



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 006**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 471/12** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09011369 .7**

96 Fecha de presentación : **10.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2133349**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54

Título: **Inhibidores de cinasas.**

30

Prioridad: **07.10.2005 US 724619 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2011**

73

Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**1-1 Doshomachi 4-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72

Inventor/es: **Das, Sanjib;**  
**Brown, Jason, W.;**  
**Dong, Qing;**  
**Gong, Xianchang;**  
**Kaldor, Stephen, W.;**  
**Liu, Yan;**  
**Paraselli, Bheema, R.;**  
**Scorah, Nicholas;**  
**Stafford, Jeffrey, A. y**  
**Wallace, Michael, B.**

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 358 006 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**  
**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La invención se refiere a compuestos que pueden utilizarse para inhibir las cinasas así como a composiciones de materia y kits que comprenden estos compuestos. La presente invención se refiere asimismo a la utilización de los compuestos según la presente invención para tratar varios trastornos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 La invención se refiere a inhibidores de enzimas que catalizan la transferencia de fosforilo y/o que se unen a nucleótidos de ATP/GTP, a composiciones que comprenden los inhibidores y a procedimientos de utilización de los inhibidores y las composiciones de  
15 inhibidores. Los inhibidores y las composiciones que los comprenden son útiles para tratar o modular una enfermedad en la que pueden estar implicadas las fosforil transferasas, incluyendo cinasas, síntomas de tal enfermedad, o el efecto de otros hechos fisiológicos mediados por fosforil transferasas, incluyendo cinasas. La invención también proporciona asimismo procedimientos de preparación de los compuestos inhibidores y métodos para tratar  
20 enfermedades en las que están implicadas una o más actividades de la fosforil transferasa, incluyendo las cinasas.

25 Las fosforil transferasas son una gran familia de enzimas que transfieren grupos que contienen fósforo de un sustrato a otro. Según los convenios establecidos por Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), las enzimas de este tipo presentan los números de la Enzyme Commission (EC) que empiezan con 2.7.-.- (véase, Bairoch A., *The ENZYME database in Nucleic Acids Res.* 28:204-305 (2000)). Las cinasas son una clase de enzimas que funcionan en la catálisis de la transferencia de fosforilo. Las proteínas cinasas constituyen la subfamilia más grande de fosforil transferasas  
30 estructuralmente relacionadas y son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. (Véase, Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book, I and II*, Academic Press, San Diego, CA). Se cree que las proteínas cinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar. Las proteínas cinasas pueden clasificarse en  
35 familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, histidina, etc.). Se han identificado motivos de secuencia de proteínas cinasas que generalmente corresponden a cada una de estas familias de cinasas (véase, por ejemplo, Hanks, S.K.; Hunter, T., *FASEB J.* 9:576-596 (1995); Kinghton *et al.*, *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles *et al.*, *Cell* 70:419-429 (1992); Kunz *et al.*, *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos *et al.*, *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)). Las lípido cinasas (por ejemplo PI3K) constituyen un grupo separado de cinasas con similitud estructural con las proteínas cinasas.

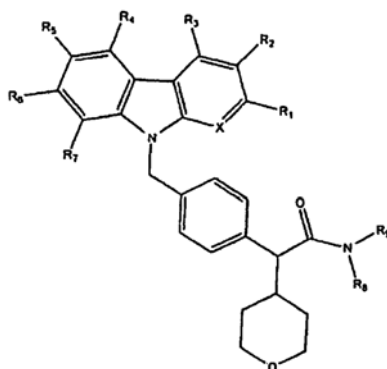
45 Las proteínas y lípido cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que comprenden de manera no limitativa, proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, episodios del ciclo celular, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, añadiendo grupos fosfato a dianas tales como proteínas o lípidos. Los episodios de fosforilación catalizados por cinasas actúan como interruptores de activación/inactivación moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La  
50 fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales

extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), episodios del ciclo celular, estrés nutricional o del entorno, etc. Las proteínas y las lípidos cinasas pueden funcionar en rutas de señalización para activar o inactivar, o modular la actividad de las dianas (o bien directa o bien indirectamente). Estas dianas pueden incluir, por ejemplo, enzimas metabólicas, proteínas reguladoras, receptores, proteínas citoesqueléticas, bombas o canales iónicos, o factores de transcripción. Se ha implicado la señalización no controlada debido a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas en varias enfermedades y estados patológicos, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, enfermedades y estados del sistema nervioso central (SNC), enfermedad cardiovascular, dermatología y angiogénesis.

El interés inicial en las proteínas cinasas como dianas farmacológicas fue estimulado por los descubrimientos de que muchos oncogenes víricos codifican las proteínas cinasas celulares estructuralmente modificadas con actividad enzimática constitutiva. Estos descubrimientos apuntaban a la posible implicación de proteínas cinasas relacionadas con oncogenes en trastornos proliferativos humanos. Posteriormente, se ha implicado la actividad proteína cinasa desregulada, resultante de una variedad de mecanismos más sutiles, en la fisiopatología de varios trastornos humanos importantes incluyendo, por ejemplo, cáncer, estados del SNC y enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario. Por tanto, ha generado mucho interés el desarrollo de inhibidores de las proteínas cinasas selectivos que puedan bloquear los síntomas y/o las patologías de la enfermedad que resultan de la actividad proteína cinasa aberrante.

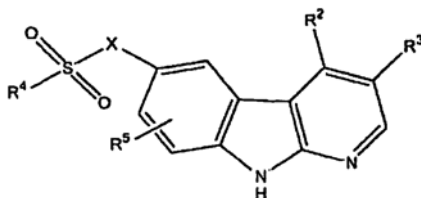
El cáncer es el resultado de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación y la muerte de células apoptóticas. Las proteínas cinasas desempeñan un papel crítico en este proceso regulatorio. Una lista no limitativa parcial de tales cinasas incluye ab1, Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-Kit, c-Met, c-Src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, Ros, Tie1, Tie2, Trk, Yes y Zap70. En la biología de mamíferos, tales proteínas cinasas comprenden rutas de señalización de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK). Las rutas de señalización de MAPK se activan de manera inapropiada mediante una variedad de mecanismos asociados a enfermedades comunes tales como mutación de genes ras y desregulación de receptores de factores de crecimiento (Magnuson *et al.*, *Seminars in Cancer Biology* 5:247-252 (1994)). Por tanto, la inhibición de proteínas cinasas es un objeto de la presente invención.

Las Aurora cinasas (Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C) son serina/treonina proteínas cinasas que se han implicado en cáncer humano, tal como de colon, de mama y otros tumores sólidos. Se cree que Aurora-A (también denominada algunas veces AIK) está implicada en acontecimientos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-A puede desempeñar un papel en el control de la segregación precisa de cromosomas durante la mitosis. Una mala regulación del ciclo celular puede conducir a la proliferación celular y otras anomalías. En tejido de cáncer de colon humano, se ha descubierto que se sobreexpresan Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C (véase, Bischoff *et al.*, *EMBO J.*, 17:3052-3065 (1998); Schumacher *et al.*, *J. Cell Biol.* 143:1635-1646 (1998); Kimura *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272:13766-13771 (1997)). El documento EP-A-1367058 describe los compuestos de fórmula general:



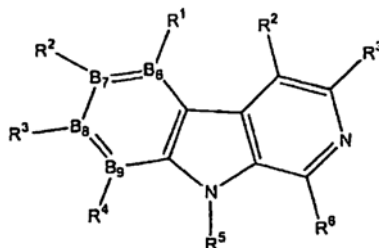
5

Los compuestos descritos presentan una actividad de inhibición de la secreción de lipoproteínas relacionadas con apo B y son útiles en el tratamiento de hiperlipidemia, arteriosclerosis, obesidad y pancreatitis. El documento WO 2006/131552, que se publicó tras la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe los compuestos de fórmula general:



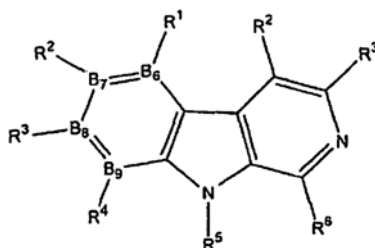
10

Los compuestos descritos son inhibidores de CDX-1 y son adecuados para tratar enfermedades caracterizadas por una proliferación celular anómala o excesiva. El documento EP-A-1 134 221 describe los compuestos de fórmula general:



15

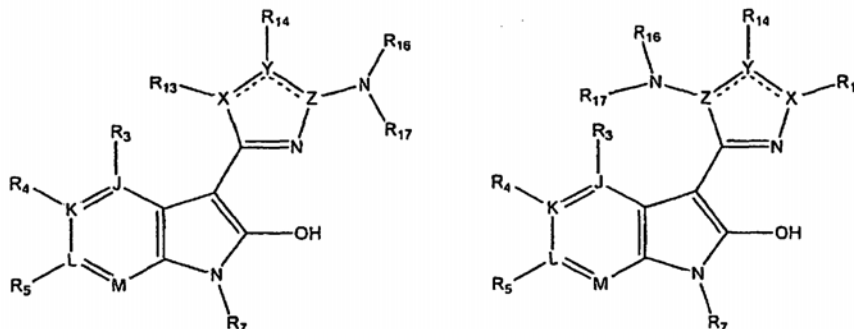
Los compuestos descritos son inhibidores de IκB cinasas y son adecuados para tratar enfermedades en cuyo curso está implicado un aumento de la actividad de NFκB. El documento EP-A-1 209 158 también describe los compuestos de fórmula general:



20

Los compuestos descritos son inhibidores de I $\kappa$ B cinasas y son adecuados para tratar enfermedades en cuyo curso está implicado un aumento de la actividad de NF $\kappa$ B. El documento WO 2005/123672, que se publicó tras la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe los compuestos de fórmula general:

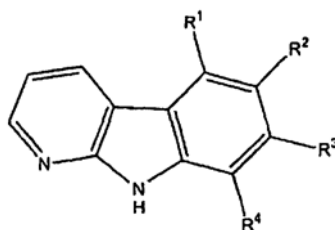
5



Estos compuestos son útiles como inhibidores de las cinasas.

10

I. Bhatti *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1997, 3581-3585, describen la síntesis de compuestos de fórmula:



15

L.K. Mehta *et al.* J Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1993, 1261-1267, describen la síntesis de compuestos de  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -carbolina y derivados de quinona de los mismos.

20

Existe una necesidad persistente de descubrir nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las proteínas cinasas, específicamente pero sin limitarse a Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C son dianas especialmente atractivas para el descubrimiento de nuevos compuestos terapéuticos debido a su importante papel en cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.

25

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad de inhibición de las cinasas. La presente invención proporciona asimismo composiciones, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos.

30

En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de las cinasas según la presente invención como principio activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender opcionalmente 0,001% a 100% de uno o más inhibidores de cinasas de la presente invención. Estas composiciones

5 farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse mediante una variedad de vías amplia, incluyendo por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, mediante liposomas, mediante inhalación, por vía vaginal, por vía intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía subcutánea, por vía intraadiposa, por vía intraarticular o por vía intratecal. Las composiciones pueden asimismo administrarse o coadministrarse en formas farmacéuticas de liberación lenta.

10 La invención se refiere asimismo a kits y otros artículos de fabricación para tratar estados patológicos asociados con cinasas.

15 En una forma de realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de las cinasas de la presente invención en combinación con las instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis única o múltiple.

25 En otra forma de realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de las cinasas de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis única o múltiple.

30 Se proporcionan asimismo unos procedimientos para preparar compuestos, composiciones y kits según la presente invención. Por ejemplo, se proporcionan varios esquemas sintéticos en la presente memoria para sintetizar compuestos según la presente invención.

35 Se proporcionan asimismo procedimientos para utilizar compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación según la presente invención.

40 En una forma de realización, los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación se utilizan para inhibir cinasas.

45 En otra realización, los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación se utilizan para tratar un estado patológico para el que las cinasas poseen una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico.

50 En otra realización, la invención comprende un compuesto según la presente invención para su utilización como medicamento.

En otra realización, se proporciona un compuesto según la presente invención para su

utilización en la inhibición de la proliferación celular.

Se indica con respecto a todas las formas de realización anteriores que la presente invención pretende comprender todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos, independientemente de si tales formas ionizadas y solvatos se especifican puesto que se conoce bien en la materia administrar agentes farmacéuticos en una forma solvatada o ionizada. También se indica que a menos que se especifique una estereoquímica particular, la mención de un compuesto pretende comprender todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros dependiendo del número de centros quirales), independientemente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique lo contrario, la mención de un compuesto pretende comprender todos los posibles tautómeros y formas de resonancia. Con respecto a las reivindicaciones, la expresión “compuesto que comprende la fórmula” pretende comprender el compuesto y todos los solvatos y las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables, todos los posibles estereoisómeros y todos los posibles tautómeros y formas de resonancia a menos que se especifique específicamente lo contrario en la reivindicación particular.

## DEFINICIONES

A menos que se establezca lo contrario, los términos siguientes utilizados en la memoria descriptiva y reivindicaciones presentarán los significados siguientes en el contexto de la presente solicitud.

“Alicíclico” hace referencia a un resto que comprende una estructura de anillo no aromática. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más dobles o triples enlaces. Los restos alicíclicos también pueden comprender opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de restos alicíclicos comprenden de manera no limitativa, restos con anillos  $C_{3-8}$  tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

“Alifático” hace referencia a un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturado o parcialmente insaturado con uno, dos o más dobles o triples enlaces.

“Alcoxilo” hace referencia a un resto oxígeno que presenta un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos.

“Alquilo” representado por sí mismo hace referencia a un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado que presenta una cadena de átomos de carbono, opcionalmente con oxígeno (véase “oxaalquilo”), oxoalquilo (véase “oxoalquilo”), azufre (véase “tioalquilo”), o átomos de nitrógeno (véase “azaalquilo”) entre los átomos de carbono. Normalmente se utilizan alquilo  $C_X$  y alquilo  $C_{X-Y}$  en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  incluye alquilos que presentan una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares). Alquilo representado junto con otro radical

(por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo) hace referencia a un radical divalente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado que presenta el número de átomos indicado o cuando no se indica ningún átomo hace referencia a un enlace (por ejemplo, aril(C<sub>6-10</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares).

“Alquenilo” hace referencia a una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

“Alquinilo” hace referencia a una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

“Alquileno”, a menos que se indique otra cosa, hace referencia a un radical divalente lineal o ramificado, saturado o insaturado, alifático. Normalmente se utilizan alquileno C<sub>x</sub> y alquileno C<sub>x-y</sub> en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno C<sub>1-6</sub> incluye metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), trimetileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), tetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2-butenileno (-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 2-metiltetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), pentametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

“Alquenileno” hace referencia a una cadena de carbono divalente, lineal o ramificada que presenta uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de alquenileno incluyen eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo y similares.

“Alquinileno” hace referencia a una cadena de carbono divalente, lineal o ramificada que presenta uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de alquinileno incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo y similares.

“Alquilideno” hace referencia a un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado conectado a la molécula original mediante un doble enlace. Normalmente se utilizan alquilideno C<sub>x</sub> y alquilideno C<sub>x-y</sub> en los que X y Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno C<sub>1-6</sub> incluye metileno (=CH<sub>2</sub>), etilideno (=CHCH<sub>3</sub>), isopropilideno (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), propilideno (=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), alilideno (=CH-CH=CH<sub>2</sub>) y similares).

“Amino” hace referencia a un resto nitrógeno que presenta dos sustituyentes adicionales en los que, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-10</sub>, -N(alquilo C<sub>1-10</sub>)<sub>2</sub>, -NHarilo, -NHheteroarilo, -N(arilo)<sub>2</sub>, -N(heteroarilo)<sub>2</sub> y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno también pueden formar un anillo. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

“Azaalquilo” hace referencia a un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto cuando uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos (-N-). Por ejemplo, un azaalquilo (C<sub>1-10</sub>) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.



“Animal” incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

5 “Aromático” hace referencia a un resto en el que los átomos constituyentes constituyen un sistema de anillo insaturado, todos átomos en el sistema de anillo están hibridados en  $sp^2$  y el número total de electrones pi es igual a  $4n+2$ . Un anillo aromático puede ser tal que los átomos de anillo son sólo átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y que no son de carbono (véase heteroarilo).

10 “Ariilo” hace referencia a un conjunto de anillos monocíclico o policíclico en el que cada anillo es aromático o cuando se condensa con uno o más anillos forma un conjunto de anillos aromático. Si uno o más átomos de anillo no son carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Normalmente se utilizan arilo  $C_x$  y arilo  $C_{x-y}$  en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo.

15 “Bicicloalquilo” hace referencia a un conjunto de anillos policíclico en puente o bicíclico condensados saturados o parcialmente insaturados.

20 “Bicicloarilo” hace referencia a un conjunto de anillos bicíclico en el que los anillos están unidos mediante un enlace sencillo o condensados y a menos uno de los anillos que comprende el conjunto es aromático. Normalmente se utilizan bicicloarilo  $C_x$  y bicicloarilo  $C_{x-y}$  en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos bicíclico y directamente unidos al anillo.

25 “Anillo puente” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo que se une a otro anillo para formar un compuesto que presenta una estructura bicíclica en la que dos átomos de anillo que son comunes a ambos anillos no están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no limitativos de compuestos comunes que presentan un anillo puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico pueden comprender también heteroátomos.

30 “Carbamoílo” hace referencia al radical  $-OC(O)NR_aR_b$  en el que  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente dos sustituyentes adicionales en los que un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno.

35 “Carbociclo” hace referencia a un anillo constituido por átomos de carbono.

40 “Derivado de cetona carbocíclico” hace referencia a un derivado carbocíclico en el que el anillo contiene un resto  $-CO-$ .

45 “Carbonilo” hace referencia al radical  $-CO-$ . Se indica que el radical carbonilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar grupos carbonilo diferentes incluyendo ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.

50 “Carboxilo” hace referencia al radical  $-CO_2-$ . Se indica que los compuestos de la invención que contienen restos carboxilo pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, en los que el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para restos carboxilo incluyen bencilo, terc-butilo y similares.

“Ciano” hace referencia al radical  $-CN$ .

