1H, m), 2,78-2,32 (10 H, m), 2,27-2,07 (4H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,4Hz).	518,3	517,29
272	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,36 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,35-8,29 (2H, m), 7,80 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,32 (1H, re, J = 0,9 Hz), 5,32 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,14-3,97 (2H, m), 3,73-3,55 (4H, m), 3,40 (2H, s), 3,21-3,11 (1H, m), 3,03 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,83 (1H, br s), 2,15-2,01 (2H, m), 1,99-1,85 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,4Hz).	474,3	473,23
273	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,16 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 10,1Hz), 7,11-7,04 (2H, m), 4,87 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,29-4,16 (2H, m), 3,80-3,67 (2H, m), 3,64-3,55 (4H, m), 3,11-3,02 (4H, m), 2,99-2,89 (1H, m), 2,23-2,01 (4H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,4Hz).	461,3	460,24
274	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,04 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,30 (1H, s), 5,31 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,17-3,99 (2H, m), 3,83 (2H, s), 3,71-3,52 (2H, m), 3,22-3,12 (1H, m), 3,02 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,14-2,01 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	431,3	430,22
275	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,06 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,39 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,2, 2,3Hz), 6,87 (1H, s), 5,11-4,96 (4H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 3,98-3,87 (4H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,52 (2H, s), 3,02-2,23 (10 H, m), 1,95-1,70 (6H, m).	505,4	504,30
276	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,09 (1H, s), 8,67-8,57 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,87 (1H, s), 5,10-5,04 (2H, m), 5,03-4,97 (2H, m), 4,42-4,33 (1H, m), 3,96-3,83 (6H, m), 3,21-3,11 (4H, m), 2,93-2,85 (2H, m), 1,92-1,70 (6H, m).	475,3	474,25
277	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 10,1Hz), 8,39 (1H, brs), 7,08 (1H, d, J = 10,1Hz), 6,86 (1H, s), 5,10-4,95 (4H, m), 4,42-4,31 (1H, m), 3,95-3,83 (4H, m), 3,65-3,55 (4H, m), 3,12-3,02 (4H, m), 2,02-1,70 (6H, m).	448,3	447,25

[Tabla 100]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
278	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,06 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (1H, re, J = 0,9 Hz), 5,30 (1H, re, J = 4,6Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,49 (1H, t, J = 5,3Hz), 4,18-4,01 (2H, m), 3,71-3,52 (6H, m), 3,22-3,11 (1H, m), 2,89-2,74 (4H, m), 2,59 (2H, t, J = 6,2Hz), 2,15-2,01 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	475,3	474,25
279	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,08 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,30 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,30 (1H, d, J = 4,6Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,18-4,00 (2H, m), 3,68-3,52 (2H, m), 3,51-3,38 (4H, m), 3,21-3,11 (1H, m), 3,08-2,99 (1H, m), 2,89-2,77 (4H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,14-2,01 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,4Hz).	500,3	499,28
280	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,95 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 6Hz), 7,46 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, re, J = 6Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 4,37-4,41 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 3Hz), 3,70-3,82 (4H, br s), 3,48-3,58 (3H, m), 3,08-3,10 (1H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, br s), 1,63-1,73 (8H, m), 1,39 (3H, d, J = 6Hz).	476,20	475,27



ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
281	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 10,21 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J1 = 3,0 Hz, J2 = 3,0 Hz), 7,11 (1H, s), 5,40-5,45 (2H, m), 5,21 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,03 (2H, s), 2,73-2,76 (1H, m), 1,79-1,98 (7H, m), 1,45-1,47 (3H, m), 1,39-1,41 (3H, m)	475,15	474,25
282	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,95 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, s), 5,27-5,25 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,68-4,65 (1H, m), 3,94-3,91 (2H, m), 3,82-3,69 (6H, m), 3,36-3,32 (2H, m), 2,85-2,81 (4H, m), 2,66-2,62 (1H, m), 1,82-1,72 (8H, m), 1,59-1,47 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,0 Hz).	490,15	489,29
283	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,94 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,65-4,68 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,76-3,82 (4H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 3,36-3,41 (1H, m), 2,72-2,81 (4H, m), 2,40-2,43 (1H, m), 1,80-1,89 (4H, m), 1,71-1,73 (6H, m), 1,38-1,40 (3H, m), 1,08-1,33 (4H, m)	504,25	503,30

[Tabla 101]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
284	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 9,95 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, re, J = 3,0 Hz), 4,65-4,68 (1H, m), 4,30 (1H, re, J = 3,0 Hz), 3,76-3,78 (4H, m), 3,68-3,74 (2H, s), 2,72-2,81 (4H, m), 2,40-2,43 (1H, m), 1,72-1,80 (10 H, m), 1,38-1,47 (7 H, m)	504,25	503,30
285	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,10 (1H, d, J = 15,0 Hz), 9,32 (1H, s), 8,51-8,46 (2H, m), 8,32-8,26 (1H, m), 7,69-7,60 (1H, m), 7,30-7,26 (3H, m), 5,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,75-4,65 (3H, m), 3,91-3,76 (8H, m), 2,84-2,80 (2H, m), 1,73 (6H, br s), 1,40 (3H, d, J = 6,0 Hz).	525,15	524,26
286	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10,13 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,32 (1H, s), 8,36-8,27 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,87 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,73-4,65 (3H, m), 3,84-3,77 (6H, m), 2,99-2,83 (2H, m), 1,74 (6H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,0 Hz).	514,20	513,26
287	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9,97 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,69 (1H, m), 3,76-3,78 (4H, m), 3,49 (2H, s), 2,82-2,86 (2H, m), 2,67-2,69 (2H, m), 2,37 (3H, s), 1,73 (6H, br), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz)	420,15	419,24
288		451,3	450,25
289		451,3	450,25
290		479,3	478,28
291	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,17 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,00 (1H, s), 5,19-5,13 (1H, m), 4,86 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,25 (1H, d, J = 13,3Hz), 4,07-4,01 (2H, m), 3,89 (1H, td, J = 11,4, 2,7 Hz), 3,78 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,68-3,59 (1H, m), 3,50 (2H, s), 2,49 (8 H, br s), 2,29 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz).	479,4	478,28
292	1H-NMR (CDCl3) δ: 9,21 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,35-8,32 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,94 (1H, s), 5,26 (2H, s), 4,82 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,03 (2H, dd, J = 10,5, 2,3Hz), 3,69 (2H, dd, J = 10,5, 1,4Hz), 3,50 (2H, s), 2,48 (8 H, br s), 2,28 (3H, s), 2,14-2,00 (5 H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,4Hz).	491,4	490,28
293		509,4	508,29
294		509,4	508,29
295		521,3	520,29

## ES 2 852 123 T3

[Tabla 102]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
296		465,3	464,26
297		465,3	464,26
298		477,3	476,26
299		465,3	464,23
300		465,3	464,23
301		477,3	476,23
302		449,3	448,23
303		463,3	462,25
304		491,4	490,28
305		477,3	476,26
306		491,4	490,28
307		477,3	476,26
308		507,4	506,28
309		477,3	476,26
310		464,3	463,23
311		478,3	477,25
312		491,4	490,28
313		491,4	490,28
314		512,3	511,20
315		505,4	504,30
316		479,3	478,28
317		491,3	490,28
318		463,3	462,25
319		491,4	490,28
320		495,4	494,26
321		491,4	490,28
322		493,4	492,30
323	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,09 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,57 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,87 (1H, s), 5,10-5,04 (2H, m), 5,03-4,97 (2H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 3,96-3,85 (6H, m), 3,78 (2H, s), 3,25-3,14 (2H, m), 1,99-1,62 (8 H, m).	475,3	474,25
324	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,45 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 9,6Hz), 4,85 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,71 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,55-4,48 (2H, m), 4,24 (4H, s), 4,04 (1H, br s), 3,87-3,80 (4H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,51 (4H, s), 1,88-1,58 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	504,3	503,28