5 “Cicloalquilo” hace referencia a un conjunto de anillos policíclico en puente, bicíclico condensados o monocíclico, saturados o parcialmente insaturados, no aromáticos. Normalmente se utilizan cicloalquilo  $C_X$  y cicloalquilo  $C_{X-Y}$  en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos. Por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-10}$  incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo y similares.

10 “Cicloalquileno” hace referencia a un conjunto de anillos policíclico o monocíclico, saturados o parcialmente insaturados divalente. Normalmente se utilizan cicloalquileno  $C_X$  y cicloalquileno  $C_{X-Y}$  en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos.

15 “Enfermedad” incluye específicamente cualquier estado insano de un animal o parte del mismo e incluye un estado no sano que puede estar provocado por, o ser inherente a, una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los “efectos secundarios” de tal terapia.

20 “Anillo condensado” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo que se une a otro anillo para formar un compuesto que presenta una estructura bicíclica en la que los átomos de anillo que son comunes a ambos anillos están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no limitativos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina y similares. Los compuestos que presentan sistemas de anillos condensados pueden estar saturados, parcialmente saturados, ser carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y similares.

25 “Halógeno” hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo.

30 “Alquilo sustituido con halógeno”, como un grupo aislado o parte de un grupo más grande, hace referencia a “alquilo” sustituido con uno o más átomos de “halógeno”, tal como se definen tales términos en la presente solicitud. Alquilo sustituido con halógeno incluye haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares (por ejemplo, alquilo ( $C_{1-3}$ ) sustituido con halógeno incluye clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo y similares).

35 “Heteroátomo” se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Ejemplos particulares de heteroátomos comprenden de manera no limitativa nitrógeno, oxígeno y azufre.

40 “Resto de heteroátomo” incluye un resto en el que el átomo mediante el que el resto está unido no es un carbono. Los ejemplos de restos de heteroátomo incluyen  $-N=$ ,  $-NR_c-$ ,  $-N^+(O^-)=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-S(O)_2-$ , en el que  $R_c$  es un sustituyente adicional.

45 “Heteroalquilo” hace referencia a alquilo, tal como se define en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro de la cadena de alquilo sea un heteroátomo.

50 “Heterobicicloalquilo” hace referencia a bicicloalquilo, tal como se define en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ) tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo y similares.

“Heterocicloalquileno” hace referencia a cicloalquileno, tal como se define en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo esté reemplazado por un heteroátomo.

5

“Heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático policíclico o monocíclico en el que por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos comprenden de manera no limitativa grupos aromáticos cíclicos que presentan cinco o seis átomos de anillo, en los que por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de esta invención comprenden de manera no limitativa los derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. “Heteroarilo” comprende asimismo de manera no limitativa, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo de heteroarilo está condensado con uno o dos anillos independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por un anillo de arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo y otro anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos comprenden de manera no limitativa los derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c] piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-hi]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos de heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden unirse a la molécula original a través de o bien el propio grupo heteroarilo o bien el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo al que está condensado. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos.

10

15

20

25

30

35

“Heterobicicloarilo” hace referencia a bicicloarilo, tal como se define en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>) tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

40

“Heterocicloalquilo” hace referencia a cicloalquilo, tal como se define en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Los ejemplos no limitativos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tetrazolilo y similares.

45

“Hidroxilo” hace referencia al radical -OH.

“Cl<sub>50</sub>” hace referencia a la concentración molar de un inhibidor que produce el 50% de inhibición de la enzima diana.

50

“Derivado de iminocetona” hace referencia a un derivado que comprende el resto -

C(NR)-, en el que R comprende un átomo de hidrógeno o carbono unido al nitrógeno.

“Isómeros” hace referencia a cualquier compuesto que presenta fórmulas moleculares idénticas pero que difiere en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan “enantiómeros” o algunas veces “isómeros ópticos”. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”. Un compuesto con un centro quiral presenta dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina “mezcla racémica”. Un compuesto que posee más de un centro quiral presenta  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, en el que n es el número de centros quirales. Pueden existir compuestos con más de un centro quiral como o bien un diastereómero individual o bien como una mezcla de diastereómeros, denominada “mezcla diastereomérica”. Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen mediante las normas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Son bien conocidos en la técnica los convenios para la nomenclatura estereoquímica, procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros (por ejemplo, véase “Advanced Organic Chemistry”, 4ª edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

“Nitro” hace referencia al radical  $-\text{NO}_2$ .

“Oxaalquilo” hace referencia a un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto cuando uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por átomos de oxígeno (-O-). Por ejemplo, un oxaalquilo ( $\text{C}_{1-10}$ ) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

“Oxoalquilo” hace referencia a un alquilo, sustituido adicionalmente con un grupo carbonilo. En particular, “oxoalquilo” se refiere a un alquilo, tal como se definió anteriormente, en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo está sustituido con un grupo oxo (=O). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, una cetona, un éster, una amida, un ácido o un cloruro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo ( $\text{C}_{2-10}$ ) se refiere a una cadena que comprende entre 2 y 10 átomos de carbono en la que uno o más de los átomos de carbono está sustituido con un grupo oxo para formar un carbonilo.

“Oxi” hace referencia al radical -O-. Se indica que el radical oxi puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxi incluyendo hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo o carboniloxilo.

“Farmacéuticamente aceptable” hace referencia a que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable ni biológicamente ni de otra forma e incluye que sea aceptable para utilización veterinaria así como utilización farmacéutica en seres humanos.

“Sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, tal como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de

ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes pueden reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

“Derivados protegidos” hace referencia a derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o por sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Puede encontrarse una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

“Anillo” hace referencia a un sistema carbocíclico o heterocíclico.

“Sustituido o no sustituido” hace referencia a que un resto dado puede consistir sólo en sustituyentes de hidrógeno a través de las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender además uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de las valencias disponibles (sustituido) que no se especifican por lo demás mediante el nombre del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto etileno que está sustituido con  $-CH_3$ . En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda unirse a un átomo del resto dado que se especifica que está sustituido. Los sustituyentes se seleccionan del grupo A, que consiste en restos aldehído, alicíclicos, alifáticos, alquilo ( $C_{1-10}$ ), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromáticos, arilo, bicycloalquilo, bicycloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halógeno, heterobicycloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicycloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo y oxoalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo B a continuación. En una forma de realización particular, los sustituyentes se seleccionan del grupo A1, constituido por halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo ( $C_{1-10}$ ), ariloxilo ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonialquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonialquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonialquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinialquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril( $C_{1-10}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicycloaril( $C_{9-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicycloaril( $C_{8-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicycloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicycloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicycloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicycloarilo ( $C_{4-12}$ ). El sustituyente anterior puede estar a su vez opcionalmente sustituido

con un sustituyente adicional, seleccionado de entre el grupo B que consiste en halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C<sub>1-10</sub>), ariloxilo (C<sub>4-12</sub>), heteroariloxilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-10</sub>), azaalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-10</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroaril(C<sub>1-10</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo (C<sub>4-12</sub>), heteroarilo (C<sub>1-10</sub>), bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>).

“Sulfinilo” hace referencia al radical -SO-. Se indica que el radical sulfinilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfinicos, sulfinamidas, ésteres sulfinílicos y sulfóxidos.

“Sulfonilo” hace referencia al radical -SO<sub>2</sub>-. Se indica que el radical sulfonilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” hace referencia a la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

“Tioalquilo” hace referencia a un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por átomos de azufre (-S-). Por ejemplo, un tioalquilo (C<sub>1-10</sub>) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

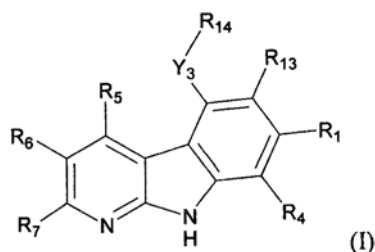
“Tiocarbonilo” hace referencia al radical -CS-. Se indica que el radical tiocarbonilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

“Tratamiento” o “tratar” hace referencia a cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

- (1) prevenir que se produzca la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o
- (3) mejorar la enfermedad en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

## INHIBIDORES DE CINASAS

Los inhibidores de cinasas de la presente invención son de fórmula (I):



en la que

5  $R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ ,

10  $Y_1$  e  $Y_3$  están cada uno independientemente ausentes o son un conector que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{12}$  o  $R_{14}$  y el anillo al que  $Y_1$  o  $Y_3$  está unido, en el que los átomos del conector que proporcionan la separación se seleccionan de entre el grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

15  $R_4$  se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-5}$ ), alquilo ( $C_{1-5}$ ), haloalquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) y heterocicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; con la condición de que  $R_4$  está ausente cuando el átomo al que está unido es N;

20  $R_5$  se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo ( $C_{1-5}$ ), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

$R_6$  se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, carbonilo, alcoxilo, y alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), cada uno sustituido o no sustituido;

25  $R_7$  se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino y alquilo ( $C_{1-5}$ ), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

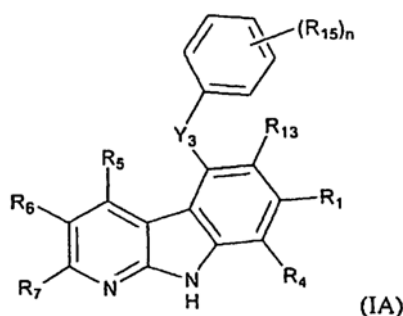
30  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinito, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se toman juntos para formar un anillo;

40  $R_{14}$  se selecciona de entre el grupo constituido por cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

5 el grupo A está constituido por restos aldehído, alicíclicos, alifáticos, alquilo (C<sub>1-10</sub>), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromáticos, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamóilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halógeno, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo y oxoalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo B a continuación; y

10 el grupo B está constituido por halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C<sub>1-10</sub>), ariloxilo (C<sub>4-12</sub>), heteroariloxilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-10</sub>), azaalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-10</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroaril(C<sub>1-10</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo (C<sub>4-12</sub>), heteroarilo (C<sub>1-10</sub>), bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>).

20 En una forma de realización preferida, los inhibidores de cinasas de la presente invención son de fórmula (IA):



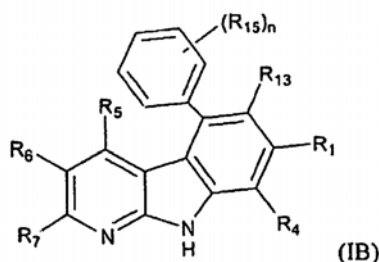
25 en la que

n se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

30 R<sub>15</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-15</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloarilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

35 En otra forma de realización preferida, los inhibidores de cinasas de la presente invención son de fórmula (IB):

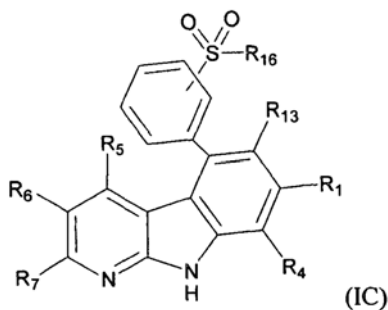




en la que

5 n se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y R<sub>15</sub> se selecciona de  
 entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo,  
 ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>),  
 10 sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-  
 alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>),  
 bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
 heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo,  
 15 bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más  
 sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman juntos para  
 formar un anillo.

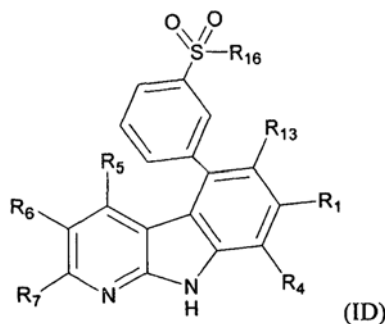
Todavía en otra realización preferida, los inhibidores de cinasas de la presente  
 invención son de fórmula (IC):



en la que

25 R<sub>16</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), alquilo  
 (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>),  
 sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>),  
 heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),  
 heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más  
 30 sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

En otra forma de realización preferida, los inhibidores de cinasas de la presente  
 invención son de fórmula (ID):



en la que

5  $R_{16}$  se selecciona de entre el grupo constituido por amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

En otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,  $Y_1$  se selecciona de entre el grupo constituido por  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

15 Todavía en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,  $Y_1$  se selecciona de entre el grupo constituido por  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  y  $-S-CH_2-$ ;  $m$  se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3, 4 y 5;  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{8-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; o  $R_{19}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para formar un anillo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; y  $R_{21}$  se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril( $C_{9-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril( $C_{8-12}$ )-alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; o  $R_{21}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para formar un anillo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

40 Todavía en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,  $Y_3$  se selecciona de entre el grupo constituido por  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

Aún en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,  $Y_3$  se selecciona de entre el grupo constituido por -O-, -  
 5  $(CR_{19}R_{20})_m$ , -NR<sub>21</sub>-, -S- y -S-CH<sub>2</sub>-; m se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3, 4 y 5; R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; y R<sub>21</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril(C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril(C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

En otra variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,  $Y_3$  está ausente.

Todavía en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

Todavía en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A. Aún en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>1</sub> es piperidinilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A. En una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>1</sub> es 1-metil(piperidin-4-ilo), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

En otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>4</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1-5</sub>), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A. Todavía en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>4</sub> es metilo. Aún en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>4</sub> es trifluorometilo. Todavía en una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>4</sub> es alcoxilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

Aún en una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>5</sub> es hidrógeno.

5 En una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>6</sub> es un alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A. Todavía en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>6</sub> es halógeno. Aún en otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>6</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

15 En una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>7</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A. Todavía en una variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>7</sub> es hidrógeno.

20 Aún en una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>12</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

25 En otra variación de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>13</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, carboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

30 En una variación adicional de los compuestos de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R<sub>14</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, carbonilo, alquilo (C<sub>1-5</sub>), alcoxilo, aminocarbonilo, amino y sulfonilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

Los ejemplos particulares de compuestos según la presente invención incluyen,

40 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etanosulfonamida;  
 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 45 N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencenosulfonamida;  
 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida;  
 50 5-(benciltio)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indol; y

5-(benciltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol:

5 Se indica que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Se indica adicionalmente que los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente de manera única o predominante en el tautómero enol en su estado activo. Se indica adicionalmente que el compuesto puede estar presente en una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto comprende un único estereoisómero.

15 La invención proporciona asimismo composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según cualquiera de las formas de realización y variaciones anteriores. Además, la composición puede ser una formulación sólida o líquida adaptada para administración oral. En una variación adicional, la composición farmacéutica puede ser un comprimido. Aún en otra variación, la composición farmacéutica puede ser una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

20 En una forma de realización, se proporciona la composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las formas de realización y variaciones anteriores en la que la composición está adaptada para su administración mediante una vía seleccionada de entre el grupo constituido por vía oral, vía parenteral, vía intraperitoneal, vía intravenosa, vía intraarterial, vía transdérmica, vía sublingual, vía intramuscular, vía rectal, vía transbucal, vía intranasal, mediante liposomas, mediante inhalación, vía vaginal, vía intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), vía subcutánea, vía intraadiposa, vía intraarticular y vía intratecal.

25 La invención también proporciona un kit que comprende un compuesto o composición según cualquiera de las formas de realización y variaciones anteriores, e instrucciones que comprenden uno o más formas de información seleccionadas de entre el grupo constituido por indicar un estado patológico para el que el compuesto va a administrarse, información de almacenamiento para el compuesto, información de dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar el compuesto. En una variación, el kit comprende el compuesto o la composición en una forma de dosis múltiple.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto o una composición según cualquiera de las formas de realización y variaciones anteriores, y materiales de envasado. En una variación, el material de envasado comprende un recipiente para alojar el compuesto o la composición. El recipiente comprende opcionalmente una etiqueta que indica un estado patológico para el que el compuesto o la composición va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar el compuesto o la composición. En lo que respecta a las formas de realización y variaciones anteriores, el artículo de fabricación comprende opcionalmente el compuesto o la composición en una forma de dosis múltiple.

35 Todavía en otra realización, se proporciona un compuesto según cualquiera de las formas de realización y variaciones anteriores para su utilización como medicamento.

40 Todavía en una forma de realización adicional, se proporciona un compuesto según cualquiera de las formas de realización y variaciones anteriores para su utilización en el tratamiento de cáncer, inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo de trasplante, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down,

5 enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, anticoncepción, alteración cognitiva leve, alteración de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, alteración cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, pérdida de memoria en edades tardías, alteración de la memoria, alteración cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia y enfermedad de Alzheimer.

### 10 **Sales e hidratos de inhibidores de cinasas**

15 Debe apreciarse que los compuestos de la presente invención pueden presentarse y administrarse opcionalmente en forma de sales e hidratos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, está comprendido dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en, y utilizarlos en forma de, sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos bien conocidos en la técnica.

20 Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrohaluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de adición de ácido adicionales de la presente invención comprenden de manera no limitativa: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, iso-butilato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe apreciarse que las formas de base libre diferirán normalmente algo de sus formas de sal respectivas en propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus formas de base libre respectivas en el contexto de la presente invención.

45 Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales bases son hidróxidos de metales alcalinos incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Las sales de bases adicionales de la presente invención comprenden de manera no limitativa: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio,

5 mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de zinc. Las sales de bases orgánicas comprenden de manera no limitativa sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Debe apreciarse que las formas de ácido libre diferirán normalmente algo de sus formas de sal respectivas en propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas para los fines de la presente invención.

15 Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1-4</sub>), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1-4</sub>), por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10-18</sub>), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C<sub>1-4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Dichas sales permiten la preparación de compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

25 Pueden prepararse N-óxidos de compuestos según la presente invención mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

35 También pueden prepararse derivados protegidos de compuestos de la presente invención. Pueden encontrarse ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Pueden prepararse convenientemente hidratos de compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

45 Una "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente memoria, pretende comprender cualquier compuesto según la presente invención que se utiliza en forma de una sal del mismo, especialmente cuando la sal confiere al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del compuesto o una forma de sal diferente del compuesto. La sal farmacéuticamente aceptable también puede conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto que no poseía anteriormente, y puede incluso afectar positivamente a las farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. Un ejemplo de una propiedad

5 farmacocinética que puede resultar afectada de manera favorable es la manera en la que el  
compuesto se transporta a través de membranas celulares, lo que a su vez puede afectar  
directa y positivamente a la absorción, distribución, biotransformación y excreción del  
compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y  
10 diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar de manera crítica a la  
biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto depende habitualmente del carácter de la forma  
de sal particular del mismo que se utiliza. Un experto en la materia apreciará que una  
disolución acuosa del compuesto proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el  
organismo de un sujeto que está tratándose, mientras que las disoluciones y suspensiones  
lipídicas, así como formas farmacéuticas sólidas, darán como resultado una absorción menos  
rápida del compuesto.

### PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE LAS CINASAS

15 Pueden desarrollarse diversos procedimientos para sintetizar compuestos según la  
presente invención. Se proporcionan procedimientos representativos para sintetizar estos  
compuestos en los ejemplos. Se indica, sin embargo, que los compuestos de la presente  
invención también pueden sintetizarse mediante otras vías sintéticas que otros puedan  
concebir.

20 Se apreciará fácilmente que ciertos compuestos según la presente invención tienen  
átomos con enlaces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto  
(por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos según la presente  
invención puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros  
25 (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la  
mención de un compuesto pretende comprender todos los diferentes estereoisómeros posibles.

30 Se conocen en la técnica diversos procedimientos para separar mezclas de diferentes  
estereoisómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse  
reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos  
diastereoisoméricos. Los diastereómeros pueden separarse entonces con el fin de recuperar  
los enantiómeros ópticamente puros. También pueden utilizarse complejos disociables para  
resolver los enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los  
35 diastereómeros presentan normalmente propiedades físicas suficientemente distintas (por  
ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) de manera que  
pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, los diastereómeros  
pueden separarse normalmente mediante cromatografía o mediante técnicas de  
separación/resolución basándose en diferencias en solubilidad. Puede encontrarse una  
40 descripción más detallada de técnicas que pueden utilizarse para resolver estereoisómeros de  
compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen,  
Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

### COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE INHIBIDORES DE CINASAS

45 Puede utilizarse una amplia variedad de composiciones y procedimientos de  
administración conjuntamente con los inhibidores de cinasas de la presente invención. Dichas  
composiciones pueden incluir, además de los inhibidores de cinasas de la presente invención,  
excipientes farmacéuticos convencionales y otros agentes farmacéuticamente inactivos,  
convencionales. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir agentes activos además de  
50 los inhibidores de cinasas de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden



incluir compuestos adicionales según la invención, y/o uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

5 Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formuladas de manera adecuada para la vía de administración que va a utilizarse. Para administración oral, se utilizan normalmente cápsulas y comprimidos. Para la administración parenteral, se utiliza normalmente la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado tal como se describe en la presente memoria.

10 Las composiciones que comprenden inhibidores de cinasas de la presente invención pueden administrarse o coadministrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, mediante liposomas, mediante inhalación, por vía vaginal, por vía intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía subcutánea, por vía intraadiposa, por vía intraarticular o por vía intratecal. Los compuestos y/o las composiciones según la invención también pueden administrarse o coadministrarse en formas farmacéuticas de liberación lenta.

20 Los inhibidores de cinasas y las composiciones que los comprenden pueden administrarse o coadministrarse en cualquier forma farmacéutica convencional. Coadministración en el contexto de la presente invención hace referencia a la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de las cinasas, en el transcurso de un tratamiento coordinado para lograr un desenlace clínico mejorado. Tal coadministración también puede ser coextensiva, es decir, que se produce durante periodos de tiempo solapantes.

25 Las disoluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agente quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes acidificantes o alcalinos o tampones como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico y ácidos orgánicos como ácido acético y cítrico. Pueden incluirse opcionalmente preparaciones parenterales en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis única o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

40 Cuando los inhibidores de cinasas según la presente invención presentan solubilidad insuficiente, pueden utilizarse procedimientos para solubilizar los compuestos. Tales procedimientos resultan conocidos para los expertos en la materia e comprenden de manera no limitativa la utilización de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), la utilización de tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso. También pueden utilizarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

45 Tras mezclar o añadir inhibidores de cinasas según la presente invención a una composición, puede formarse una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la composición resultante dependerá de varios factores, incluyendo el modo previsto de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La

concentración eficaz necesaria para mejorar la enfermedad que está tratándose puede determinarse empíricamente.

5 Se proporcionan opcionalmente composiciones según la presente invención para su administración a seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, suspensiones o disoluciones parenterales estériles y suspensiones o disoluciones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente las sales de sodio de los mismos. Los compuestos terapéutica y farmacéuticamente activos y derivados de los mismos se formulan y administran normalmente en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Las formas de dosis unitaria, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente tal como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas y jeringuillas, comprimidos o cápsulas individualmente envasados. Pueden administrarse formas de dosis unitaria en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un único recipiente que van a administrarse en forma de dosis unitaria separada. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se separan en el envasado.

25 Además de uno o más inhibidores de cinasas según la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma arábiga, gelatina, glucosa, melazas, polivinilpirrolidina, celulosas y derivados de las mismas, povidona, crospovidonas y otros aglutinantes de este tipo conocidos por los expertos en la materia. Pueden prepararse composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, disolviendo, dispersando o mezclando de otra forma un compuesto activo tal como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina y otros agentes de este tipo. Resultan conocidos en la técnica los procedimientos reales de preparación de tales formas farmacéuticas, o resultarán evidentes para los expertos en esta materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª edición, 1975. La composición o formulación que va a administrarse contendrá, en cualquier caso, una cantidad suficiente de un inhibidor de las cinasas de la presente invención para reducir la actividad de cinasas *in vivo*, tratando de ese modo el estado patológico del sujeto.

45 Las formas farmacéuticas o composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más inhibidores de cinasas según la presente invención en el intervalo del 0,005% al 100% (peso/peso) comprendiendo el resto sustancias adicionales tales como las descritas en la presente memoria. Para administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable

5 pueden comprender opcionalmente uno cualquiera o más excipientes comúnmente empleados, tales como, por ejemplo calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica, talco. Dichas composiciones incluyen disoluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero sin limitarse a, implantes y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como colágeno, etilenoacetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), polioctoésteres, poli(ácido láctico) y otros. Los expertos en la materia conocen procedimientos para preparar estas formulaciones. Las composiciones pueden contener opcionalmente el 0,01%-100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de cinasas, opcionalmente el 0,1-95% y opcionalmente el 1-95%.

15 Pueden prepararse sales, preferentemente sales de sodio, de los inhibidores de cinasas con portadores que protegen el compuesto frente a una rápida eliminación del organismo, tales como recubrimientos o formulaciones de liberación en el tiempo. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades.

### 20 **Formulaciones para administración oral**

Las formas de dosificación farmacéutica orales pueden estar como un sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas farmacéuticas sólidas comprenden de manera no limitativa comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen pastillas para chupar masticables, comprimidas y comprimidos que pueden presentar un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento con película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Pueden proporcionarse gránulos y polvos en formas efervescentes o no efervescentes. Cada uno puede combinarse con otros componentes conocidos por los expertos en la materia.

30 En determinadas formas de realización, se proporcionan inhibidores de cinasas según la presente invención como formas farmacéuticas sólidas, preferentemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, los trociscos y similares pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

40 Los ejemplos de aglutinantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa celulosa microcristalina, goma tragacanto, disolución de glucosa, mucílago de goma arábiga, disolución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.

45 Los ejemplos de diluyentes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato de dicalcio.

Los ejemplos de deslizantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa dióxido de silicio coloidal.

50 Los ejemplos de agentes disgregantes que pueden utilizarse comprenden de manera no

limitativa croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

5 Los ejemplos de agentes colorantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.

10 Los ejemplos de agentes edulcorantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina y ciclamato de sodio, y cualquier número de aromas secados por pulverización.

15 Los ejemplos de agentes aromatizantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitarse a menta y salicilato de metilo.

20 Los ejemplos de agentes humectantes que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

Los ejemplos de recubrimientos antiheméticos que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca amoniacada y acetato-ftalatos de celulosa.

25 Los ejemplos de recubrimientos con película que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato-ftalato de celulosa.

30 Si se desea la administración oral, la sal del compuesto puede proporcionarse opcionalmente en una composición que la protege del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición puede formularse también en combinación con un antiácido u otro componente de este tipo.

35 Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede comprender opcionalmente de manera adicional un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas farmacéuticas unitarias pueden comprender opcionalmente de manera adicional otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

40 Los compuestos según la presente invención pueden administrarse también como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, comprimido dispersable, chicle o similar. Un jarabe puede comprender opcionalmente, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas.

45 Los inhibidores de cinasas de la presente invención también pueden mezclarse con otros materiales activos que no alteran la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes H<sub>2</sub> y diuréticos. Por ejemplo, si se utiliza un compuesto para tratar asma o hipertensión, puede utilizarse con otros broncodilatadores y agentes antihipertensores, respectivamente.

50

5 Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en comprimidos que comprenden inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden de manera no limitativa aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes de disgregación, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos alcalinos o neutros. Los comprimidos con recubrimiento de azúcar pueden ser comprimidos comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos con recubrimiento con película pueden ser comprimidos comprimidos que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos comprimidos múltiples pueden ser comprimidos comprimidos preparados mediante más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionadas. También pueden utilizarse agentes colorantes en comprimidos. Pueden utilizarse agentes aromatizantes y edulcorantes en comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de pastillas para chupar y comprimidos masticables.

20 Los ejemplos de formas farmacéuticas orales líquidas que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

25 Los ejemplos de disoluciones acuosas que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa elixires y jarabes. Tal como se utiliza en la presente memoria, elixires se refiere a preparaciones hidroalcohólicas, edulcoradas, transparentes. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en elixires comprenden de manera no limitativa disolventes. Los ejemplos particulares de disolventes que pueden utilizarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Tal como se utiliza en la presente memoria, jarabes se refiere a disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden comprender opcionalmente además un conservante.

30 El término emulsiones hace referencia a sistemas de dos fases en los que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos por otro líquido. Las emulsiones pueden ser opcionalmente emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en emulsiones comprenden de manera no limitativa líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.

40 Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en gránulos no efervescentes, que van a reconstituirse para proporcionar una forma farmacéutica oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

45 Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en gránulos efervescentes, que van a reconstituirse para dar una forma farmacéutica oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Pueden utilizarse opcionalmente agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas farmacéuticas anteriores

50 Los ejemplos particulares de conservantes que pueden utilizarse incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que pueden utilizarse en emulsiones

incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

5 Los ejemplos particulares de agentes emulsionantes que pueden utilizarse incluyen gelatina, goma arábica, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano.

10 Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que pueden utilizarse incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábica. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina y ciclamato de sodio.

15 Los ejemplos particulares de agentes humectantes que pueden utilizarse incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que pueden utilizarse incluyen ácido cítrico y tartárico.

20 Las fuentes de dióxido de carbono que pueden utilizarse en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, y mezclas de los mismos.

25 Los ejemplos particulares de agentes aromatizantes que pueden utilizarse incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas, y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

30 Para una forma farmacéutica sólida, la disolución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula preferentemente en una cápsula de gelatina. Dichas disoluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se dan a conocer en las patentes US n° 4.328.245; n° 4.409.239; y n° 4.410.545. Para una forma farmacéutica líquida, la disolución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua, que va a medirse fácilmente para su administración.

35 Alternativamente, pueden prepararse formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando la sal o el compuesto activo en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores de este tipo, y encapsulando estas disoluciones o suspensiones en vainas de cápsulas de gelatina duras o blandas. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las patentes US n° Re 28.819 y n° 4.358.603.

### **Productos inyectables, disoluciones y emulsiones**

45 La presente invención se refiere también a composiciones concebidas para administrar los inhibidores de cinasas de la presente invención mediante administración parenteral, generalmente caracterizada mediante inyección, o bien por vía subcutánea, por vía intramuscular o bien por vía intravenosa. Pueden prepararse productos inyectables de cualquier forma convencional, por ejemplo como suspensiones o disoluciones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de su inyección, o como emulsiones.

5 Los ejemplos de excipientes que pueden utilizarse conjuntamente con productos  
inyectables según la presente invención comprenden de manera no limitativa agua, solución  
salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender  
10 opcionalmente cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes  
emulsionantes o humectantes, agentes de tamponamiento del pH, estabilizantes,  
potenciadores de la solubilidad y otros agentes de este tipo, tales como por ejemplo, acetato de  
sodio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La presente  
15 memoria considera asimismo la implantación de un sistema de liberación sostenida o de  
liberación lenta, de manera que se mantenga un nivel constante de dosificación (véase, por  
ejemplo, la patente US nº 3.710.795). El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas  
composiciones parenterales depende sumamente de la naturaleza específica del mismo, así  
como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

15 La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones  
intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración  
parenteral incluyen disoluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos  
estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en la presente memoria, preparados para  
20 combinarse con un disolvente justo antes de su utilización, incluyendo comprimidos  
hipodérmicos, suspensiones estériles preparadas para inyección, productos insolubles secos  
estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su utilización y emulsiones  
estériles. Las disoluciones pueden ser o bien acuosas o bien no acuosas.

25 Cuando se administran por vía intravenosa, los ejemplos de portadores adecuados  
comprenden de manera no limitativa solución salina fisiológica o solución salina tamponada  
con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes solubilizantes y espesantes, tales como  
glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

30 Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse  
opcionalmente en preparaciones parenterales comprenden de manera no limitativa vehículos  
acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones,  
antioxidantes, anestésicos locales, agentes de dispersión y suspensión, agentes  
emulsionantes, agentes quelantes o secuestrantes y otras sustancias farmacéuticamente  
35 aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden utilizarse opcionalmente incluyen  
inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección  
de agua estéril, inyección de Ringer con lactato y dextrosa.

40 Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden utilizarse  
opcionalmente incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de  
maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.

45 Pueden añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o  
fungistáticas a preparaciones parenterales, particularmente cuando las preparaciones se  
envasan en recipientes de dosis múltiples y por tanto se diseñan para almacenarse y van a  
extraerse múltiples alícuotas. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden utilizarse  
incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres del ácido metil  
50 y propil-p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que pueden utilizarse incluyen cloruro de sodio y

5 dextrosa. Los ejemplos de tampones que pueden utilizarse incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que pueden utilizarse incluyen bisulfito de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que pueden utilizarse incluyen clorhidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de dispersión y suspensión que pueden utilizarse incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden utilizarse incluyen Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente quelante o secuestrante de iones metálicos incluye EDTA.

10 Los portadores farmacéuticos también pueden incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

15 La concentración de un inhibidor de las cinasas en la formulación parenteral puede ajustarse de modo que una inyección administra una cantidad farmacéuticamente eficaz suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor de las cinasas y/o la dosificación que va a utilizarse dependerá en última instancia de la edad, el peso y el estado del paciente o el animal tal como se conoce en la técnica.

20 Pueden envasarse preparaciones parenterales de dosis unitaria en una ampolla, un vial o una jeringuilla con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, tal como se conoce y se pone en práctica en la materia.

25 Pueden concebirse productos inyectables para administración local y sistémica. Normalmente, se formula una dosificación terapéuticamente eficaz para que contenga una concentración de por lo menos aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, preferentemente más del 1% p/p del inhibidor de las cinasas para el/los tejido(s) tratado(s). El inhibidor de las cinasas puede administrarse una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que van a administrarse a intervalos de tiempo. Debe apreciarse que la duración y dosificación precisa del tratamiento será una función de la ubicación en la que se administra la composición por vía parenteral, el portador y otras variables que pueden determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Debe apreciarse que las concentraciones y los niveles de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, puede necesitarse ajustar regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por tanto, los intervalos de concentración expuestos en la presente memoria se proporcionan a título de ejemplo no limitativo del alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

40 El inhibidor de las cinasas puede suspenderse opcionalmente en forma micronizada u otra adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el vehículo o portador seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas del estado patológico y puede determinarse empíricamente.

### Polvos liofilizados

50 Los inhibidores de cinasas de la presente invención pueden prepararse también como polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración como disoluciones,



emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados pueden formularse también como sólidos o geles.

Puede prepararse un polvo liofilizado, estéril, disolviendo el compuesto en una disolución tampón de fosfato de sodio que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La posterior esterilización por filtración de la disolución seguida por la liofilización en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. En resumen, el polvo liofilizado puede prepararse opcionalmente disolviendo dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, aproximadamente 1-20%, preferentemente de aproximadamente 5 a 15%, en un tampón adecuado, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro tampón de este tipo conocido por los expertos en la materia, normalmente, a pH aproximadamente neutro. Entonces, se añade un inhibidor de las cinasas a la mezcla resultante, preferentemente por encima de temperatura ambiente, más preferentemente a aproximadamente 30-35°C, y se agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye añadiendo más tampón hasta una concentración deseada. La mezcla resultante se trata o esteriliza por filtración para eliminar materiales particulados y para garantizar la esterilidad, y se distribuye en viales para su liofilización. Cada vial puede contener una única dosificación o dosificaciones múltiples del inhibidor de las cinasas.

### **Administración tópica**

Los inhibidores de cinasas de la presente invención pueden administrarse también como mezclas tópicas. Pueden utilizarse mezclas tópicas para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, disoluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendas, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

Los inhibidores de cinasas pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación (véanse las patentes US nº 4.044.126, nº 4.414.209, y nº 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración a las vías respiratorias pueden estar en forma de un aerosol o una disolución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación presentarán normalmente diámetros inferiores a 50 micrómetros, preferentemente inferiores a 10 micrómetros.

Los inhibidores de cinasas pueden formularse también para aplicación tópica o local, tal como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intraespinal o intracisternal. Se contempla la administración tópica para administración transdérmica y también para administración a los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse disoluciones nasales del inhibidor de las cinasas solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

### **Formulaciones para otras vías de administración**

Dependiendo del estado patológico que esté tratándose, pueden utilizarse también otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración

5           rectal. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son comprimidos, cápsulas y supositorios rectales para lograr un efecto sistémico. Supositorios rectales tal como se utiliza en la presente memoria hace referencia a cuerpos sólidos para su inserción en el recto que se funden o ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más principios farmacéutica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbocera, (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden utilizarse combinaciones de las diversas bases. Los 10           agentes para aumentar el punto de fusión de supositorios incluyen espermaceti y cera. Pueden prepararse supositorios rectales o bien mediante el procedimiento de compresión o bien mediante moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g. Pueden fabricarse comprimidos y cápsulas para administración rectal utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos procedimientos que para 15           formulaciones para administración oral.

### **EJEMPLOS DE FORMULACIONES**

20           Se proporcionan a continuación ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y de comprimidos que pueden utilizarse opcionalmente con compuestos de la presente invención. Se indica que estas formulaciones pueden variar dependiendo del compuesto particular que está utilizándose y la indicación para la que la formulación va a utilizarse.

## FORMULACIÓN ORAL

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Ácido cítrico monohidratado	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Aromatizante	
Agua	c.s. para 100 ml

## FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Dextrosa monohidratada	c.s. para hacerla isotónica
Ácido cítrico monohidratado	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección	c.s. para 1,0 ml

## FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS

Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%.

**Kits que comprenden inhibidores de cinasas**

- 5 La invención se refiere asimismo a kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con las cinasas. Se indica que las enfermedades pretenden comprender todos los estados para los que las cinasas poseen actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado.
- 10 En una forma de realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de las cinasas de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que la composición va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit puede comprender
- 15 también materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit puede comprender también opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis únicas o múltiples.
- 20 En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de las cinasas de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una
- 25 etiqueta que indica el estado patológico para el que la composición va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit puede comprender también opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis únicas o múltiples.
- 30 Se indica que el material de envasado utilizado en kits y artículos de fabricación según la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como un frasco dividido o un sobre de aluminio dividido. El recipiente puede presentar cualquier forma o conformación convencional tal como se conoce en la técnica que está realizado en un material

5 farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de cartón o papel, un frasco o bote de plástico o vidrio, una bolsa resellable (por ejemplo, para guardar un “recambio” de comprimidos para su colocación en un recipiente diferente), o un paquete de blíster con dosis individuales que se extraen presionando el paquete según un programa terapéutico. El recipiente que se  
10 utiliza dependerá de la forma farmacéutica exacta implicada, por ejemplo no se utilizará generalmente una caja de cartón convencional para almacenar una suspensión líquida. Resulta viable la utilización de más de un recipiente juntos en un único envase para comercializar una única forma farmacéutica. Por ejemplo, pueden estar contenidos comprimidos en un frasco que a su vez está contenido dentro de una caja. Normalmente, el kit incluye directrices para la  
15 administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe.

20 Un ejemplo particular de un kit según la presente invención es un denominado paquete de blíster. Los paquetes de blíster se conocen bien en la industria del acondicionamiento y están utilizándose ampliamente para el acondicionamiento de formas de dosificación farmacéutica unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster consisten generalmente en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos presentan el tamaño y la conformación de los comprimidos o cápsulas individuales que van a envasarse o pueden presentar el tamaño y la conformación para albergar múltiples comprimidos y/o cápsulas que van a envasarse. A  
25 continuación, los comprimidos o las cápsulas se colocan en los huecos por consiguiente y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que se opone a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferentemente, la resistencia de la  
30 hoja es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del paquete de blíster aplicando manualmente presión sobre los huecos, mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar del hueco. El comprimido o la cápsula puede extraerse entonces a través de dicha abertura.

35 Otra realización específica de un kit es un dispensador concebido para dispersar las dosis diarias una cada vez en el orden de su utilización prevista. Preferentemente, el dispensador está provisto de una ayuda de memoria, de modo que se facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de una ayuda de memoria de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se ha distribuido. Otro ejemplo de una  
40 ayuda de memoria de este tipo es una memoria de microchip alimentada por batería acoplada con una pantalla de lectura de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, lee la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la dosis siguiente.

## EJEMPLOS

### 1. Preparación de inhibidores de cinasas

5 Pueden desarrollarse diversos procedimientos para sintetizar compuestos según la presente invención. Se proporcionan procedimientos representativos para sintetizar estos compuestos en los ejemplos. Se indica, sin embargo, que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse también mediante otras rutas sintéticas que otros pueden concebir.

10 Se apreciará fácilmente que ciertos compuestos según la presente invención presentan átomos con enlaces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos según la presente invención puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la mención de un compuesto pretende comprender todos los diferentes estereoisómeros posibles.

15 Se conocen en la técnica diversos procedimientos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos. Los diastereómeros pueden separarse entonces con el fin de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También pueden utilizarse complejos disociables para resolver los enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros presentan normalmente propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) de manera que pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas diferencias. Por ejemplo, los diastereómeros pueden separarse normalmente mediante cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución basándose en diferencias en solubilidad. Puede encontrarse una descripción con mayor detalle de técnicas que pueden utilizarse para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

20 Se conocen en la técnica diversos procedimientos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos. Los diastereómeros pueden separarse entonces con el fin de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También pueden utilizarse complejos disociables para resolver los enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros presentan normalmente propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) de manera que pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas diferencias. Por ejemplo, los diastereómeros pueden separarse normalmente mediante cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución basándose en diferencias en solubilidad. Puede encontrarse una descripción con mayor detalle de técnicas que pueden utilizarse para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

25 También pueden prepararse compuestos según la presente invención como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Se exponen bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos pueden prepararse utilizando sales de los materiales de partida o productos intermedios.

30 También pueden prepararse compuestos según la presente invención como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Se exponen bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos pueden prepararse utilizando sales de los materiales de partida o productos intermedios.

35 Las formas de base libre o ácido libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de ácido o sal de adición de base correspondiente. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

40 Las formas de base libre o ácido libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de ácido o sal de adición de base correspondiente. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

45 Los N-óxidos de compuestos según la presente invención pueden prepararse mediante

5 procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido metacloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

10 Pueden prepararse compuestos en una forma no oxidada a partir de N-óxidos de compuestos mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a de 0 a 80°C.

15 Pueden prepararse derivados de profármaco de los compuestos mediante procedimientos conocidos por los expertos ordinarios en la materia (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, pueden prepararse profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, carbonocloridato de 1,1-aciloxialquilo, carbonato de para-nitrofenilo o similares).

20 Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos mediante procedimientos conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

25 Pueden prepararse también convenientemente compuestos según la presente invención, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Pueden prepararse convenientemente hidratos de compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

30 También pueden prepararse compuestos según la presente invención como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos, resultan preferidos los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros presentan propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basándose en diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado racemización. Puede encontrarse una descripción con mayor detalle de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de sus mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

35  
40  
45  
50 Tal como se utiliza en la presente memoria, los símbolos y convenciones utilizados en

5

estos procedimientos, esquemas y ejemplos concuerdan con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Se utilizan generalmente abreviaturas de tres letras o de una letra convencionales para designar residuos de aminoácido, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en los ejemplos y en la memoria descriptiva en su totalidad:

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);
µl (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
i.v. (intravenoso);	Hz (hercios);
MHz (megahercios);	mol (moles);
mmol (milimoles);	TA (temperatura ambiente);
min. (minutos); h (horas);	
p.f. (punto de fusión);	CCF (cromatografía en capa fina);
Tr (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	EtOAc (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropileno urea);	CDI (1,1-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformiato de isobutilo);	HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
Et <sub>2</sub> O (diethyl éter);	EDCI (clorhidrato de etilcarbodiimida);
BOC (terc-butiloxicarbonilo);	Fmoc (9-fluorenilmetoxocarbonilo);
DCC (díciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benciloxicarbonilo);
Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (t-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	Me (metilo);
OMe (metoxilo);	Et (etilo);
Et (etilo);	tBu (terc-butilo);
HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución);	
BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);	
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);	
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico).	

10

Todas las referencias a éter o Et<sub>2</sub>O son a diethyl éter; salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera inerte a TA a menos que indique lo contrario.

15

Se registraron los espectros de <sup>1</sup>H RMN en un aparato Bruker Avance 400. Se expresan los desplazamientos químicos en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades

aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

5 Se adquirieron datos de espectros de masas (EM) de baja resolución (MS) y de pureza de compuestos en un sistema de cuadrupolo único ZQ CL/EM de Waters provisto de una fuente de ionización por electropulverización (ESI), un detector UV (220 y 254 nm), y un detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD). Se realizó la cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice de E. Merck de 0,25 mm (60F-254), se visualizaron con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, ninhidrina o disolución de p-anisaldehído. Se realizó la  
10 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (230-400 de malla, Merck).

15 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos o bien resultan disponibles a partir de proveedores comerciales tales como la Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o bien pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos para un experto ordinario en la materia, siguiendo procedimientos descritos en referencias convencionales tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vol. 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vol. 1-5 y sups., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vol. 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; March J.:  
20 Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nueva York, 1989.

25 La descripción completa de todos los documentos citados en la presente solicitud en su totalidad se incorpora a la presente memoria como referencia.

## 2. Esquemas sintéticos para inhibidores de cinasas de la presente invención

30 Pueden sintetizarse inhibidores de cinasas según la presente invención según el esquema de reacción mostrado a continuación. Los expertos en la materia podrían concebir fácilmente otros esquemas de reacción. También debe apreciarse que puede modificarse una variedad de diferentes disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción para optimizar los rendimientos de las reacciones.

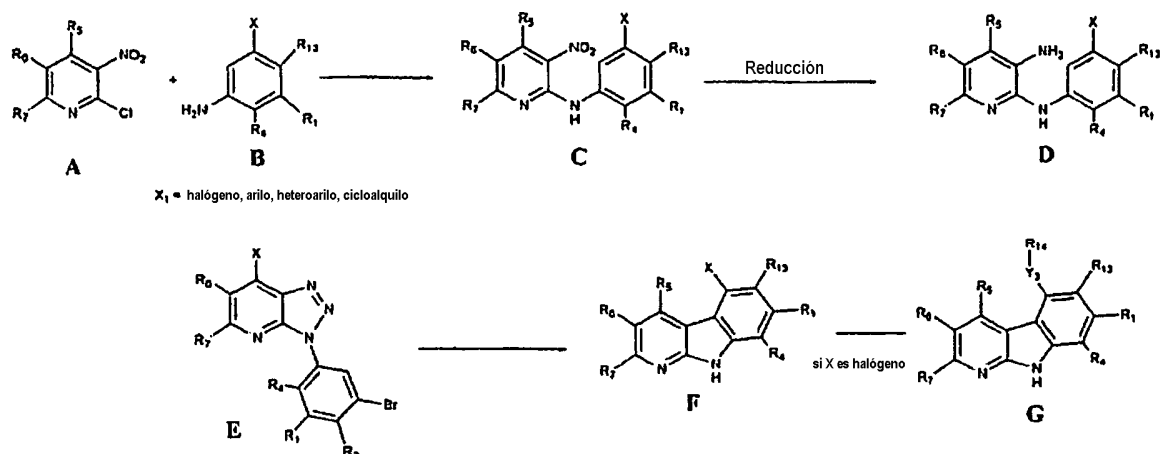
35 En las reacciones descritas a continuación en la presente memoria, puede resultar necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden utilizarse los grupos protectores convencionales según la práctica convencional, por ejemplo véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.  
40

### Procedimientos experimentales

45 Se muestran rutas sintéticas generales para producir compuestos de la presente invención en el esquema 1

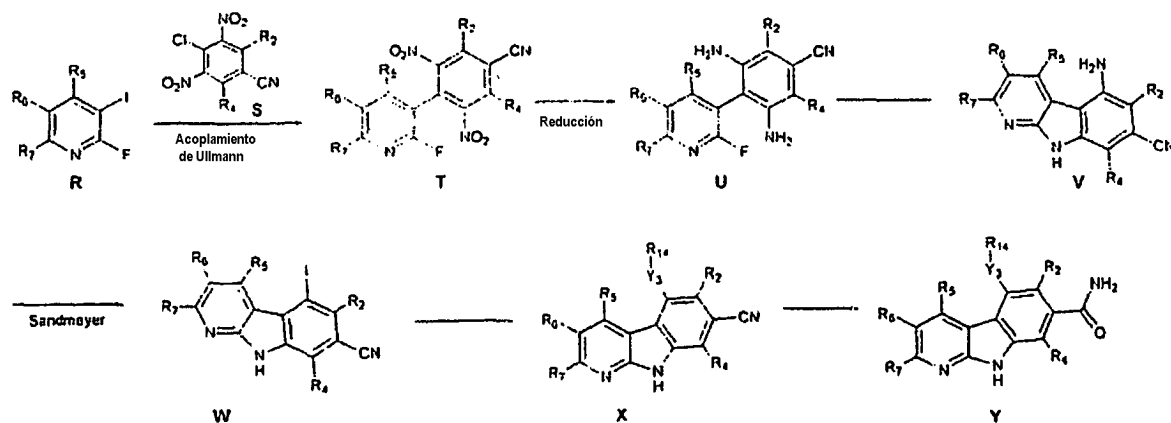
### Esquema 1:





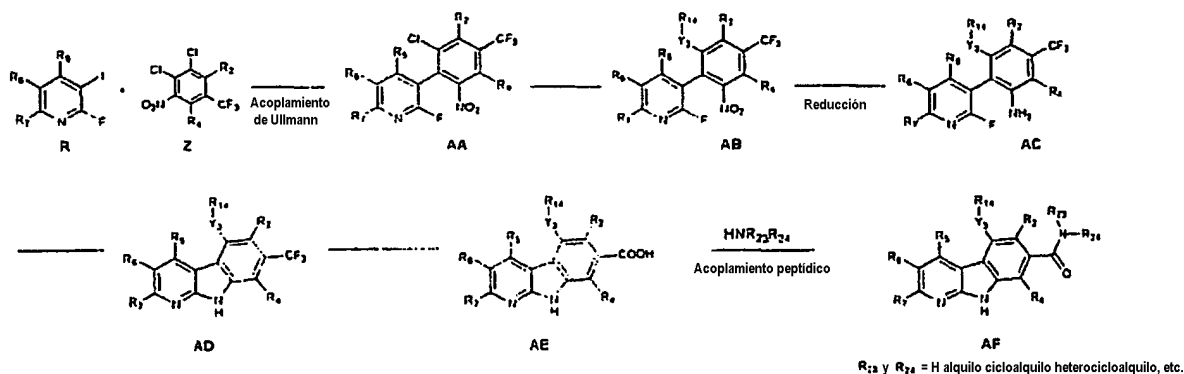
Haciendo referencia al esquema 1, se mezclan el compuesto A y el compuesto B y se tratan bajo una variedad de condiciones para formar el compuesto C. Por ejemplo, la mezcla de compuesto A y compuesto B puede tratarse con microondas, o bien pura o bien en un disolvente apropiado, a temperaturas comprendidas entre 80°C y 200°C. El grupo nitro en el compuesto C se reduce, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica o reducciones con metales (por ejemplo, con SnCl<sub>2</sub>) para formar el compuesto D. El compuesto D se convierte en el compuesto E utilizando NaNO<sub>2</sub> en condiciones adecuadas (por ejemplo, en AcOH). El compuesto E se trata con un ácido (por ejemplo, ácido o-fosfórico) o bajo vacío ultrarrápido a de 150°C a 350°C para obtener el compuesto F. Si X en el compuesto F es halógeno, el compuesto F puede convertirse adicionalmente en el compuesto G o bien mediante tratamiento con alcohol, amina, tior o bien mediante acoplamiento de tipo Suzuki.

### Esquema 3



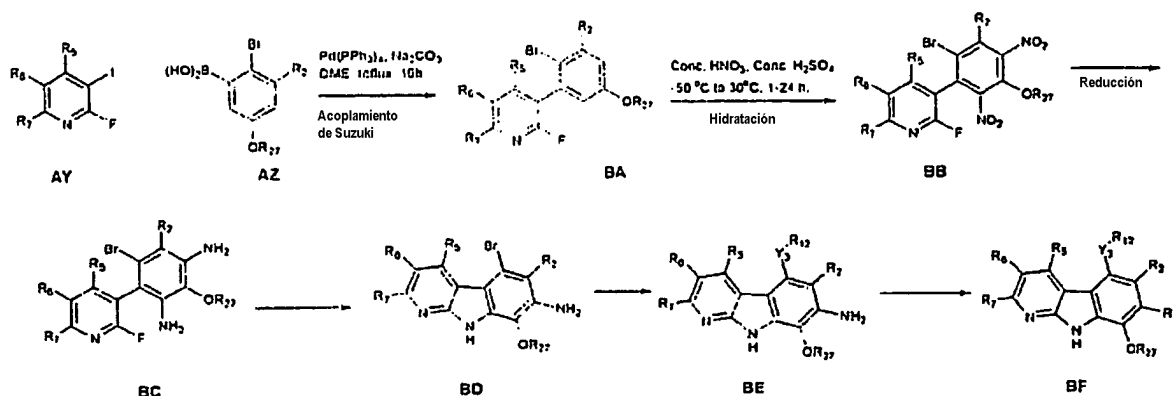
Haciendo referencia al esquema 3, el acoplamiento de Ullmann del compuesto R con el compuesto S proporciona el compuesto T. El grupo nitro en el compuesto T se reduce (por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica o reducciones con metales tales como con Fe) para formar el compuesto U. El compuesto U se cicla para formar el compuesto V. El compuesto V se somete a condiciones de reacción de Sandmeyer para proporcionar el compuesto W. El compuesto W se convierte adicionalmente en el compuesto X o bien mediante tratamiento con alcohol, amina o tior, o bien mediante acoplamiento de tipo Suzuki. El compuesto X se trata con una base (por ejemplo, KOH) para obtener el compuesto Y.

**Esquema 4:**



5 Haciendo referencia al esquema 4, el acoplamiento de Ullmann del compuesto R con el  
 compuesto Z proporciona el compuesto AA. El compuesto AA se convierte adicionalmente en  
 el compuesto AB o bien mediante tratamiento con alcohol, amina o tiol, o bien mediante  
 10 acoplamiento de tipo Suzuki. El grupo nitro en el compuesto AB se reduce (por ejemplo,  
 mediante hidrogenación catalítica o reducciones con metales tales como con Fe) para formar el  
 compuesto AC. El compuesto AC se cicla para formar el compuesto AD. El compuesto AD se  
 trata con ácido para proporcionar el compuesto AE. El acoplamiento peptídico del compuesto  
 AE con amina proporciona el compuesto AF.