[Tabla 103]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
325	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,10 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 6,95 (1H, d, J = 0,9 Hz), 4,86 (1H, q, J =	490,4	489,29

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	6,4Hz), 4,41 (4H, s), 4,04 (1H, br s), 3,93-3,82 (4H, m), 3,46 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, br m), 1,99-1,67 (10 H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).		
326	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,12 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, s), 4,86 (1H, q, J = 6,1Hz), 4,05 (1H, s), 3,94-3,82 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,82-2,58 (3H, br m), 2,51-2,24 (2H, br m), 2,04-1,72 (10H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,4Hz).	473,3	472,27
327	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,03 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, s), 6,92-6,85 (2H, m), 4,89-4,79 (1H, m), 4,75-4,67 (2H, m), 4,55-4,48 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,00 (4H, s), 3,92-3,81 (4H, m), 3,80- 3,71 (1H, m), 3,48 (4H, s), 2,40 (3H, s), 1,90-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	517,4	516,30
328	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,07 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,92 (1H, s), 4,85 (1H, q, J = 6,4Hz), 3,92-3,79 (4H, m), 3,64-3,51 (4H, m), 3,16-2,90 (7H, m), 2,71-2,65 (2H, m), 2,62-2,39 (7H, m), 1,91-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	548,4	547,34
329	1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,17 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,12-8,19 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 3,0 Hz, J <sub>2</sub> = 3,0 Hz), 7,11 (1H, s), 5,40-5,46 (2H, m), 5,21 (1H, d,	489,25	488,26
	J = 3,0 Hz), 4,59-4,67 (1H, m), 3,79-3,82 (2H, m), 3,53 (2H, s), 2,96 (2H, m), 2,66-2,82 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,77-1,86 (7H, m), 1,47-1,53 (3H, m), 1,41-1,44 (3H, m)		
330	1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,11 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,41-8,47 (2H, m), 8,26-8,30 (1H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,26-7,36 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,79 (1H, s), 4,65-4,69 (2H, m), 3,83-3,90 (3H, m), 3,70-3,78 (5H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 1,74-1,81 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3,0 Hz)	525,20	524,26
331	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,11 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,32 (1H, s), 8,29-8,27 (1H, m), 7,69-7,68 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,26 (1H, s), 6,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,27-5,25 (3H, m), 4,76-4,64 (3H, m), 3,88-3,77 (6H, m), 2,93-2,89 (2H, m), 1,74 (6H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,0 Hz).	514,25	513,26

[Tabla 104]

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
332	1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,14 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,27-8,37 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,64-7,70 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,38-5,42 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,65-4,76 (6H, m), 2,83-3,00 (2H, m), 1,74-1,89 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3,0 Hz)	515,25	514,26
333	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10,16 (1H, d, J = 12,6Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,24-8,40 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,4H), 7,27 (1H, d, J = 2,4H), 5,24-5,32 (3H, m), 4,66-4,73 (3H, m), 3,76-3,85 (6H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 2,84-2,86 (1H, m), 1,74 (6H, br s), 1,39 (3H, d, J = 8,4H).	515,25	514,26
334	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,05 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,04 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, s), 4,85 (1H, q, J = 6,4Hz), 4,12 (1H, br s), 3,93-3,80 (4H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 3,11-3,01 (1H, m), 3,00-2,90 (6H, m), 2,64-2,42 (7 H, m), 2,39 (3H, s), 1,91-1,70 (6H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,4Hz).	518,4	517,33
335	1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,79 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,43 (2H, d, J = 15 Hz), 8,18-8,27 (1H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,23-7,34 (2H, m), 5,08 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,65-4,81 (3H, m), 3,80-3,88 (8H, m), 2,76-2,93 (2H, m), 1,72 (6H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,3Hz).	525,20	524,26
336	1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,14 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,27-8,34 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,67-7,74 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,60-5,64 (2H, m), 4,79 (1H, s), 4,66-4,70 (2H, m), 3,64-3,91 (7H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 1,74-1,89 (6H, m),	515,25	514,26

Compuesto N.º	Datos de NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Masa exacta
	1,39 (3H, d, J = 3,0 Hz)		
337	1H-NMR (DMSO-d6) δ: 10,14 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,27-8,34 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,67-7,74 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,60-5,64 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,66-4,79 (3H, m), 3,77-3,91 (6H, m), 2,86-3,02 (2H, m), 1,74-1,89 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 3,0 Hz)	515,25	514,26

**[Ejemplo 20]****Actividad inhibidora de CDK4/ciclina D3Humana**

5 Cada compuesto se analizó para determinar la actividad inhibidora de CDK4/ciclina D3 con un kit de ensayo (kit QS S Assist CDK4/Cyclin D3\_FP, disponible de Carna Biosciences, Inc.). Este kit de ensayo determina la actividad quinasa sobre la base de la tecnología IMAP de Molecular Devices. Específicamente, la actividad quinasa se determina mediante la cuantificación de una variación en la polarización fluorescente causada por la unión de una sustancia fluorescente fosforilada con quinasa a un reactivo de unión a IMAP.

10 Cada solución se preparó con el tampón de ensayo 10X unido al kit o un tampón de ensayo preparado por separado que tenía la misma composición que el tampón de ensayo unido al kit. Se preparó un tampón de ensayo mediante una dilución de 10 veces el tampón de ensayo 10x con agua destilada. El tampón de ensayo contiene HEPES 20 mM (pH 7.4), Tween20 al 0,01 % y ditiotreitól 2 mM. Se preparó una solución de compuesto de ensayo diluyendo el compuesto de ensayo con sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración 100 veces mayor que la concentración final y, a continuación, una dilución 25 veces mayor con el tampón de ensayo a una concentración cuatro veces mayor que la concentración final. Se preparó una solución de ATP/sustrato/metal mediante una dilución cinco veces mayor de la solución de ATP/sustrato/metal 5X unida al kit con el tampón de ensayo. Se preparó una solución enzimática mediante la dilución de CDK4/ciclina D3 unida al kit con el tampón de ensayo a una concentración dos veces mayor que la concentración final (concentración final de CDK4/ciclina D3: 12,5 a 25 ng/pocillo). Se preparó un reactivo de detección diluyendo cinco veces cada uno de 5 × tampón de unión a IMAP A y 5 × tampón de unión a IMAP B con agua destilada, mezclando tampón de unión a IMAP A con tampón de unión a IMAP B en una proporción de 85:15 y dilución de 400 del reactivo de unión a IMAP con el tampón mixto.