**Esquema 5:**



20 Haciendo referencia al esquema 5, el acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto AY  
 con un ácido borónico (compuesto AZ) en condiciones mediadas por Pd (por ejemplo, tetrakis  
 en presencia de una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente adecuado a temperaturas que  
 oscilan desde 50°C hasta 200°C) proporciona el compuesto BA. El compuesto BA se somete a  
 condiciones de nitración (por ejemplo, HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para obtener el compuesto BB. Los grupos  
 25 nitro en el compuesto BB se reducen (por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica o  
 reducciones con metales tales como con Fe) para formar el compuesto BC. El compuesto BC  
 se cicla para formar el compuesto BD. El compuesto BD se convierte adicionalmente en el  
 compuesto BE o bien mediante tratamiento con alcohol, amina o tiol, o bien mediante  
 acoplamiento de tipo Suzuki. El compuesto BE puede convertirse en un halógeno mediante  
 reacción de Sandmeyer o convertirse en amidas mediante acoplamiento peptídico con ácido  
 adecuados.

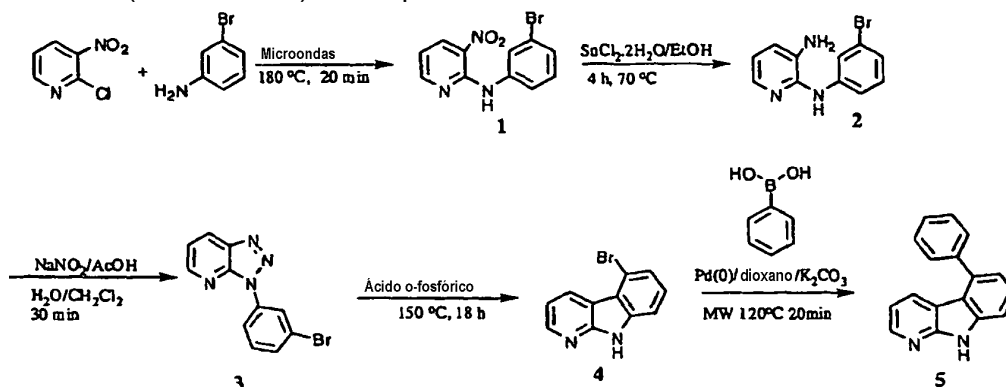
En cada uno de los esquemas o procedimientos de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse de entre los diversos sustituyentes enseñados por lo demás en la presente memoria.

5 Se exponen en la presente memoria descripciones de las síntesis de compuestos particulares según la presente invención basándose en el esquema de reacción anterior.

### 3. Ejemplos de inhibidores de cinasas

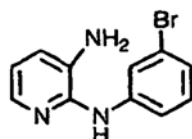
10 La presente invención proporciona los ejemplos no limitativos siguientes que describen la síntesis de compuestos particulares según la invención.

#### Compuesto 1: N-(3-bromofenil)-3-nitropiridin-2-amina



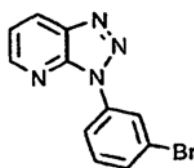
15 Se hizo reaccionar 2-cloro-3-nitropiridina (2,0 g, 12,6 mmol, 1 eq.) con 5-bromoanilina (4,12 ml, 37,8 mmol, 3 eq.) durante 20 minutos a 180°C en un reactor de microondas. Se aisló el producto mediante cromatografía en columna proporcionando el compuesto del título como un sólido rojo (4,9 g). [M+H] calc. para  $C_{11}H_8BrN_3O_2$ , 293; hallado 293.

#### 20 Compuesto 2: N2-(3-bromofenil)piridin-2,3-diamina



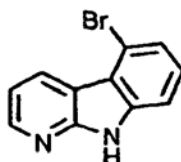
25 Se disolvió el compuesto 1 (4,9 g, 16,6 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (7,5 g, 33,3 mmol) y se agitó la disolución a 70°C durante 4 horas proporcionando el compuesto del título. Se confirmó el producto mediante CL-EM. La adición de trietilamina en exceso provocó que se formara un sólido. Se filtró el sólido y se evaporó la disolución dejando un sólido de color hueso. Se recrystalizó el sólido en etanol dejando el compuesto del título (3,8 g, 86%). [M+H] calc. para  $C_{11}H_{10}BrN_3$ , 265; hallado 265.

#### 30 Compuesto 3: 3-(3-bromofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



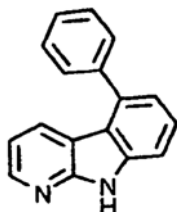
Se disolvió el compuesto 2 (3,8 g, 14,4 mmol) en una mezcla de ácido acético (4 ml), agua (4 ml) y cloruro de metileno (4 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C, entonces se añadió lentamente nitrato de sodio (1,29 g, 18,7 mmol). Tras la finalización de la adición de nitrato de sodio, se llevó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se confirmó el producto previsto mediante CL-EM. Se añadió cloruro de metileno (30 ml) a la disolución y entonces se lavó la disolución con agua (3x30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y entonces se evaporó proporcionando el compuesto del título (2,9 g, 73%). [M+H] calc. para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>4</sub>, 274; hallado, 274.

**Compuesto 4:** 5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol



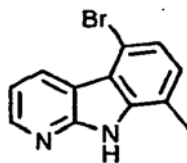
Se disolvió el compuesto 3 (2,8 g, 10,2 mmol) en ácido orto-fosfórico (40 ml). Se calentó la mezcla hasta 150°C durante 18 horas, y se confirmó el producto previsto mediante CLEM. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se neutralizó el ácido con NaOH concentrado. La extracción con cloruro de metileno produjo una mezcla de compuestos 4 y 4', que entonces se purificó mediante HPLC proporcionando el compuesto 4 (180 mg, 9%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (d, J=7,8 Hz 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,62 (d, J=7,8 Hz 1 H) 7,52 (d, J=6,8 Hz 1 H) 7,44 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>, 245; hallado 245.

**Compuesto 5:** 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol



Se mezcló el compuesto 4 (20 mg, 0,081 mmol) con ácido fenilborónico (20 mg, 0,16 mmol) y catalizador de Tetrakis Pd(O) (19 mg, 0,016 mmol) en una disolución que comprende dioxano (3 ml) y una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada (1 ml). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 150°C durante 20 minutos. La purificación mediante HPLC produjo el compuesto del título como un sólido de color pardo (4 mg, 22%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (s, 1 H) 8,10 (d, J=7,84 Hz, 1 H) 7,67 (m, 2 H) 7,60 (m, 5 H) 7,27 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>, 245; hallado 245.

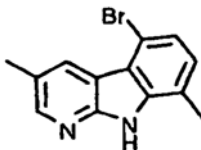
**Compuesto 6:** 5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol:



5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en el esquema 1, excepto porque se utilizó 5-bromo-2-metil-anilina como material de partida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,16 (d,  $J=7,8$  Hz 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,62 (d,  $J=7,8$  Hz 1 H) 7,52 (d,  $J=6,8$  Hz 1 H) 7,44 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$ , 257; hallado 257.

**Compuesto 7:** 5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol:

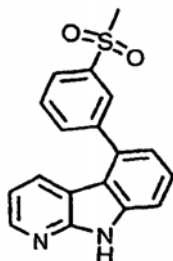


10

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en el esquema 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 7,18 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,31 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,37 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,65 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,01 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$  275, 277; hallado, 275,2, 277,2.

15

**Compuesto 8:** 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

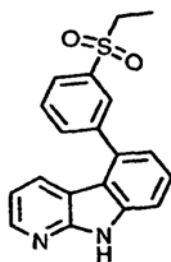


20

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-metilsulfonilfenilborónico. Rendimiento = 27%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,40 (d,  $J=0,076$  Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,08 (d,  $J=8,56$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H) 7,87 (t, 1 H) 7,68 (d,  $J=6,04$ , 1 H) 7,59 (m, 2 H) 7,19 (d,  $J=8,6$  Hz, 1 H) 7,03 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 323; hallado, 323.

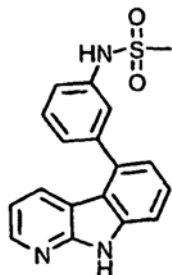
25

**Compuesto 9:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



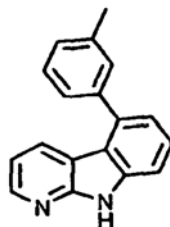
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-etilsulfonifenilborónico. Rendimiento = 48%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,09 (t, 2 H) 8,02 (d, J=7,84 Hz, 1 H) 7,88 (t, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 7,35 (m, 2 H) 3,30 (s, 2 H) 1,28 (m, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 337; hallado 337.

**Compuesto 10:** N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etanosulfonamida



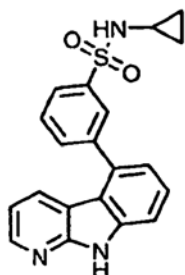
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-(metanosulfonilamino)fenilborónico. Rendimiento = 63%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1 H) 8,28 (d, J=7,6 Hz 1 H) 7,70 (d, J=4,04 Hz 2 H) 7,57 (t, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 7,32 (d, J=7,32 Hz 1 H) 7,24 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,31 (t, 1 H) 2,93 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 338; hallado 338.

**Compuesto 11:** 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol



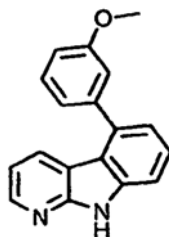
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido m-tolilborónico. Rendimiento= 18%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (s, 1 H) 8,01 (d, J=7,84 Hz 1 H) 7,62 (d, J=4,8 Hz 2 H) 7,45 (t, 1 H) 7,39 (m, 3 H) 7,21 (t, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 3,30 (m, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 259; hallado 259.

**Compuesto 12:** N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencenosulfonamida



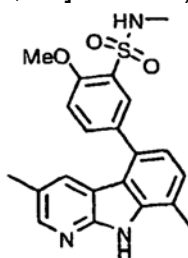
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico. Rendimiento = 19%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,06 (d, J=7,84 Hz 1 H) 7,97 (d, J=8,6 Hz 1 H) 7,90 (m, 1 H) 7,81 (t, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,28 (d, J=6,32 Hz 1 H) 7,18 (t, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 1,28 (s, 2 H) 0,53 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 364; hallado 364.

**Compuesto 13:** 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

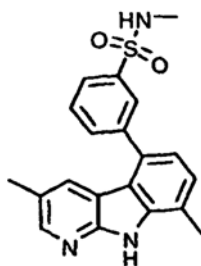


Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-metoxifenilborónico. Rendimiento = 42%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (d, J=7,08 1 H) 7,60 (m, 2 H) 7,48 (t, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,17 (d, J=8,08 Hz 2 H) 7,12 (m, 1 H) 7,10 (d, J=9,08 Hz 1 H) 3,85 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 275; hallado, 275.

**Compuesto 14:** 5-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-2-metoxi-N-metilbencenosulfonamida



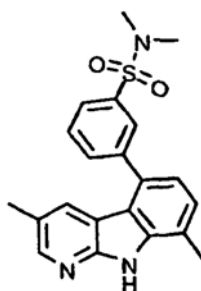
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,53 (d, J=5,05 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 7,00 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,18 (q, J=5,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=8,34, 2,27 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 11,91 (s, 1 H). [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 396; hallado, 396,3.

**Compuesto 15:** 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencenosulfonamida

5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,26 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 7,06 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,36 (d,  $J=6,82$  Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 7,60 (q,  $J=5,05$  Hz, 1 H) 7,82 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H) 8,00 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,27 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 11,96 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  366; hallado, 366,3.

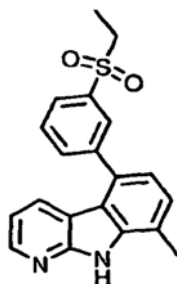
10

**Compuesto 16:** 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

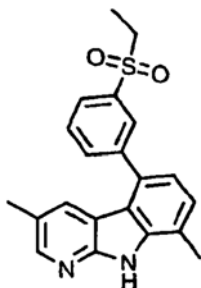
15

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,70 (s, 6 H) 7,08 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,38 (d,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 4 H) 8,31 (s. a., 1 H) 12,11 (s, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  380; hallado, 380,3.

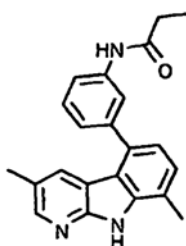


**Compuesto 17:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

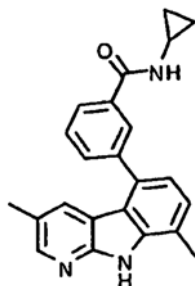
5 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7. Rendimiento = 51%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,08 (d, J=8,08 Hz 1 H) 7,99 (t, 2 H) 7,86 (t, 1 H) 7,52 (d, J=8,08 Hz 1 H) 7,23 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 1,28 (m, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 351; hallado, 351.

10 **Ejemplo 18:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol

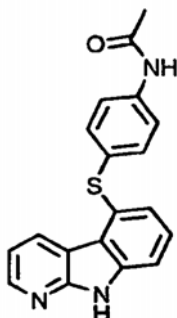
15 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (s, 1 H) 8,17 (t, J=3,83 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=7,83 Hz 1 H) 7,98 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,86 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 1,28 (t, J=7,33 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; hallado, 364.

20 **Compuesto 19:** N-(3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)propionamida

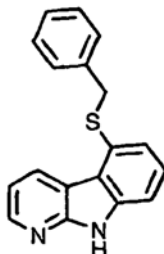
25 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,20 (t, J=7,58 Hz, 3 H) 1,93 (s, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 7,21 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,31 (dt, J=7,07, 1,64 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=3,41, 1,64 Hz, 2 H) 7,97 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,29 (s. a., 1 H) [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O. 344; hallado, 344.

**Compuesto 20:** N-ciclopropil-3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

5 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 7. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,65 (dd, J=3,79, 2,02 Hz, 2 H) 0,82 (dd, J=7,20, 2,15 Hz, 2 H) 1,93 (s, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 2,88 (td, J=7,20, 4,04 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=7,58, 0,76 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,66 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,77 (dt, J=7,64, 1,48 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 7,95 (dt, J=7,64, 0,98 Hz, 1 H) 8,05 (t, J=1,77 Hz, 1 H) 8,24 (s. a., 1 H) [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O, 355; hallado, 355.

**Compuesto 21:** N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida

15 Se sintetizó el compuesto del título mezclando el compuesto 4 (25 mg, 0,10 mmol), bencenotiol (21 μl, 0,20 mmol), carbonato de cesio (33 mg, 0,10 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) en DMF y calentando a 170°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se purificó el producto mediante HPLC (rendimiento= 42%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,97 (d, J=7,84 1 H) 8,41 (d, J=5,56 Hz 1 H) 7,55 (m, 3 H) 7,50 (t, 1 H) 7,40 (q, 1 H) 7,36 (d, J=8,84 Hz 2 H) 7,12 (d, J=7,36 Hz 1 H) 2,11 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS 334; hallado, 334.

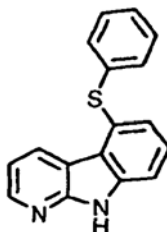
**Compuesto 22:** 5-(benciltio)-9H-pirido[2,3-b]indol

25 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 21. Rendimiento = 39%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1 H)

8,15 (s, 1 H) 8,10 (d, J=7,84 Hz 1 H) 8,01 (d, J=8,56 Hz 2 H) 7,87 (t, 1 H) 7,71 (t, 2 H) 7,32 (d, J=8,36 Hz 1 H) 7,24 (q, 1 H) 1,28 (t, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S 291; hallado, 291.

**Compuesto 23:** 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indol

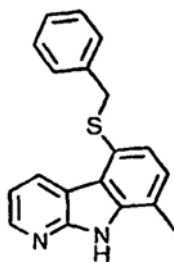
5



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 21. Rendimiento = 18%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (d, J=7,84 Hz 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,56 (d, J=8,32 Hz 1 H) 7,45 (t, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,21 (d, J=7,93 Hz 2 H) 7,14 (q, 1 H) 1,30 (t, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S 277; hallado, 277.

10

**Compuesto 24:** 5-(benciltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

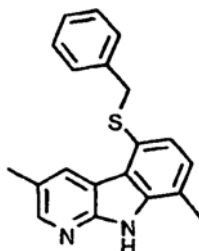


15

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 21. Rendimiento = 14%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (d, J=7,84 Hz 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,19 (m, 6 H) 7,11 (d, J=7,56 Hz 1 H) 6,89 (s, 1 H) 2,28 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S 305; hallado, 305.

20

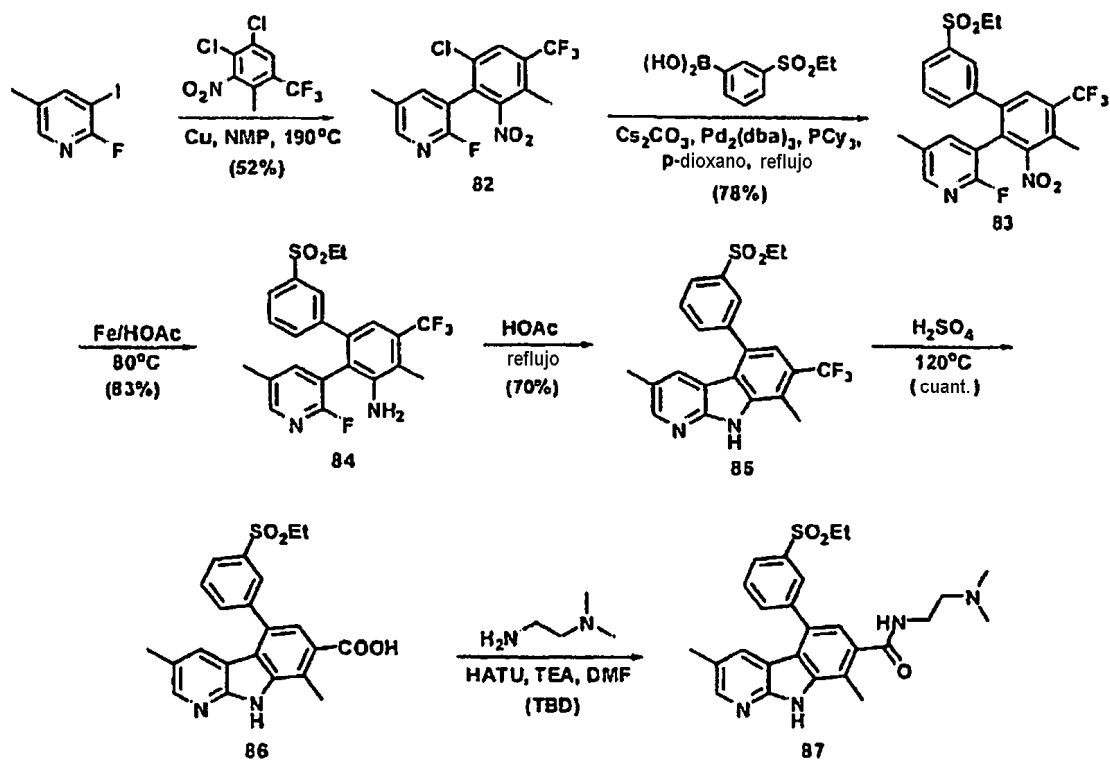
**Compuesto 25:** 5-(benciltio)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol



25

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 21. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,54 (s, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 4,27 (s, 2 H) 7,18 (dd, J=7,45, 1,39 Hz, 1 H) 7,16 - 7,19 (m, 1 H) 7,21 (dd, J=6,19, 1,39 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,22 (s. a., 1 H) 8,91 (d, J=1,52 Hz, 1 H). [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S, 319; hallado, 319.