15 La solución del compuesto de ensayo (5 µl/pocillo) y la solución de ATP/sustrato/metal (5 µl/pocillo) se agregaron a una placa de 384 pocillos, y la solución de enzima o el tampón de ensayo (10 µl/pocillo) se agregaron a la placa (cantidad total de la mezcla de reacción: 20 µL/pocillo) para el inicio de la reacción enzimática. La mezcla de reacción tenía una composición de HEPES 20 mM (pH 7.4), Tween 20 al 0,01 %, ditiotreitól 2 mM, sustrato peptídico marcado con FITC 100 nM (la secuencia del péptido sustrato no se describe por Carna Biosciences, Inc.), ATP 100 µM, 1 mM cloruro de magnesio, DMSO al 1 % y 12,5 a 25 ng/pocillo de CDK4/ciclina D3. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 45 minutos y, a continuación, se añadió a la placa el reactivo de detección (60 µl/pocillo), seguido de reacción adicional durante 30 minutos a temperatura ambiente en condiciones de protección contra la luz. Posteriormente, se determinó la polarización fluorescente con un lector de microplacas a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

25 Se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática para cada compuesto de ensayo (nota: actividad enzimática = 100 % en el caso de la adición de la solución enzimática y la adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo, mientras que la actividad enzimática = 0 % en el caso de adición del tampón de ensayo en lugar de la solución de enzima y adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo). El porcentaje de inhibición de la actividad enzimática se ajustó a una curva de respuesta a la dosis, para determinar una concentración inhibidora del 50 % contra CDK4/ciclina D3.

La actividad inhibidora de cada compuesto contra CDK4/ciclina D3 se mostró en las tablas que se describen a continuación.

40 En cada tabla, "+++" corresponde a  $IC_{50} < 10$  nM, "++"  $10$  nM  $\leq IC_{50} < 100$  nM y "+"  $100$  nM  $\leq IC_{50}$ .

**[Ejemplo 21]****Actividad inhibidora de CDK2/ciclina A2Humana**

45 Cada compuesto se analizó para determinar la actividad inhibidora de CDK2/ciclina A2 con un kit de ensayo (kit QS S Assist CDK2/Cyclin A2\_FP, disponible de Carna Biosciences, Inc.). Este kit de ensayo determina la actividad quinasa sobre la base de la tecnología IMAP de Molecular Devices. Específicamente, la actividad quinasa se determina mediante la cuantificación de una variación en la polarización fluorescente causada por la unión de una sustancia fluorescente fosforilada con quinasa a un reactivo de unión a IMAP.

Se preparó un tampón de ensayo mediante una dilución de 10 veces del tampón de ensayo 10x unido al kit con agua destilada, y cada solución se preparó con el tampón de ensayo. El tampón de ensayo contenía HEPES 20 mM (pH 7.4), Tween 20 al 0,01 % y ditiotreitil 2 mM. Se preparó una solución de compuesto de ensayo diluyendo el compuesto de ensayo con sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración 100 veces mayor que la concentración final y, a continuación, una dilución 25 veces mayor con el tampón de ensayo a una concentración cuatro veces mayor que la concentración final. Se preparó una solución de ATP/sustrato/metal mediante una dilución cinco veces mayor de la solución de ATP/sustrato/metal 5X unida al kit con el tampón de ensayo. Se preparó una solución enzimática mediante la dilución de CDK2/ciclina A2 unida al kit con el tampón de ensayo hasta una concentración dos veces mayor que la concentración final (concentración final de CDK2/ciclina A2: 2,5 ng/pocillo). Se preparó un reactivo de detección mediante una dilución de cinco veces de tampón A de unión a IMAP 5 x con agua destilada y una dilución de 400 veces del reactivo de unión a IMAP con el tampón diluido.

La solución del compuesto de ensayo (5 µl/pocillo) y la solución de ATP/sustrato/metal (5 µl/pocillo) se agregaron a una placa de 384 pocillos, y la solución de enzima o el tampón de ensayo (10 µl/pocillo) se agregaron a la placa (cantidad total de la mezcla de reacción: 20 µL/pocillo) para el inicio de la reacción enzimática. La mezcla de reacción tenía una composición de HEPES 20 mM (pH 7.4), Tween 20 al 0,01 %, ditiotreitil 2 mM, sustrato peptídico marcado con FITC 100 nM (la secuencia del péptido sustrato no se describe por Carna Biosciences, Inc.), ATP 30 µM, 5 mM cloruro de magnesio, DMSO al 1 % y 2,5 ng/pocillo de CDK2/ciclina A2. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos y, a continuación, se añadió a la placa el reactivo de detección (60 µl/pocillo), seguido de reacción adicional durante 30 minutos a temperatura ambiente en condiciones de protección contra la luz. Posteriormente, se determinó la polarización fluorescente con un lector de microplacas a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

Se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática para cada compuesto de ensayo (nota: actividad enzimática = 100 % en el caso de la adición de la solución enzimática y la adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo, mientras que la actividad enzimática = 0 % en el caso de adición del tampón de ensayo en lugar de la solución de enzima y adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo). El porcentaje de inhibición de la actividad enzimática se ajustó a una curva dosis-respuesta, para determinar una concentración inhibidora del 50 % contra CDK2/ciclina A2.

La actividad inhibidora de cada compuesto contra CDK2/ciclina A2 se muestra en las tablas descritas a continuación.

En cada tabla, "+++" corresponde a  $IC_{50} < 10$  nM, "++"  $10$  nM  $\leq IC_{50} < 100$  nM y "+"  $100$  nM  $\leq IC_{50}$ .

30

[Tabla 105]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
1	+++	+	2	+++	+
3	+	+	4	++	+
5	+++	+	6	+++	+
7	+++	+	8	++	+
9	+++		10	++	
11	+++		12	+++	
13	+++		14	+++	
15	++		16	+++	
17	++		18	+++	
19	+++		20	+++	
21	++		22	+++	
23	+		24	+++	+
25	++	+	26	++	+
27	++	+	28	++	+
29	++	+	30	+++	+
31	++		32	++	+
33	+++	+	34	++	+
35	++	+	36	+	+

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
37	++	+	38	+	+
39	+++	+	40	+++	+
41	+++	+	42	+	+
43	+++		44	+++	
45	+++		46	+++	
47	++	+	48	+++	+
49	+++	+	50	++	+
51	+++	+	52	+++	+

[Tabla 106]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
53	+++	+	54	+++	+
55	+++	+	56	+++	+
57	+++	+	58	++	+
59	+++	+	60	+++	+
61	+++	+	62	+++	+
63	+++	+	64	+++	+
65	+++	+	66	++	+
67	++	+	68	+++	+
69	+++	+	70	++	+
71	++	+	72	+++	+
73	++	+	74	++	+
75	+++	++	76	+++	+
77	++	+	78	+++	+
79	+++	+	80	+++	+
81	+++	+	82	+++	+
83	+++	++	84	+++	+
85	++	+	86	+++	+
87	+++	+	88	+++	+
89	+++	+	90	+++	+
91	+++	+	92	+++	+
93	+++	+	94	+++	+
95	++	+	96	+++	+
97	+++	+	98	++	+
99	+++	+	100	+++	+
101	+++	+	102	+++	+
103	+++	+	104	+++	+

ES 2 852 123 T3

[Tabla 107]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
105	+++	+	106	+++	+
107	+++	+	108	+++	+
109	+++	+	110	+++	+
111	+++	+	112	+++	+
113	+++	+	114	+++	+
115	+++	+	116	+++	+
117	+++	+	118	+++	+
119	+++	+	120	+++	+
121	+++	+	122	+++	+
123	+++	+	124	+++	+
125	++	+	126	+++	+
127	+++	+	128	+++	+
129	+++	+	130	+++	+
131	++	+	132	+++	+
133	++	+	134	+++	+
135	+++	+	136	+++	+
137	++	+	138	+++	+
139	+++	+	140	+++	+
141	+++	+	142	+++	+
143	+++	+	144	+++	+
145	++	+	146	+++	+
147	+++	+	148	+++	+
149	+++	+	150	+++	+
151	+++	+	152	+++	+
153	++	+	154	+++	+
155	+++	+	156	+++	+

[Tabla 108]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
157	+++	+	158	+++	+
159	++	+	160	+++	+
161	+++	+	162	+++	+
163	+++	+	164	+++	+
165	+++	+	166	++	+
167	+++	+	168	++	+
169	++	+	170	++	+
171	++	+	172	++	+
173	+++	++	174	+++	+
175	+++	+	176	+++	+

ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
177	+++	+	178	+++	+
179	+++	+	180	+++	+
181	++	+	182	+++	+
183	+++	+	184	+++	+
185	+++	+	186	+++	+
187	+++	+	188	+++	+
189	+++	+	190	++	+
191	++	+	192	++	+
193	++	+	194	+++	+
195	++	+	196	++	+
197	++	+	198	+++	+
199	+++	+	200	+++	+
201	+++	+	202	++	+
203	+++	+	204	++	+
205	+++	+	206	+++	+
207	+++	+	208	+++	+

[Tabla 109]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
209	+++	+	210	+++	+
211	+++	+	212	+++	+
213	+++	+	214	+++	+
215	+++	+	216	+++	+
218			219		
220	+++	+	221	+++	+
222	+++	+	223	+++	+
224	+++	+	225	+++	+
226	+++	+	227	+++	+
228	+++	+	229	+++	+
230	+++	+	231	+++	+
232	+++	+	233	+++	+
234	++	+	235	+++	+
236	+++	+	237	+++	+
238	+++	+	239	+++	+
240	+++	+	241	+++	+
242	+++	+	243	+++	+
244	+++	+	245	+++	+
246	+++	+	247	+++	+
248	+++	+	249	++	+



ES 2 852 123 T3

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
250	+++	+	251	+++	+
252	+++	+	253	+++	+
254	+++	+	255	+++	+
256	+++	+	257	+++	+
258	+++	+	259	+++	+
260	+++	+	261	+++	+

[Tabla 110]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
262			263		
264	+++	+	265	+++	+
266	+++	+	267	+++	+
268	+++	+	269	+++	+
270	+++	+	271	+++	+
272	+++	+	273	+++	+
274	+++	+	275	+++	+
276	+++	+	277	++	+
278	+++	+	279	+++	+
280	++	+	281	+++	+
282	+++	+	283	++	+
284	++	+	285	++	+
286	+++	+	287	+++	+
288	+++	+	289	+++	+
290	++	+	291	+++	+
292	+++	+	293	++	+
294	+++	+	295	+++	+
296	+++	+	297	+++	+
298	+++	+	299	++	+
300	++	+	301	++	+
302	+++	++	303	+++	+
304	+++	++	305	+++	++
306	+++	++	307	+++	++
308	+++	+	309	+++	+
310	+++	+	311	+++	+
312	+++	+	313	+++	+

[Tabla 111]

Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2	Compuesto N.º	Símbolo de actividad CDK4	Símbolo de actividad CDK2
314	+++	+	315	+++	+
316	+++	+	317	+++	+
318	+++	+	319	+++	++
320	+++	+	321	+++	+
322	+++	+	323	++	+
324	+++	+	325	+++	+
326	+++	+	327	+++	+
328	+++	+	329	+++	++
330	++	+	331	++	+
332	++	+	333	+++	+
334	+++	+	335	++	+
336	++	+	337	++	+

**[Ejemplo 22]****Actividad inhibidora de CDK6/ciclina D3 Humana**

- 5 La actividad inhibidora de CDK6/ciclina D3 se determinó mediante el ensayo de desplazamiento de movilidad fuera del chip (MSA). El MSA separa las proteínas entre sí sobre la base de una diferencia en la movilidad electroforética según el peso molecular o la carga eléctrica de las proteínas. La actividad quinasa se determina cuantificando el grado de fosforilación mediante análisis electroforético de un cambio positivo a negativo en la carga eléctrica del sustrato fosforilado por la quinasa.
- 10 Cada solución se preparó con un tampón de ensayo que contenía HEPES 20 mM (pH 7,5), Triton X-100 al 0,01 % y ditiotreitól 2 mM. Se preparó una solución de compuesto de ensayo diluyendo el compuesto de ensayo con sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración 100 veces mayor que la concentración final y, a continuación, una dilución 25 veces mayor con el tampón de ensayo a una concentración cuatro veces mayor que la concentración final. Se preparó una solución de ATP/sustrato/metal para tener una concentración cuatro veces mayor que la concentración final.
- 15 Se preparó una solución de enzima para tener una concentración dos veces mayor que la concentración final. La concentración final de enzima se ajustó a un nivel apropiado sobre la base de la señal de actividad enzimática y la actividad inhibidora de un compuesto de control positivo.
- La solución del compuesto de ensayo (5 µL/pocillo) y la solución de ATP/sustrato/metal (5 µL/pocillo) se agregaron a una placa de 384 pocillos y la solución de enzima o el tampón de ensayo (10 µL/pocillo) se agregaron a la placa (cantidad total de la mezcla de reacción: 20 µL/pocillo) para el inicio de la reacción enzimática. La mezcla de reacción tenía una composición de HEPES 20 mM (pH 7.5), Triton X-100 al 0,01 %, ditiotreitól 2 mM, sustrato peptídico 1000 nM (DYRKtide-F), ATP 300 µM, cloruro de magnesio 5 mM, DMSO al 1 % y una concentración predeterminada de CDK6/ciclina D3. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante cinco horas y, a continuación, se añadió a la placa un tampón de terminación (QuickScout Screening Assist MSA, fabricado por Carna Biosciences, Inc.) (60 µL/pocillo) para la terminación de la reacción. Posteriormente, el péptido sustrato y el péptido fosforilado en la mezcla de reacción se separaron entre sí y se cuantificaron con LabChip 3000 (fabricado por Caliper Lifesciences). La reacción de la quinasa se evaluó mediante la relación de producto (P/(P + S)) calculada a partir de la altura del pico (S) del péptido sustrato y la altura del pico (P) del péptido fosforilado.
- 20 Se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática para cada compuesto de ensayo (nota: actividad enzimática = 100 % en el caso de la adición de la solución enzimática y la adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo, mientras que la actividad enzimática = 0 % en el caso de adición del tampón de ensayo en lugar de la solución de enzima y adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo). El porcentaje de inhibición de la actividad enzimática se ajustó a una curva de respuesta a la dosis, para determinar una concentración inhibidora del 50 % contra CDK6/ciclina D3.
- 30 La actividad inhibidora de cada compuesto contra CDK6/ciclina D3 se mostró en las tablas que se describen a continuación. En cada tabla, "+++ " corresponde a IC<sub>50</sub> <10 nM, "++ " 10 nM ≤ IC<sub>50</sub> <100 nM y "+" 100 nM ≤ IC<sub>50</sub>.
- 35

**[Ejemplo 23]****Evaluación del estado patológico después de la administración del compuesto según la presente invención**

5 Se administró por vía intraperitoneal un cóctel de anticuerpos monoclonales contra el colágeno tipo II (cóctel de MoAb artritogénico (Chondrex n. ° 53100), 4,8 mg/ml) (250 µl/cabeza) a un grupo de ratones con artritis inducida por anticuerpos de colágeno (CAIA) (vehículo/+, grupo de administración del fármaco) (día 1). Se administró LPS(solución de LPS(E. coli 01 11: B4) (Chondrex n. ° 9028), 0,5 mg/ml) por vía intraperitoneal (100 µl/cabeza) el día 4 para inducir la enfermedad. El fármaco se evaluó sobre la base de la puntuación patológica hasta el día 9. El fármaco se administró por vía oral consecutivamente desde el día 4 al día 8 una vez al día.