30

**Compuesto 82:** 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina

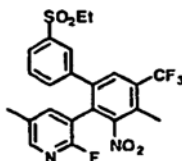
5

10

15

Se añadió gota a gota 2-fluoro-3-yodo-5-picolina (15,0 g, 63 mmol) durante 2 h como una disolución en NMP (20 ml) a una suspensión con agitación de 3,4-dicloro-2-nitro-6-(trifluorometil)-tolueno (52,1 g, 190 mmol) y cobre (12,1 g, 190 mmol) en NMP (115 ml) a 190°C. Tras la finalización de la reacción (2,5 h), se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró, se enjuagó con NMP (3x5 ml) seguido por EtOAc (1x100 ml). Se diluyó el filtrado con EtOAc (400 ml) produciendo una disolución turbia. Se dividió la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> sat. (150 ml) produciendo una suspensión/emulsión. Se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y MeOH (50 ml) para ayudar a la solubilidad. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (5x150 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. Dos purificaciones mediante cromatografía en gel de sílice (tolueno:EtOAc 98:2) dieron 11,4 g (52%) del compuesto del título como un sólido de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 349; hallado 349,2.

**Compuesto 83:** 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina



5

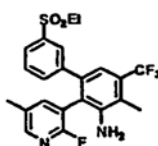
10

15

Se calentó a reflujo durante 4,5 h una mezcla de 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina (6,0 g, 17,2 mmol), ácido 3-etilsulfonilfenilborónico (4,79 g, 22,4 mmol), bis(dibencilidina)Pd(0) (1,48 g, 2,6 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 g, 5,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,0 g, 43 mmol) y dioxano (60 ml). Tras la finalización, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró, se enjuagó con dioxano y se concentró al vacío. Se reconstituyó el aceite resultante en EtOAc (75 ml) se lavó con H<sub>2</sub>O (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 4:1) proporcionó 6,5 g (78%) del compuesto del título como un sólido de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 0,85 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 483; hallado 483,3.

**Compuesto 84:** 3'-(etilsulfonil)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-amina

20

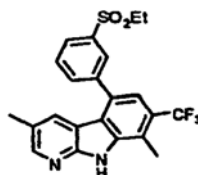


25

30

Se calentó a 80°C durante 2 h una mezcla de 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina (6,4 g, 13,3 mmol), hierro (3,7 g, 66,3 mmol), HOAc, (32 ml) y H<sub>2</sub>O (11 ml). Tras la finalización, se concentró la reacción al vacío. Se reconstituyó el residuo en diclorometano (100 ml), se filtró y se enjuagó con diclorometano (3x30 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1x100 ml) y salmuera (1x50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc) dio 5,0 g (83%) del compuesto del título como un sólido de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,11 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,85 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 453; hallado 453,3.

**Compuesto 85:** acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol

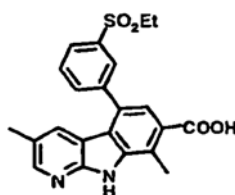


35

Se disolvió 3'-(etilsulfonil)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-amina (4,9 g, 10,8 mmol) en HOAc (35 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la

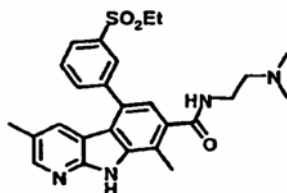
mezcla de reacción hasta temperatura ambiente produciendo un producto cristalino. Se filtró la suspensión resultante, se enjuagó con HOAc (3x5 ml) seguido por H<sub>2</sub>O (3 x 10 ml) y se secaron los sólidos al vacío dando 3,73 g (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. El análisis de RMN confirmó que se aisló el producto como la sal de monoacetato. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,35 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 433; hallado 433,3.

**Compuesto 86:** ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



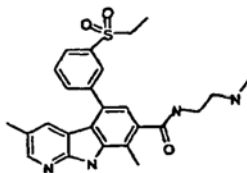
Se disolvió acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol (3,6 g, 7,3 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 ml) y se calentó a 120°C durante 30 min. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo produciendo un precipitado blanco. Se filtró la suspensión resultante, se enjuagó con H<sub>2</sub>O (3x30 ml) seguido de IPA (3x10 ml) y se secó al vacío hasta 3,2 g (cuant.) dando el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 409; hallado 409,3.

**Compuesto 87:** N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida:



Se agitó a temperatura ambiente durante dos días una mezcla de ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico (3,0 g, 7,3 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (g, mmol), HATU (g, mmol), trietilamina (g, mmol) y DMF (ml). Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo produciendo un precipitado. Se filtró la suspensión resultante, se enjuagó con H<sub>2</sub>O y se secó al vacío hasta g (%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,04 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,01-8,05 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,43 (q, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,17 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 479; hallado 479,4.

**Compuesto 88:** N-(2-(metilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



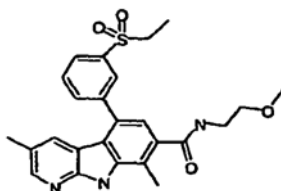
5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (t, J=5,31 Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,12 (ddd, J=11,87, 6,32, 6,06 Hz, 2 H) 3,42 (q, J=7,41 Hz, 2 H) 3,56 (q, J=6,15 Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,91 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (ddd, J=16,36, 7,77, 1,14 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,43 (s. a., 1 H) 8,57 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 12,09 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 465 (m + H) $^+$

10

**Compuesto 89:** N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

15

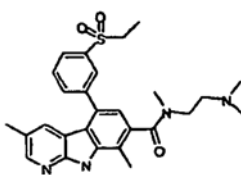


Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 6 H) 7,12 (s, 1 H) 7,53 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,43 (t, J=5,31 Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 466 (m + H) $^+$

20

**Compuesto 90:** N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

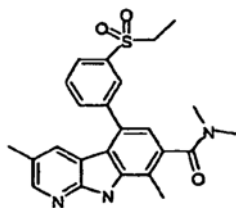
25



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,64 (s. a., 3 H) 2,86 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,35 - 3,45 (m, 6 H) 7,06 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,89 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,00 - 8,09 (m, 3 H) 8,31 (s, 1 H) 9,49 (s. a., 1 H) 12,11 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 493 (m + H) $^+$

30

**Compuesto 91:** N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-metilcarboxamida

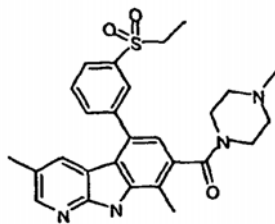


5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,46 (s. a., 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,05 (s. a., 3 H) 3,33 - 3,50 (m, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,52 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,87 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,02 (t,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 12,08 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  436 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

10

**Compuesto 92:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona.



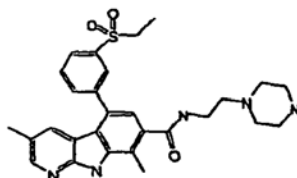
15

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,57 (s. a., 3 H) 2,82 - 2,85 (a, 3 H) 3,10 - 3,68 (m, 9 H) 4,77 (m, 1H) 7,10 (d. a., 1 H) 7,51 (d. a.,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,33$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,13 (m, 3 H) 8,32 (s, 1 H) 9,96 (s. a., 1 H) 12,15 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  491 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

20

**Compuesto 93:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

25



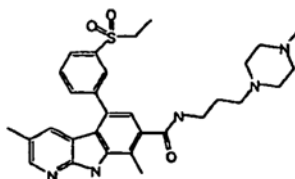
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,17 - 3,45 (m, 12 H) 3,59 (q,  $J=5,64$  Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,33 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,56 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 8,99 (s. a., 1 H) 12,10 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  520 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

30

**Compuesto 94:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-



pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

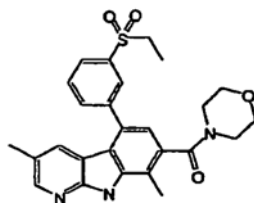


5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,83$  Hz, 3 H) 1,87 (s. a., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,82 (s. a., 3 H) 3,03 (s. a., 4 H) 3,31 - 3,49 (m, 8 H) 7,15 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,49 - 8,53 (m, 1 H) 12,08 (s, 1 H) ESI-EM:  $m/z$  548 (m + H) $^+$

10

**Compuesto 95:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il(morfolino)metanona.



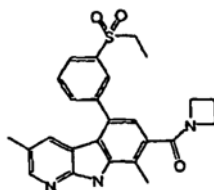
15

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,38 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,23 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,39 (m, 2 H) 3,64 (d,  $J=13,14$  Hz, 1 H) 3,64 (d,  $J=5,05$  Hz, 1 H) 3,80 - 4,01 (m, 4 H) 7,04 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,78 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,93 (dt,  $J=7,77$ , 1,42 Hz, 1 H) 8,07 (ddd,  $J=7,71$ , 1,64, 1,52 Hz, 1 H) 8,24 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,34 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 10,97 (s. a., 1 H) ESI-EM:  $m/z$  478 (m + H) $^+$

20

**Compuesto 96:** azetidín-1-il(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)metanona.

25



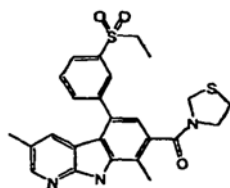
30

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,37 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 2,28 - 2,41 (m, 5 H) 2,75 (s, 3 H) 3,23 (q,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 4,03 (t,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 4,30 (t,  $J=7,96$  Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,77 (t,  $J=7,96$  Hz, 1 H) 7,94 (ddd,  $J=7,89$ , 1,45, 1,26 Hz, 1 H) 8,06 (dd,  $J=8,21$ , 1,39 Hz, 1 H) 8,22 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,33 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 10,25 (s. a., 1 H). ESI-EM:  $m/z$  448 (m + H) $^+$

35

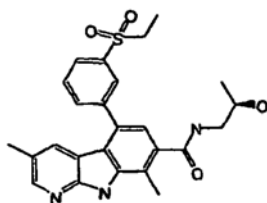
**Compuesto 97:** (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(tiazolidín-3-il)metanona.

il)metanona.



5 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DICLOROMETANO- $d_2$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,56 (s, 3H) 2,99 (m, 1 H) 3,12 (m, 1 H) 3,43 - 3,51 m, 3H) 3,89 (m, 1 H) 4,32 (s, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 7,06 (d,  $J=3,03$  Hz, 1 H) 7,52 (s. a., 1 H) 7,88 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,12 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 12,11 (s. a., 1 H).  
10 ESI-EM:  $m/z$  480 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

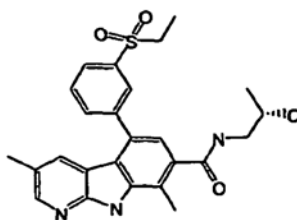
**Compuesto 98:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



15 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 (d,  $J=6,82$  Hz, 3 H) 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,30 -3,45 (m, 2 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 4,00 - 4,06 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,51 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 2 H) 8,11 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H) ESI-EM:  $m/z$  466 ( $m + H$ )<sup>+</sup>  
20

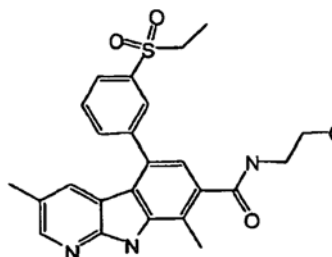
**Compuesto 99:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

25



30 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 (d,  $J=6,32$  Hz, 3 H) 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,22 (t,  $J=6,06$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,72 - 3,88 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,55 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,13 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,34 (t,  $J=5,94$  Hz, 1 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  466 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Compuesto 100:** 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



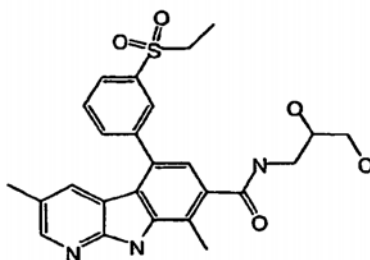
5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,34 (q,  $J=6,23$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,53 (t,  $J=6,19$  Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,53 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,13 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,34 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  452 ( $m + H$ ) $^+$

10

**Compuesto 101:** N-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

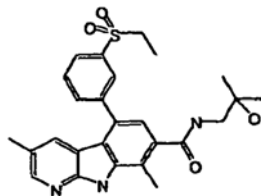
15



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,22 (ddd,  $J=13,14, 6,44, 6,19$  Hz, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 5 H) 3,66 (qd,  $J=5,60, 5,43$  Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,29 - 8,35 (m, 2 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  482( $m + H$ ) $^+$

20

**Compuesto 102:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-2metilpropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

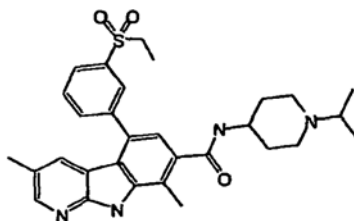


5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 -1,14 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,26 (d,  $J=6,32$  Hz, 2 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (d,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 8,13 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,25 (t,  $J=5,94$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 12,07 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  480 (m + H) $^+$

10

**Compuesto 103:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



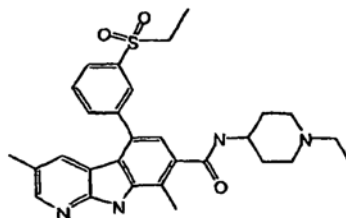
15

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,27 (m, 9 H) 1,72 - 1,84 (m, 2 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,13 (m, 3 H) 3,42 (m, 4 H) 4,08 (m, 1H) 7,12 (s, 1 H) 7,53 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (m, 2 H) 8,09 - 8,14 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,55 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 9,11 (s. a., 1 H) 12,11 (s, 1 H). ESI-EM:  $m/z$  533 (m + H) $^+$

20

**Compuesto 104:** N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

25



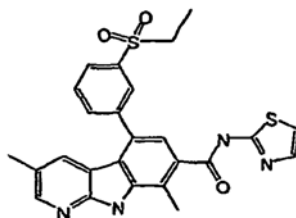
30

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 - 1,25 (m, 6 H) 1,73 (m, 2 H) 2,00 - 2,12 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,00 - 3,17 (m, 4 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,52 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 9,17 (s. a., 1 H) 12,08 (s, 1 H). ESI-EM:

m/z 519 (m + H)<sup>+</sup>

**Compuesto 105:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-tiazol-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

5

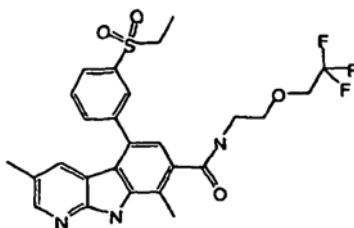


Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,42 (q, J=7,41 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,56 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,90 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H) 12,66 (s. a., 1 H). ESI-EM: m/z 491 (m + H)<sup>+</sup>

10

15

**Compuesto 106:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

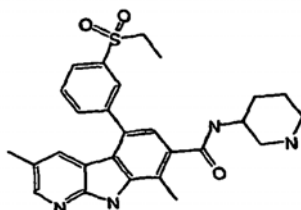


Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,47 (q, J=5,56 Hz, 2 H) 3,75 (t, J=5,68 Hz, 2 H) 4,11 (q, J=9,52 Hz, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,91 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,49 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 12,10 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 534 (m + H)<sup>+</sup>

20

25

**Compuesto 107:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

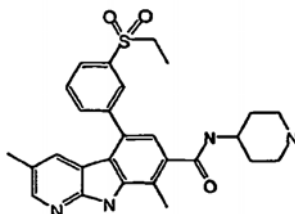


30

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,96 - 1,88 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 3,22 (m, 1 H)

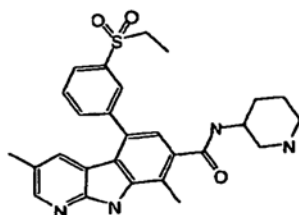
3,42 (m, 3 H) 4,16 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 2H) 8,11 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,58 - 8,74 (m, 2 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 (m + H)<sup>+</sup>

5 **Compuesto 108:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



10 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,60 - 1,77 (m, 2 H) 2,05 - 2,03 (m, 2H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,04 (q, J=9,85 Hz, 2 H) 3,33 - 3,29 (m, 2H) 3,42 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 4,10 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,51 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,34-8,42 (m, 1H) 8,51 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,60-8,66 (m,1H)12,08 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 (m + H)<sup>+</sup>

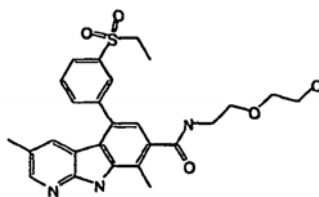
15 **Compuesto 109:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



20 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,57 -1,69 (m, 2 H) 1,83 - 2,01 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 3,21 (m, 1 H) 3,42 ((m, 3 H)) 4,17 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 8,03 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,50 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,58 - 8,71 (m, 2 H) 12,09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 (m + H)<sup>+</sup>