10 En ratones de un grupo no inducido por enfermedad (vehículo/- grupo), se administró PBS(pH 7.2, Gibco n. ° 20012-027) por vía intraperitoneal (250 µl/cabeza) el día 1 y se administró LPS por vía intraperitoneal el día 4.

El fármaco se evaluó sobre la base de la puntuación patológica (puntuación 0 a 4 para cada una de las extremidades, evaluada por la puntuación total). Los criterios de puntuación son los siguientes:

puntuación 0: sin cambios;

puntuación 1: inflamación de una sola extremidad;

15 puntuación 2: inflamación de muñeca y tobillo o inflamación de dos o más extremidades;

puntuación 3: inflamación de la muñeca y el tobillo e inflamación de una o más extremidades; y

puntuación 4: inflamación de muñeca y tobillo e inflamación de todas las extremidades.

**[Ejemplo 24]****Ensayo de proliferación celular utilizando líneas celulares**

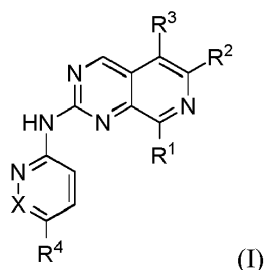
20 El efecto de los compuestos de ensayo sobre el glioblastoma se evaluó de acuerdo con un ensayo de proliferación celular usando líneas celulares. Se midió una cantidad de ATP en las células cultivadas después de 120 horas con un compuesto de ensayo para evaluar la influencia del compuesto de ensayo sobre la proliferación celular.

25 Las líneas celulares utilizadas fueron células T98G y células U-87MG derivadas de glioblastoma, ambas obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC). Se distribuyó una suspensión celular (45 µl) que contenía una solución de cultivo que contenía un 10 % de suero bovino fetal (FBS) en una placa de 384 pocillos y se cultivó a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de 24Horas de cultivo, se añadieron 5 µl de HEPES 20 mM (pH 7.4) que contenía el compuesto de ensayo (concentración final de DMSO: 0,4 %) y la suspensión celular se cultivó de nuevo en las mismas condiciones. Después de 120 horas, se distribuyeron 25 µl de reactivo de 1 etapa ATPlite (PerkinElmer) en cada uno de los pocillos y la placa se agitó durante dos minutos. Se dejó reposar la placa en un lugar oscuro durante cinco minutos y se registró la luminiscencia en el lector multimodo Envision (PerkinElmer). El compuesto de ensayo se evaluó en el intervalo de 10<sup>-5</sup> M a 10<sup>-9</sup> M.

30 El valor de fondo antes de la adición del compuesto de ensayo se determinó de la siguiente manera: se distribuyeron 5 µL de HEPES 20 mM (pH 7.4) que contenía DMSO al 4 % en los pocillos después de 24Horas de cultivo, se añadieron 25 µL de reactivo de 1 etapa ATPlite, y se registró la luminiscencia como valor de fondo. La luminiscencia máxima (100 %) se registró a partir de una suspensión de células cultivada durante 120 horas en las mismas condiciones que anteriormente. Se representaron los contenidos de los compuestos de ensayo y su luminiscencia (%), y se calculó la concentración inhibidora del 50 % hasta el valor máximo de proliferación celular.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en el que en la fórmula,

- 5  $R^1$  representa cicloalquilo  $C_{3-12}$ , cicloalqueno  $C_{4-12}$ , heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada grupo que contiene heteroátomos representado por  $R^1$  contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, = O, -OH, -CN, -COOH, -COOR<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup>, cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$  y de cero a seis átomos de flúor,
- 10 heterociclilo de 3- a 10 miembros sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$  y de cero a seis átomos de flúor,
- acilo  $C_{1-8}$  sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$ , y de cero a seis átomos de flúor, y
- alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$  y de cero a seis átomos de flúor;
- 15  $R^6$  y  $R^7$  cada uno representa independientemente alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$  y de cero a seis átomos de flúor;
- $R^2$  representa alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterociclilo de 4 a 6 miembros, acilo  $C_{1-8}$ , -COOR<sup>8</sup>, o -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, donde cada uno de alquilo  $C_{1-8}$  representado por  $R^2$  se sustituye independientemente con cero a un grupo -OH, cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$  sustituidos con cero a un grupo -OH, cero a un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  y de cero a tres átomos de flúor y de
- 20 cero a cinco átomos de flúor; cada uno de cicloalquilo  $C_{3-8}$  representado por  $R^2$  se sustituye independientemente con
- cero a un grupo -OH,
- cero a dos grupos alcoxi  $C_{1-8}$  sustituidos con cero a un grupo -OH, cero a un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ , y de cero a tres átomos de flúor,
- de cero a un grupo hidroximetilo, y
- 25 de cero a cinco átomos de flúor;
- siempre que  $R^2$  no es un alquilo  $C_{1-8}$ , no sustituido ni un cicloalquilo  $C_{3-8}$  no sustituido ni grupo trifluorometilo;
- cada uno de  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;
- cada heterociclilo de 4 a 6 miembros representado por  $R^2$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, grupo -OH, grupos alquilo  $C_{1-4}$  y grupos alcoxi  $C_{1-4}$ ;
- 30 cada uno de grupo acilo  $C_{1-8}$ , -COOR<sup>8</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> representado por  $R^2$  está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo -OH y grupos alcoxi  $C_{1-4}$ ;
- $R^9$  y  $R^{10}$  de -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> representado por  $R^2$  están opcionalmente unidos mediante un enlace simple o -O- para formar un anillo que incluye el átomo de nitrógeno unido a  $R^9$  y  $R^{10}$ ;
- 35 cada grupo heterociclilo representado por  $R^2$  contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo en el caso de un anillo de 4 o 5 miembros, y de uno a dos átomos de oxígeno como heteroátomos en el caso de un anillo de 6 miembros;
- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  o un átomo de halógeno;
- X representa CR<sup>11</sup> o un átomo de nitrógeno;

R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>4</sup> está representado por -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>;

A<sup>1</sup> representa un enlace simple o alquileo C<sub>1-8</sub>;

5 uno a dos átomos de carbono sp<sup>3</sup> en cualquier posición de A<sup>1</sup> se reemplazan opcionalmente de forma independiente con una o dos estructuras seleccionadas del grupo que consiste en -O-, -NR<sup>14-</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-O-, -C(=O)-NR<sup>15-</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>16-</sup>, -NR<sup>17-</sup>-C(=O)-, -NR<sup>18-</sup>-C(=O)-O-, -NR<sup>19-</sup>-C(=O)-NR<sup>20-</sup>, -S(=O)<sub>p</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>21-</sup>, -NR<sup>22-</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, y -NR<sup>23-</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24-</sup>, siempre que ninguna estructura seleccionada de -O-O-, -O-NR<sup>14-</sup>, -NR<sup>14-</sup>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-NR<sup>14-</sup>, y -NR<sup>14-</sup>-CH<sub>2</sub>-O- se forma en el caso de sustitución de dos átomos de carbono sp<sup>3</sup>;

10 A<sup>2</sup> representa un enlace simple, alquileo C<sub>1-7</sub>, cicloalquileo C<sub>3-12</sub>, cicloalquilideno C<sub>3-12</sub>, heterociclileno de 4 a 12 miembros, heterociclideno de 4 a 12 miembros, arileno C<sub>6-10</sub> o heteroarileno de 5 a 10 miembros;

15 A<sup>3</sup> representa un halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>25</sup>, -OR<sup>26</sup>, -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, -C(=O)R<sup>29</sup>, -C(=O)-OR<sup>30</sup>, -O-C(=O)R<sup>31</sup>, -OC(=O)-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -C(=O)-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>36-</sup>-C(=O)R<sup>37</sup>, -NR<sup>38-</sup>-C(=O)-OR<sup>39</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>40</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, o -NR<sup>43-</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>; siempre que A<sup>3</sup> representa -R<sup>25</sup> si el terminal de A<sup>1</sup> en el lado de A<sup>2</sup> es una estructura seleccionada del grupo que consta de -O-, -NR<sup>14-</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -O-C(=O)-O-, -C(=O)-NR<sup>15-</sup>, -OC(=O)-NR<sup>16-</sup>, -NR<sup>17-</sup>-C(=O)-, -NR<sup>18-</sup>-C(=O)-O-, -NR<sup>19-</sup>-C(=O)-NR<sup>20-</sup>, -S(=O)<sub>p</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>21-</sup>, -NR<sup>22-</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, y -NR<sup>23-</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24-</sup> y A<sup>2</sup> es un enlace sencillo;

20 cada uno de R<sup>14</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>41</sup> y R<sup>43</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>1-8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclil de 4 a 12 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada uno de R<sup>15</sup> a R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>44</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclil de 4 a 12 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>;

25 cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y R<sup>14</sup> a R<sup>44</sup> contenido en A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos independientemente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, = O, -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a dos grupos OH, cero a dos grupos -OR<sup>45</sup>, y de cero a seis átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>46</sup>, y de cero a seis átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>47</sup>, y de cero a seis átomos de flúor, y heterociclilo de 4 a 12 miembros sustituido con cero a dos grupos -OH, de cero a dos grupos -OR<sup>49</sup> y de cero a seis átomos de flúor;

R<sup>14</sup> a R<sup>44</sup> opcionalmente se unen en A<sup>1</sup>, en A<sup>3</sup>, entre A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, entre A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup>, o entre A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> a través de un enlace simple, -O-, -NR<sup>50-</sup>, o -S(=O)<sub>p</sub>- para formar un anillo;

R<sup>11</sup> opcionalmente está unido con A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, o A<sup>3</sup> a través de un enlace simple, -O-, -NR<sup>51-</sup>, o -S(=O)<sub>p</sub>- para formar un anillo;

35 R<sup>45</sup> a R<sup>47</sup> y R<sup>49</sup> a R<sup>51</sup> cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con cero a un grupo -OH y cero a seis átomos de flúor;

p representa un número entero de cero a dos; y

40 cada uno de los heterociclilo, heteroarilo, (heterociclil)-alquilo y (heteroaril)-alquilo representado por A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> y el heterociclideno, heterociclideno y heteroarileno representados por A<sup>2</sup> contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, heterociclilo de 4 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

45 cada grupo que contiene heteroátomos representado por R<sup>1</sup> contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de flúor, = O, -OH, -COOH y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de cero a seis átomos de flúor;

50 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup>, o -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

- alquilo C<sub>1-8</sub> representado por R<sup>2</sup> se sustituye con  
 cero a uno -OH,  
 cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituidos con cero a un grupo -OH, cero a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, y de cero a tres átomos de flúor, y
- 5 de cero a cinco átomos de flúor;  
 siempre que R<sup>2</sup> no es un alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido ni trifluorometilo;  
 cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 X representa CR<sup>11</sup> o un átomo de nitrógeno;
- 10 R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> está representado por -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; dónde  
 A<sup>1</sup> representa un enlace simple o alquileo C<sub>1-4</sub>;  
 un átomo de carbono sp<sup>3</sup> en cualquier posición de A<sup>1</sup> se reemplaza opcionalmente con una estructura seleccionada del grupo que consta de -O-, -NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>17</sup>-C(=O)- y -NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;
- 15 A<sup>2</sup> representa un enlace sencillo, heterociclileno de 4 a 12 miembros, arileno C<sub>6-10</sub> o heteroarileno de 5 a 10 miembros;  
 A<sup>3</sup> representa un halógeno, -CN, -R<sup>25</sup>, -OR<sup>26</sup>, -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, -C(=O)R<sup>29</sup>, -C(=O)-OR<sup>30</sup>, -O-C(=O)R<sup>31</sup>, -OC(=O)-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -C(=O)-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>36</sup>-NR<sup>38</sup>-C(=O)-OR<sup>39</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>40</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, o -NR<sup>43</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>; siempre que A<sup>3</sup> representa -R<sup>25</sup> si el terminal de A<sup>1</sup> en el lado de A<sup>2</sup> es -O-, -NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>17</sup>-C(=O)- o -NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- y A<sup>2</sup> es un enlace sencillo;
- 20 cada uno de R<sup>14</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>41</sup> y R<sup>43</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, acilo C<sub>1-8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclil de 4 a 12 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- 25 cada uno de R<sup>15</sup> a R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>44</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) alquilo C<sub>1-3</sub>, (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-3</sub> o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- 30 cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y R<sup>14</sup> a R<sup>44</sup> en A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos independientemente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, = O, halógeno y alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a un grupo -OH y cero a seis átomos de flúor;
- R<sup>11</sup> y A<sup>1</sup> se unen opcionalmente mediante un enlace sencillo para formar un anillo.
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,  
 en el que R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y/o  
 en el que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con uno a cuatro átomos de flúor, o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a uno -OH y  
 35 cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituidos con cero a un grupo -OH, cero a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> y de cero a tres átomos de flúor.
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,  
 en el que R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y/o  
 en el que R<sup>2</sup> es heterociclilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes  
 40 seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o un grupo acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup>, o -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, con cada uno de los grupo acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> estando opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>.
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,  
 en el que X representa CR<sup>11</sup> o un átomo de nitrógeno; y/o
- 45 en el que A<sup>1</sup> es un enlace simple, representa un grupo metileno cuyo átomo de carbono sp<sup>3</sup> no se reemplaza con otra

estructura, o es -O-.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, en el que X representa CR<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 A<sup>1</sup> representa alquileno C<sub>1-8</sub>;

un átomo de carbono sp<sup>3</sup> en cualquier posición de A<sup>1</sup> se reemplaza con una estructura seleccionada del grupo que consta de -NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>17</sup>-C(=O)- y -NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-; y

R<sup>11</sup> y A<sup>1</sup> se unen mediante un enlace sencillo para formar un anillo.

10 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en el que A<sup>2</sup> representa heterociclileno de 5 a 9 miembros;

en el que A<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, = O, -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>45</sup>, y de cero a seis átomos de flúor,

cicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>46</sup>, y de cero a seis átomos de flúor,

15 alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>47</sup>, y de cero a seis átomos de flúor, y

heterociclilo de 4 a 12 miembros sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos -OR<sup>49</sup> y de cero a seis átomos de flúor.

20 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, o en el que A<sup>3</sup> es un halógeno, -CN, -R<sup>25</sup>, -OR<sup>26</sup>, -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, -C(=O)R<sup>29</sup>, o -C(=O)-RO<sup>30</sup>, y cada uno de R<sup>25</sup> a R<sup>30</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido (heterociclilo de 4 a 12 miembros), o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido (cicloalquilo C<sub>3-12</sub>).