25

**Compuesto 110:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

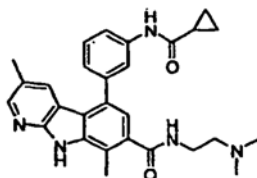


5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,37 - 3,58 (m, 11 H) 7,14 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,88 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 - 8,03 (m, 2H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,41 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 12,08 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 496 (m + H) $^+$

10

**Compuesto 111:** 5-(3-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



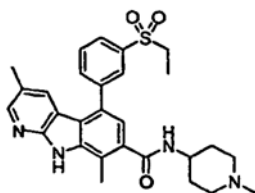
15

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 0,84 (m, 4 H) 1,80 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,87 (d, J=4,55 Hz, 6 H) 3,29 (q, J=5,56 Hz, 2 H) 3,61 (q, J=5,64 Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,27 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,58 (t, J=5,43 Hz, 1 H) 9,39 (s. a., 1 H) 10,38 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  469,25; hallado 470,4 (M+H) $^+$

20

**Compuesto 112:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

25

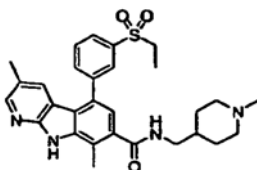


30

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,72 - 1,75 (m, 2 H) 1,98 (m, 1 H) 2,10 (d, J=14,65 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,77 (d, J=4,55 Hz, 3 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 7,11 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,89 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=14,91, 7,83 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,32 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 9,28 (s. a., 1 H) 12,08 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  504,22; hallado 505,4 (M+H) $^+$

35

**Compuesto 113:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



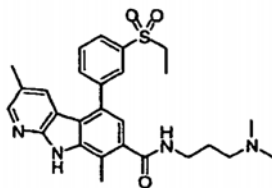
5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,38 (d,  $J=10,86$  Hz, 2 H) 1,78 (s. a., 1 H) 1,91 (d,  $J=13,39$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,75 (d,  $J=4,80$  Hz, 3 H) 2,86 - 2,97 (m, 2 H) 3,20 (t,  $J=6,19$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 4 H) 7,14 (s, 1 H) 7,51 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,89 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (dd,  $J=10,61, 8,59$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,50 (q,  $J=6,06$  Hz, 1 H) 9,18 (s. a., 1 H) 12,08 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  518,24; hallado 519,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

10

**Compuesto 114:** N-(3-(dimetilamino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

15

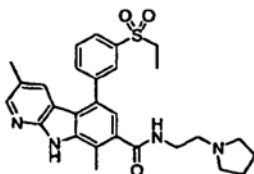


Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,91 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,80$  Hz, 6 H) 3,13 (dt,  $J=10,36, 5,18$  Hz, 2 H) 3,34 (q,  $J=6,32$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (t,  $J=9,09$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,53 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H) 9,35 (s. a., 1 H) 12,08 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  492,22; hallado 493,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

20

25

**Compuesto 115:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



30

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,87 (dd,  $J=7,20, 4,93$  Hz, 2 H) 2,03 (t,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,08 (dd,  $J=10,48, 7,45$  Hz, 2 H) 3,36 (q,  $J=5,89$  Hz, 2 H) 3,42 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 3,63 (td,  $J=12,88, 5,56$  Hz, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,04 (dd,  $J=14,27, 7,71$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,33 (d,

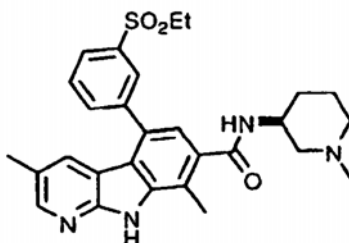
35



J=1,52 Hz, 1 H) 8,62 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 9,53 (s. a., 1 H) 12,10 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para  $C_{28}H_{32}N_4O_3S$  504,22; hallado 505,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

5

**Compuesto 116:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

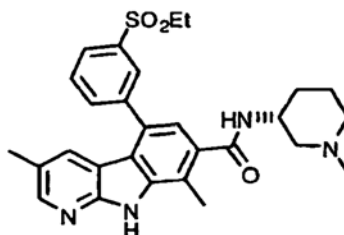


10

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,20-2,0 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,70 - 4,4 (m, 8 H) 7,12 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,62 (d, J=7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para  $C_{28}H_{32}N_2O_2S$  505; hallado, 505,4.

15

**Compuesto 117:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

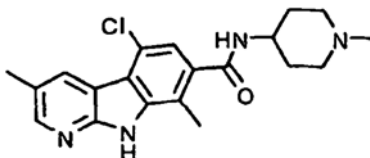


20

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,20 - 2,0 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,70-4,40 (m, 8 H) 7,13 (s, 1 H) 7,53 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,90 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J=17,43, 8,34 Hz, 2 H) 8,11 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,62 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 12,11 (s, 1 H). [M+H] calc. para  $C_{28}H_{32}N_2O_2S$  505; hallado, 505,4.

25

**Compuesto 118:** 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

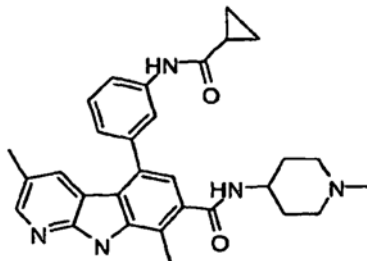


30

Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico y 1-metilpiperidin-4-amina utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> con TFD) δ ppm 1,70-2,2 (m, 4 H) 2,53 (s. a., 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,74 - 2,82 (m, 3 H) 2,80-4,10 (m, 5 H) 7,29 (s, 1 H) 8,47

(s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). [M+H] calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 371; hallado, 371,4.

**Compuesto 119:** 5-(3-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



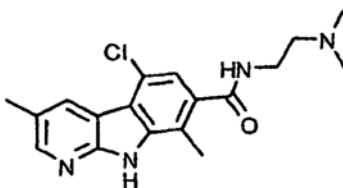
5

Se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropanocarboxamido)fenilborónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 83. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,77 - 0,82 (m, 4 H) 1,53 (qd, J=11,66, 3,41 Hz, 2 H) 1,79 - 1,82 (m, 3 H) 1,95 (t, J=10,86 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,74 (d, J=11,12 Hz, 2 H) 3,75 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,27 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=2,02 Hz, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H) 11,92 (s. a., 1 H); [M+H] calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 496,3.; hallado, 496,4.

10

15

**Compuesto 120:** 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

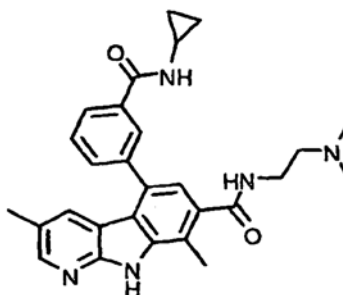


20

Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico y N,N-dimetiletano-1,2-diamina utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 (s, 6 H) 2,42 (t, J=6,69 Hz, 2 H) 2,49 (s. a., 3 H) 2,55 (s, 3 H) 3,35 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 8,31 (t, J=5,56 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 12,14 (s, 1 H). [M+H] calc. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O 345; hallado, 345,4.

25

**Compuesto 121:** 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

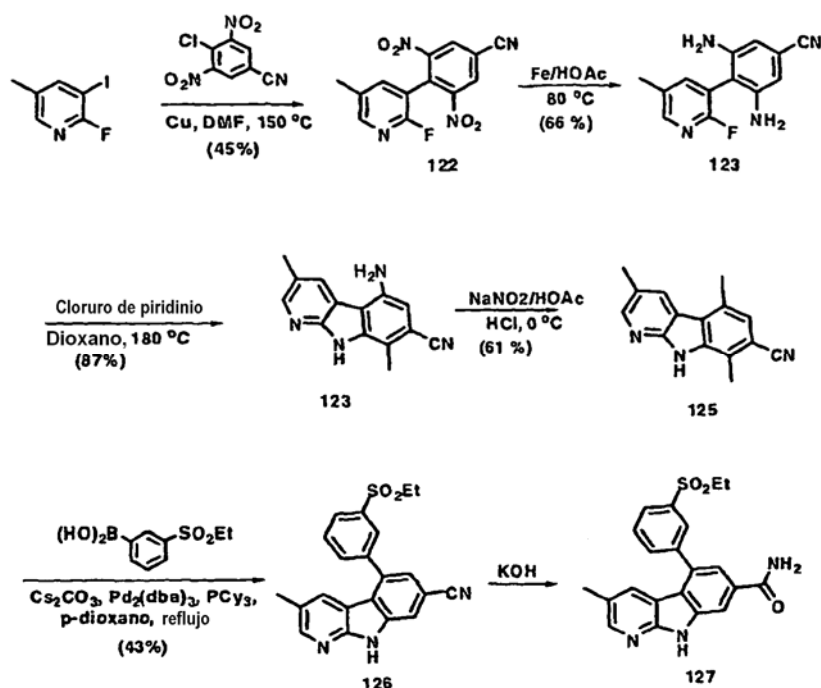


Se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 83. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,57 (dd, J=3,92, 2,40 Hz, 2 H) 0,71 (dd, J=6,95, 2,40 Hz, 2 H) 1,23 (s, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,87 (d, J=5,05 Hz, 6 H) 3,29 (q, J=5,98 Hz, 2 H) 3,61 (q, J=6,15 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,66 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,31 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H) 8,59 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 470; hallado, 470,4.

5

10

**Compuesto 122:** 4-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzonitrilo



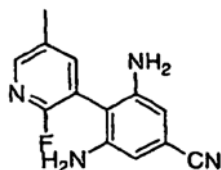
Se combinaron 4-cloro-3,5-dinitro-benzonitrilo (200 mg, 0,88 mmol), 2-fluoro-3-yodo-5-picolina (208 mg, 0,88 mmol) y cobre (polvo de 45  $\mu\text{m}$ , 168 mg, 2,6 mmol) en DMF (2 ml) en un tubo sellado purgado con nitrógeno. Se calentó la reacción a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. en el microondas. Se diluyó la reacción con acetona y se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se concentró la disolución al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 80%) dio 119 mg (45%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo, que cristalizaba lentamente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ 8,50 (s, 2H), 8,16 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 2,38 (s, 3H). EM (ES) [m+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 303; hallado 303.

15

20

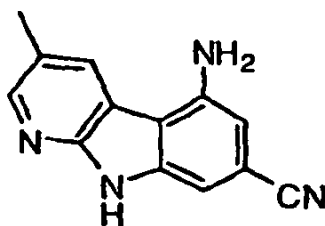
**Compuesto 123:** 3,5-Diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzonitrilo

25



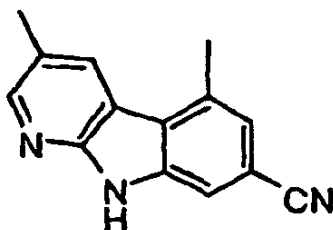
Se agitó el compuesto 122 (119 mg, 0,39 mmol) en HOAc (3 ml) con H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y se agitó a 76°C. Se añadió polvo de hierro (-325 de malla, 88 mg, 1,56 mmol), y se agitó la reacción durante 4 h. Se concentró la disolución al vacío, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sat. Entonces se filtró el material a través de Celite, y se separaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío dando 148 mg (66%) del compuesto del título como un aceite marrón. EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>, 243; hallado 243.

10 **Compuesto 124:** 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo



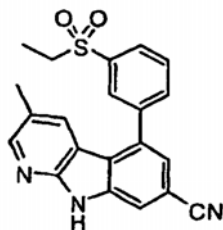
15 Se disolvió el compuesto 123 (148 mg, 0,61 mmol) en dioxano (2 ml) con cloruro de piridinio (80 mg), y se calentó la disolución a 180°C en el microondas durante 15 minutos. Se concentró la disolución al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona al 20%) dio 118 mg (87%) del compuesto del título como un sólido de color hueso. EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>, 223; hallado 223.

20 **Compuesto 125:** 5-Yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo



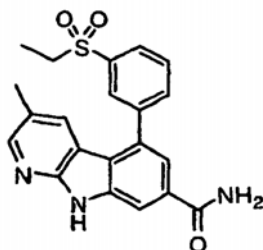
25 Se disolvió el compuesto 124 (118 mg, 0,53 mmol) en HOAc (2 ml) con H<sub>2</sub>O (1 ml), y se agitó la disolución a 0°C. Se añadió HCl concentrado (120 µl) en H<sub>2</sub>O (120 ml), y se agitó la reacción durante 5 min. Se añadió gota a gota nitruro de sodio (54 mg, 0,78 mmol) en H<sub>2</sub>O (120 µl), y se agitó la disolución roja durante 10 min. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (10 mg) y yoduro de potasio (129 mg, 0,78 mmol) en H<sub>2</sub>O (300 µl), y se agitó la disolución espumosa marrón durante 30 min. a 0°C y luego 30 min. mientras que calentaba hasta t.a. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se secaron las fases orgánicas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 108 mg (61%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo. EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>, 334; hallado 334.

35 **Compuesto 126:** 5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo



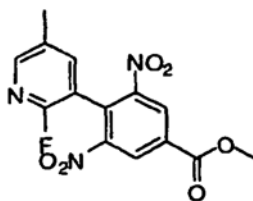
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 43% a partir del compuesto 125 según el procedimiento resumido en la preparación del compuesto 81. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,89-7,98 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,35 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,33 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 376; hallado 376.

**Compuesto 127:** Amida del ácido 5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



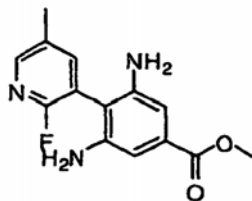
Se agitó el compuesto 126 (30 mg, 0,08 mmol) en dioxano (2 ml) a t.a. Se añadió una disolución de hidróxido de potasio (25 mg, 0,44 mmol) en disolución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (1 ml), y se agitó la reacción durante 18 h. Se neutralizó la disolución con HCl 1 N y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH del 5 al 8%) dio 14,8 mg (47%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,88 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 394; hallado 394.

**Compuesto 128:** Éster metílico del ácido 4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzoico



Se preparó el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzoico con un rendimiento del 94% según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 122. EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 336; hallado 336.

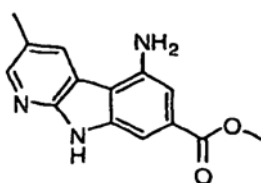
**Compuesto 129:** Éster metílico del ácido 3,5-diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzoico



5

Se agitó el compuesto 128 (2,02, 6,03 mmol) en MeOH (150 ml) con Pd/C al 10% (200 mg) bajo un balón de hidrógeno durante 1,5 h. Se filtró la reacción a través de Celite y se concentró dando 1,64 g (99%) del compuesto del título como un sólido marrón. EM (ES) [m+H] calc. para  $C_{14}H_{14}FN_3O_2$ , 276; hallado 276.

**Compuesto 130:** Éster metílico del ácido 5-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

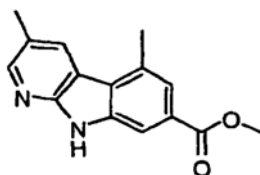


10

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 88% a partir del compuesto de ejemplo 128 según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 124. EM (ES) [m+H] calc. para  $C_{14}H_{13}N_3O_2$ , 256; hallado 256.

**Compuesto 131:** Éster metílico del ácido 5-yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

15

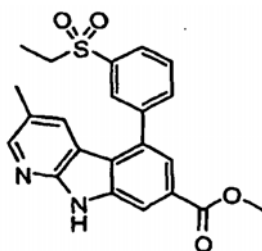


20

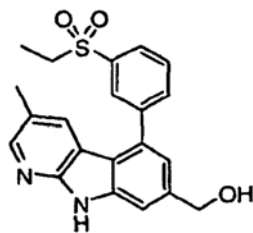
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 69% a partir del compuesto 130 según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 125. EM (ES) [m+H] calc. para  $C_{14}H_{11}IN_2O_2$ , 367; hallado 367.

**Compuesto 132:** Éster metílico del ácido 5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

25



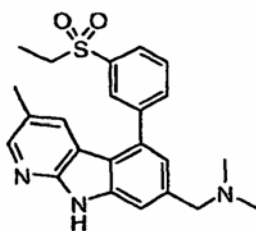
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 65% a partir del compuesto 131 según el procedimiento resumido en la preparación del compuesto 81. EM (ES) [m+H] calc. para  $C_{22}H_{20}N_2O_4S$ , 409; hallado 409.

**Compuesto 133:** [5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanol

5

La reducción con LAH del compuesto 132 proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,29 (t,  $J=7,45$  Hz, 5 H) 2,40 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 7,74 (d,  $J=0,51$  Hz, 1 H) 7,90 (t,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (ddd,  $J=7,71, 1,39, 1,26$  Hz, 2 H) 8,11 (d,  $J=7,07$  Hz, 1 H) 8,22 (t,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,27 (s. a., 1 H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 381; hallado, 381.

10

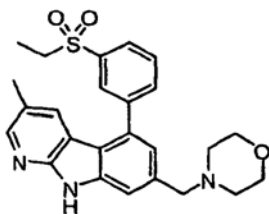
**Compuesto 134:** [5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina

15

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (18  $\mu\text{l}$ , 0,24 mmol) a una disolución del compuesto 133 (46 mg, 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (43  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmol) en THF (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Tras agitar durante 3 h, se añadió dimetilamina (2 M, 1 ml, 2 mmol), y se agitó la reacción durante 16 h. Se concentró la disolución al vacío y se purificó mediante HPLC prep. proporcionando 32 mg (65%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,05 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,33 (q, 2H,  $J = 7,2$ Hz), 2,94 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 408; hallado 408.

20

25

**Compuesto 135:** 5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol

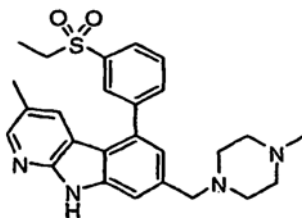
30

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 133 y morfolina según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 134.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,97 (s, 1H), 7,90 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 2H),

3,41-3,50 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para  $C_{25}H_{27}N_3O_3S$ , 450; hallado 450.