25 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8, en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 seleccionado entre:

[2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-8-morfolin-4-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

30 [2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

1-[6-(hidroximetil)-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-2-ona

6-(difluorometil)-N-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-8-morfolin-4-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

[8-ciclohexil-2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

[2-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

35 [8-morfolin-4-il-2-[[5-piperazin-1-ilpiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

6-(difluorometil)-8-morfolin-4-il-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

[2-[[5-piperazin-1-ilpiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

[8-fenil-2-[[5-piperazin-1-ilpiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol-6-(difluorometil)-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

40 6-(difluorometil)-8-fenil-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

6-(difluorometil)-N-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

[8-(4-metilfenil)-2-[[5-piperazin-1-ilpiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

[8-(2-metilfenil)-2-[[5-piperazin-1-ilpiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol

- [2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-tiofen-3-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- [8-(furan-3-il)-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- [8-(4-metilfenil)-2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- [8-(2-metilfenil)-2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- 5 [2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]-8-tiofen-3-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- [8-(furan-3-il)-2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- [8-(ciclohexen-1-il)-2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- Ácido 2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico
- 1-[2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 10 2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo
- 1-[2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanona
- N, N-dimetil-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida
- 2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida
- N-metil-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida
- 15 6-(difluorometil)-8-(2-metilfenil)-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 6-(difluorometil)-8-(furan-3-il)-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 6-(metoximetil)-8-morfolin-4-il-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- [5-metil-8-morfolin-4-il-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- 1-[8-morfolin-4-il-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- 20 2,2,2-trifluoro-1-[8-morfolin-4-il-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 6-(1,1-difluoroetil)-8-morfolin-4-il-N-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 2-[8-morfolin-4-il-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol
- 2-[8-morfolin-4-il-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- Ácido 1-[6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]pirrolidin-2-carboxílico
- 25 1-[6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-3-ácido carboxílico
- Ácido 1-[6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-2-carboxílico
- Ácido 1-[6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]pirrolidina-2-carboxílico
- 6-(1-metoxietil)-N-[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 30 8-(1,2,3,3a, 4,5,7,7a-octahidropirrolo[2,3-c]piridin-6-il)-6-(1-metoxietil)-N-[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- [1-[6-(1-metoxietil)-2-[(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-4-il]metanol
- 6-(1-metoxietil)-8-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-N-[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- (1R)-1-[8-(azetidín-1-il)-2-[(5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 35 (1R)-1-[2-[(5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[(5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 1-[6-[[8-(azetidín-1-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona



- 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (1R)-1-[2-[[6-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 5 (1R)-1-[2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-morfolin-4-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 10 (1R)-1-[8-(azepan-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-[2-(dimetilamino)etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-[2-(dimetilamino)etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-(4-fluoropiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-piperidin-1-il-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 15 (1R)-1-[8-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidina -6-il]etanol
- 1-[6-[[8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- 1-[[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperidina -4-ol
- 1-[[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperidina -4-ol
- 1-[[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-morfolin-4-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperidina -4-ol
- 20 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-morfolin-4-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 1-[6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[[5-[[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-4-ol
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona
- 25 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-morfolin-4-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona
- (1R)-1-[8-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 30 Ácido 1-[6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-4-carboxílico
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 35 (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[[6-(2-hidroxietil)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 40 (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[[6-[2-(dimetilamino)etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol

- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 5 (1R)-1-[8-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[(6-metil-5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-pirrolidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[(6-metil-5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]-6-metilpiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 10 4-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1,4-diazepan-5-ona
- 1-[6-[[8-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (1R)-1-[2-[(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 2-[2-[[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 1-[6-[[6-(2-hidroxietyl)-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- 15 2-[2-[(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 2-[8-piperidin-1-il-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 2-[4-[[6-[[6-(hidroximetil)-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperazin-1-il]etanol
- 1-[6-[[6-(hidroximetil)-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 20 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 25 (1R)-1-[8-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 30 (1R)-1-[8-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 35 1-[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-4-ol
- [2-[(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- [2-[[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]metanol
- 2-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 2-[2-[[6-[2-(dimetilamino) etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 40 (1R)-1-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5R-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol

- (1R)-1-[8-(3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-[4-(2-metilsulfonietil) piperazin-1-il]piridazin-3-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidina -6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 5 (1R)-1-[8-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 6-[(1R)-1-metoxietil]-N-(6-piperazin-1-il)piridazin-3-il]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 6-[(1R)-1-metoxietil]-N-[5-(piperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 10 4-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-pirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1-metil-1,4-diazepan-5-ona
- 4-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1-metil-1,4-diazepan-5-ona
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-etilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il) piridazin-3-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidina -6-il]etanol
- 15 8-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-[(1R)-1-metoxietil]-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-[(1R)-1-metoxietil]-N-(6-piperazin-1-il)piridazin-3-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2- amina
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1,4 -diazepan-2-ona
- 2-[4-[[6-[[6-(difluorometil)-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperazin-1- il]etanol
- 1-[6-(difluorometil)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-4-ol
- 20 3-[2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1, 6-naftiridin-6-il]propan-1-ol
- (1R)-1-[2-[[5-[(3S, 4S)-3-fluoro-1-(2-hidroxietyl) piperidin-4-il]oxipiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[(3S, 4R)-3-fluoro-1-(2-hidroxietyl) piperidin-4-il]oxipiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 25 (1R)-1-[8-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 1-[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]piperidin-4-ol
- 2-[2-[[6-(hidroximetil)-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 30 (1R)-1-[2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 35 (1R)-1-[8-(7-azabicclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-morfolin-4-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol

- 1-[2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-piperidin-4-ilmetanona
- 5 [1-(2-hidroxietyl) piperidin-4-il]-[2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]metanona
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-(1-metilpiperidin-4-il)metanona
- (1R)-1-[8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 1-(2-hidroxietyl)-4-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1,4-diazepan-5-ona
- 10 (1R)-1-[2-[[5-[[2(R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-ciclopropil-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidina -6-il]etanol
- 1-[6-[[8-ciclopropil-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (1R)-1-[2-[[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(ciclohexen-1-il)-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 15 (1R)-1-[8-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(azepan-1-il)-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- (1S)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- 20 (1R)-1-[2-[[6-(oxetan-3-il)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-(2-morfolin-4-iletill)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-piperidin-1-il-2-[[6-piperidin-4-ilsulfonil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-piperidin-1-il-2-[[5-piperidin-4-ilohipiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 25 (1R)-1-[2-[[5-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]oxipiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin -6-il]etanol
- (2S)-2-[8-piperidin-1-il-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- (2R)-2-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- (2R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol
- 1-[6-[[6-[(2R)-2-hidroxiopropil]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- 30 (2R)-1-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5R-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol
- (2R)-2-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- (1R)-1-[8-(azetidin-1-il)-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 35 (1R)-1-[8-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-(azetidin-3-il)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-[1-(2-hidroxietyl)azetidin-3-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]-8-(1,4-oxazepan-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 40 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-(1,4-oxazepan-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-

- il]etanol
- (1R)-1-[8-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 5 (1R)-1-[8-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 10 (2S)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperazin-1-il]propan-2-ol
- (2R)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]metil]piperazin-1-il]propan-2-ol
- (1R)-1-[8-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[6-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 15 (1R)-1-[2-[[5-[[[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[5-[[[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 20 (1R)-1-[8-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[5-[[[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- 1-[6-[[6-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (2S)-2-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- 25 1-[6-[[6-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (2S)-2-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-1-ol
- 2-[2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]acetonitrilo
- (1R)-1-[2-[[6-(oxetan-3-ilmetil)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 30 (1R)-1-[8-[(3R)-3-fluoropiperidin-1-il]-2-[[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-[(3R)-3-fluoropiperidin-1-il]-2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-(1-metilazetid-3-il)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 35 (1R)-1-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-5,7-dihidropirrol[3,4-b]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (2S)-1-[2-[[5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol
- 1-[6-[[6-[(2S)-2-hidroxiopropil]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (2S)-1-[2-[[6-(2-hidroxietyl)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol
- 8-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxolan-3-il)-N-[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 40 6-(oxolan-3-il)-N-[5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxolan-3-il)-N-(6-piperazin-1-il]piridazin-3-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

- 6-(oxolan-3-il)-N-(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-pirrolidin-2-il]metanona
- 5 [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3S)-pirrolidin-3-il]metanona
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-piperidin-2-il]metanona
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metanona
- 10 [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il]metanona
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3R)-piperidin-3-il]metanona
- 15 [(2R)-azetidin-2-il]-[2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]metanona
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietyl]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-morfolin-2-ilmetanona
- (1R)-1-[2-[[6-(2-aminoetyl)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-il]amino]-8-piperidin-1-ilpirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 20 [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metanona
- 25 [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metanona
- 30 [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R,4S)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il]metanona
- 35 [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R,4R)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S,4S)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il]metanona
- 40 [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-1-metilazetidin-2-il]metanona
- 45 [2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S)-1-metilazetidin-2-il]metanona

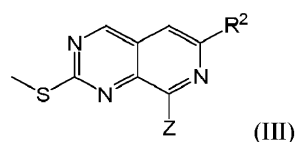
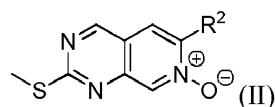


- naftiridin-6-il]-2-(azetidín-1-il)etanona
- 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona
- 5 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona
- 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-piperidín-1-iletanona
- 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etanona
- 10 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(4-fluoropiperidín-1-il)etanona
- 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-hidroxipiperidín-1-il)etanona
- 15 1-2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-fluoropiperidín-1-il)etanona 6-
- 2-[4-[[6-[[6-(oxetan-3-il)-8-piperidín-1-il]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]píridín-3-il]metil]piperazín-1-il]etanol
- 2-[4-[[6-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]píridín-3-il]metil]piperazín-1-il]etanol
- [2-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-piperidín-1-il]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-morfolin-3-il]metanona
- 20 morfolin-2-il]-2-[[6-(oxetan-3-il)-8-piperidín-1-il]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]metanona
- morfolin-3-il]-2-[[6-(oxetan-3-il)-8-piperidín-1-il]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-1-metilpirrolidín-2-il]metanona
- 25 [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S)-1-metilpirrolidín-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3S)-1-metilpirrolidín-3-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3R)-1-metilpirrolidín-3-il]metanona
- 30 [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R)-1-metilpiperidín-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S)-1-metilpiperidín-2-il]metanona
- 35 [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R, 4S)-4-hidroxí-1-metilpirrolidín-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S, 4R)-4-hidroxí-1-metilpirrolidín-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2R, 4R)-4-hidroxí-1-metilpirrolidín-2-il]metanona
- 40 [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(2S, 4S)-4-hidroxí-1-metilpirrolidín-2-il]metanona
- [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3R)-1-metilpiperidín-3-il]metanona
- 45 [2-[[8-(7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)]pirido[3,4-d]pirimidín-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-[(3S)-1-metilpiperidín-3-il]metanona

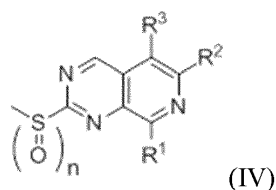




- il]-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona
- 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etanona
- 5 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(azetidin-1-il)etanona
- 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona
- 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona
- 10 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-piperidin-1-iletanona
- 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona
- 15 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(4-fluoropiperidin-1-il)etanona
- 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona
- 1-[2-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-2-(3-fluoropiperidin-1-il)etanona
- 20 4-(2-hidroxietil)-1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]piperazin-2-ona
- (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-6-metilpiridin-2-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- (1R)-1-[2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]piridazin-3-il]amino]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidina-6-il]etanol
- (1R)-1-[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]piridazin-3-il]amino]pirido[3,4-d]pirimidin-6-il]etanol
- 25 1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxipropil]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1,4-diazepan-2-ona
- 4-(2-hidroxietil)-1-[6-[[6-[(1R)-1-hidroxietil]-8-piperidin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-1,4-diazepan-2-ona
- 1-[6-[[8-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona
- 30 1-[6-[[8-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-[(1R)-1-hidroxietil]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]piridin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica que tiene actividad inhibidora de CDK4/6, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como ingrediente activo.
- 35 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención o el tratamiento de la artritis reumatoide, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral o cáncer.
15. Un derivado de pirido[3,4-d]pirimidina representado por una de las fórmulas (II), (III) o (IV) o una sal del mismo:



40



donde:

- 5 R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalqueno C<sub>4-12</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros; cada uno de los grupos que contienen heteroátomos representados por R<sup>1</sup> contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno;
- R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, = O, -OH, -CN, -COOH, -COOR<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de cero a seis átomos de flúor,
- 10 heterociclilo de 3- a 10 miembros sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de cero a seis átomos de flúor,
- alilo C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>, y de cero a seis átomos de flúor, y
- alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de cero a seis átomos de flúor;
- cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con cero a dos grupos -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> y de cero a seis átomos de flúor;
- 15 y R<sup>1</sup> está opcionalmente protegido con un grupo protector adecuado;
- R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup>, o -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- cada alquilo C<sub>1-8</sub> representado por R<sup>2</sup> se sustituye independientemente con cero a uno -OH,
- cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituidos con cero a un grupo -OH, cero a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> y de cero a tres átomos de flúor y de cero a cinco átomos de flúor;
- 20 cada uno de cicloalquilo C<sub>3-8</sub> representado por R<sup>2</sup> se sustituye independientemente con cero a uno -OH, cero a dos grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituidos con cero a un grupo -OH, cero a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, y de cero a tres átomos de flúor,
- cero a un hidroximetilo, y
- de cero a cinco átomos de flúor;
- siempre que R<sup>2</sup> no es un alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, ni un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido, ni trifluorometilo;
- 25 cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> independientemente representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;
- cada heterociclilo de 4 a 6 miembros representado por R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- cada uno de grupo acilo C<sub>1-8</sub>, -COOR<sup>8</sup> y -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> representado por R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> de -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> representado por R<sup>2</sup> están opcionalmente unidos mediante un enlace sencillo o -O- para formar un anillo que incluye el átomo de nitrógeno al que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> están unidos;
- cada grupo heterociclilo representado por R<sup>2</sup> contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo en el caso de un anillo de 4 o 5 miembros, y de uno a dos átomos de oxígeno como heteroátomos en el caso de un anillo de 6 miembros; y
- R<sup>2</sup> está opcionalmente protegido con un grupo protector adecuado;
- 35 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> o un átomo de halógeno;
- Z representa un átomo de halógeno; y
- n representa 0, 1 o 2.