5

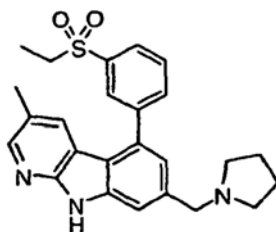
**Compuesto 136:** 5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-b]indol



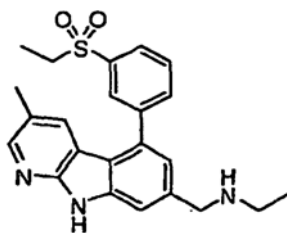
10

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 133 y morfolina según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 134.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,26-3,40 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para  $C_{26}H_{30}N_4O_2S$ , 463; hallado 463.

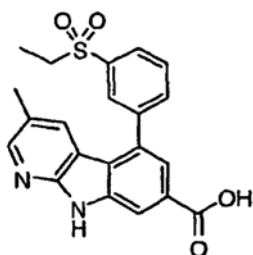


**Compuesto 137:** 5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol

5 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 133 y morfolina según el  
 procedimiento resumido para la preparación del compuesto 134. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ  
 8,36 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,91  
 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,20-3,36 (m, 4H),  
 2,39 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc.  
 10 para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 434; hallado 434.

**Compuesto 138:** [5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-etil-amina

15 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 133 y morfolina según el  
 procedimiento resumido para la preparación del compuesto 134. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ  
 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,84 (t, 1H, J = 7,6  
 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,99-3,07 (m,  
 20 2H), 2,25 (s, 3H), 1,20-1,29 (m, 6H). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 408; hallado 408.

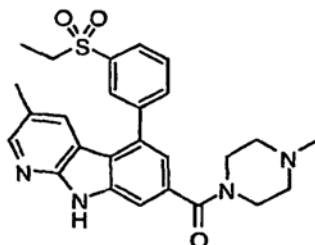
**Compuesto 139:** Ácido 5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

25 Se agitó el compuesto 132 (260 mg, 0,64 mmol) NaOH 1 N (1 ml) en MeOH (2 ml) a  
 60°C durante 2 h. Se dejó enfriar la reacción, y se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>.  
 Se secaron las fases orgánicas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron dando 228 mg (90%) del  
 compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s a, 1H), 8,29  
 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 7,6 Hz),  
 30

7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,31 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 395; hallado 395.

5

**Compuesto 140:** [5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



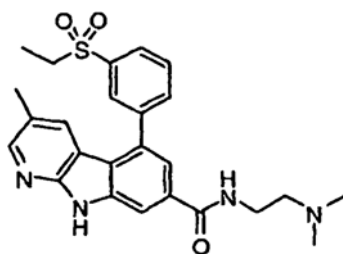
10

Se agitaron el compuesto 139 (40 mg, 0,1 mmol) y HOBT (17 mg, 0,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. Se añadieron EDC (29 ml, 0,15 mmol) y 1-metilpiperazina (45 ml, 0,4 mmol), y se agitó la reacción durante 3 h. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC prep. dio 32 mg (67%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,87-7,95 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,39-3,62 (m, 4H), 3,31 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,16-3,30 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 477; hallado 477.

15

**Compuesto 141:** (2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

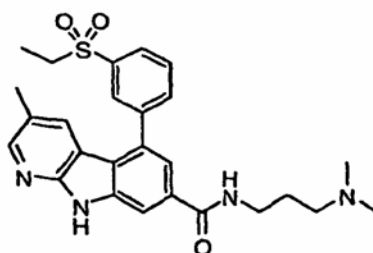
20



25

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 65% según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 140. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,42 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,01 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz). EM (ES) [m+H] calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 465; hallado 465.

**Compuesto 142:** (3-Dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

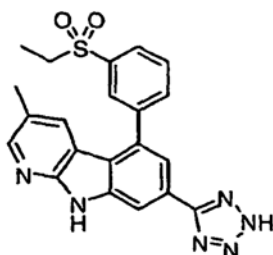


5

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 63% según el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 140.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,88-7,96 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 3,56 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[m+H]^+$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 478; hallado 478.

10

**Compuesto 143:** 5-(3-Etanosulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol



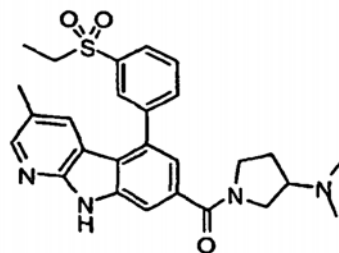
15

Se combinaron el compuesto 126 (14 mg, 0,037 mmol), azida de sodio (9,7 mg, 0,15 mmol) y cloruro de amonio (8,0 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) y se calentaron a  $158^\circ\text{C}$  en el microondas durante 1 h. La purificación mediante HPLC prep. proporcionó 12 mg (77%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 7,94 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,44 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,27 (s, 3H), 1,17 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[m+H]^+$  calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ , 419; hallado 419.

20

**Compuesto 144:** (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanona

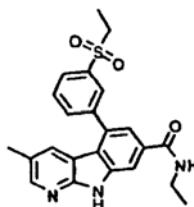
25



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 71% según el procedimiento

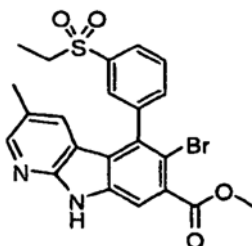
resumido para la preparación del compuesto 140.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,90 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,71-4,16 (m, 5H), 3,32 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,85-3,05 (m, 6H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 491; hallado 491.

**Compuesto 145:** N-etil-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



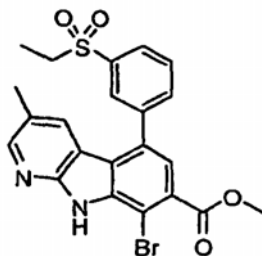
Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 140.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  ppm 1,28 (dt,  $J=10,29, 7,23$  Hz, 7 H) 2,37 (s, 3 H) 3,32 - 3,36 (m, 2 H) 3,48 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 7,71 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,91 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,06 (ddd,  $J=7,70, 1,39, 1,26$  Hz, 1 H) 8,11 - 8,14 (m, 1 H) 8,12 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,24 (t,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 422; hallado, 422.

**Compuesto 146:** Éster metílico del ácido 6-bromo-5-(3-etanosulfonyl-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



Se añadió N-bromosuccinimida (59 mg, 0,33 mmol) a una disolución del compuesto 132 (128 mg, 0,31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a t.a. Se agitó la reacción durante 18 h a  $30^\circ\text{C}$  y entonces se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC prep. dio 36 mg (24%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,28 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,72 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,08 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,22 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,34 (s, 3H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 487, 489; hallado 487, 489.

**Compuesto 147:** Éster metílico del ácido 8-bromo-5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

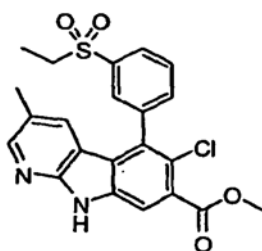


5

Se aisló el compuesto del título con un rendimiento del 8% a partir de la reacción anterior para la preparación del compuesto 146.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,32 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,20 (m, 3H), 7,94 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,79-7,88 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,22 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,49 (s, 3H), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 487, 489; hallado 487, 489.

10

**Compuesto 148:** Éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



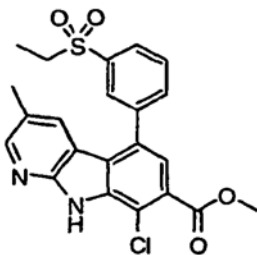
15

Se añadió N-clorosuccinimida (79 mg, 0,59 mmol) a una disolución del compuesto 132 (220 mg, 0,54 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) con HOAc (1 ml) a t.a. Se agitó la reacción durante 18 h a  $32^\circ\text{C}$  y entonces se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC prep. dio 88 mg (37%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,20 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,74 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,28 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,23 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,37 (s, 3H), 1,34 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 443, 445; hallado 443, 445.

20

**Compuesto 149:** Éster metílico del ácido 8-cloro-5-(3-etanosulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

25

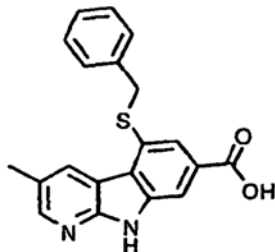


Se aisló el compuesto del título con un rendimiento del 5% a partir de la reacción

anterior para la preparación del compuesto 146.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11-8,26 (m, 3H), 7,94 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,80-7,88 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,23 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,50 (s, 3H), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). EM (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 443, 445; hallado 443, 445.

5

**Compuesto 150:** Ácido 5-(benciltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

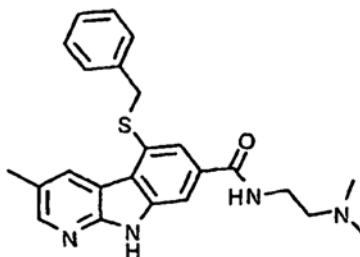


Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 21.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2,52 (s, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 3 H) 7,34 (d,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,75 (s. a., 1 H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 349; hallado, 349.

10

**Compuesto 151:** 5-(benciltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

15

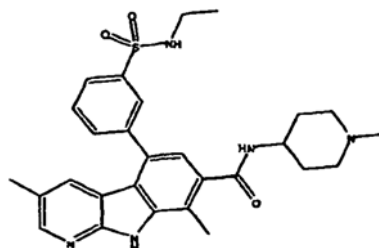


Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 150 utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 140.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2,53 (s, 3 H) 3,02 (s, 6 H) 3,43 (t,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 3,82 (t,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 4,42 (s, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 3 H) 7,31 (d,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,82 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ , 419; hallado, 419.

20

**Compuesto 152:** 5-(3-(N-etilsulfamoil)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

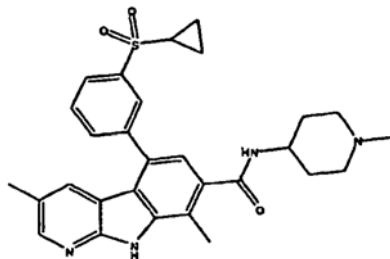
25



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H)

8,04 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,81 (t, J = 7,84 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 3,62 (m, a, 2 H) 3,22 (m, 2 H) 3,01(q, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,36 (m, 5 H) 1,93 (m, 2 H) 1,11 (t, J = 7,32 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 520; hallado, 520.

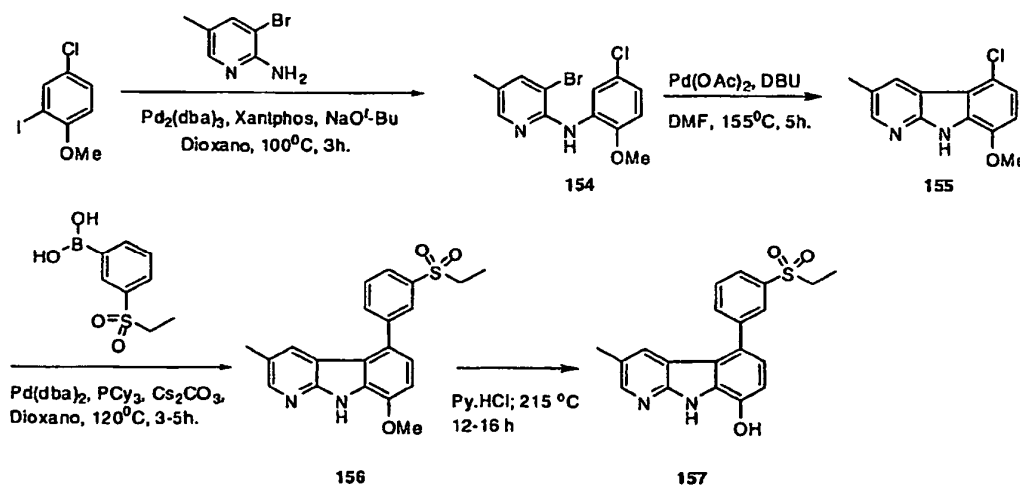
5 **Compuesto 153:** 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



10 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,11 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 3,74 (m, 1 H) 3,64 (m, 2 H) 3,65 (m, 2 H) 3,22 (m, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,36 (m, 5 H) 1,93 (m, 2 H) 1,28 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 517; hallado, 517.

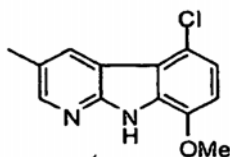
15

**Compuesto 154:** 3-bromo-N-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-amina



20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en horno se añadieron secuencialmente 4-cloro-2-yodo-1-metoxibenceno (1,13 g, 4,2 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-  
 25 amina (945 mg, 5,05 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (192 mg, 0,21 mmol), xantphos (146 mg, 0,06 mmol) y Na<sup>t</sup>BuO (605 mg, 6,3 mmol) a temperatura ambiente. Se mantuvieron los materiales sólidos al vacío durante 5 min. y entonces se rellenó con nitrógeno. Se repitió este procedimiento tres veces antes de añadir dioxano seco, desgasificado (10 ml). Se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 15 min. y a continuación a 100°C durante 1 h. Finalmente, tras la finalización de la reacción, se diluyó con éter y se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice con varios lavados. Todos los lavados y el filtrado se concentraron al vacío y se purificó adicionalmente el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto del título (1,16 g, 84%).

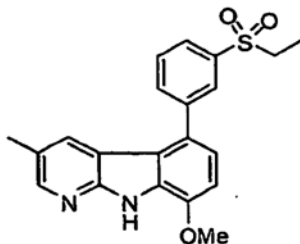
30

**Compuesto 155:** 5-cloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol

5

A una disolución con agitación del compuesto 154 (1,0 g, 3,05 mmol) en DMF desgasificada y anhidra (10 ml), se le añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (69 mg, 3,1 mmol) y DBU (1,37 ml, 9,15 mmol), bajo nitrógeno. Tras agitarse durante 6 h a 155°C, se extinguió la reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se filtró el sólido precipitado y se lavó meticulosamente con agua. Se secó el residuo al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto del título (488 mg, 65%).

10

**Compuesto 156:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol:

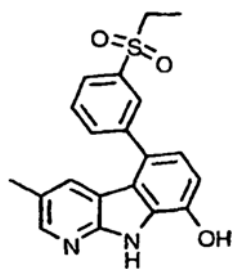
15

A una disolución con agitación del compuesto 155 (400 mg, 1,62 mmol) y ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (694 mg, 3,24 mmol) en dioxano desgasificado y anhidro (8 ml), se le añadieron Pd(dba)<sub>2</sub> (140 mg, 0,24 mmol), PCy<sub>3</sub> (0,68 ml, disolución al 20% en peso en tolueno, 0,49 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,32 g, 4,05 mmol), bajo nitrógeno. Tras agitarse durante 6 h. a reflujo (temperatura del baño de aceite de 125°C), se diluyó la reacción con EtOAc y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. Se lavó el residuo meticulosamente con EtOAc y MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentraron todos los lavados y el filtrado al vacío y se trituró el residuo bruto con éter y luego con MeOH. Se secó la masa bruta al vacío dando el compuesto del título (493 mg, 80%) que se utilizó directamente para la etapa sin purificación adicional siguiente.

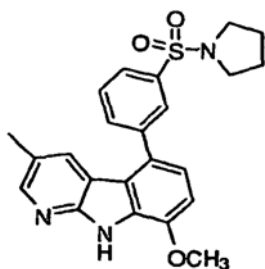
20

25

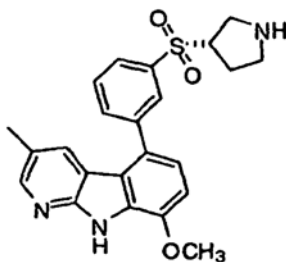


**Compuesto 157:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol

5 Se tomaron el compuesto 156 (450 mg, 1,18 mmol) y clorhidrato de piridina (2,73 g, 23,6 mmol) en un tubo sellado y se calentaron a 215°C durante 12 h. Se disolvió la masa negra en agua y se extrajo dos veces con EtOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se purificó la masa residual mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto del título (259 mg, 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,40 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 6,97 (s, 2 H) 7,54 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,83 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 2 H) 8,06 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 11,73 (s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 367; hallado, 367,1.

**Compuesto 158:** 8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

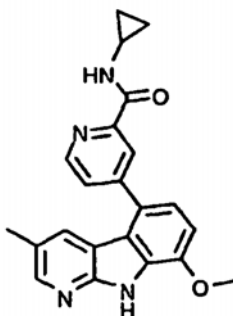
15 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 - 1,68 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 3,23 - 3,19 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 7,07 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 3 H) 8,26 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 12,03 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 422,2; hallado, 422,3.

**Compuesto 159:** (R)-8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

20 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un

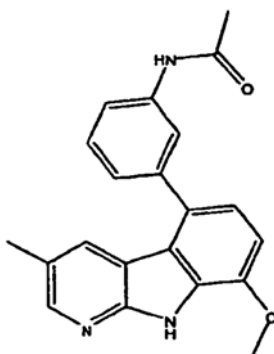
procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,74 - 2,87 (m, 2 H) 3,03 (dd, J=8,0, 8,1, Hz, 1 H) 3,11 (dd, J=5,31, 8,0 Hz, 1 H) 3,17 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 7,09 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=7,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 12,04 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 422,2; hallado, 422,3.

**Compuesto 160:** N-ciclopropil-4-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)picolinamida



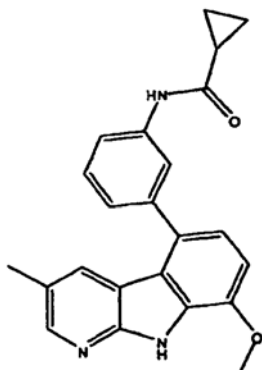
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,74 (s. a., 2 H) 0,88 (d, J=9,35 Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 7,22 (s, 2 H) 7,82 (s. a., 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,26 (s. a., 1 H) 8,36 (s. a., 1 H) 8,76 (s. a., 1 H) [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 373; hallado, 373.

**Compuesto 161:** N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)acetamida



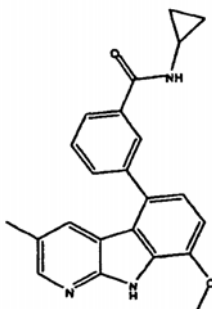
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,24 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,52 (t, J= 7,56 Hz, 1 H) 7,34 (m, 1 H) 7,22 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 346; hallado, 346.

**Compuesto 162:** N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



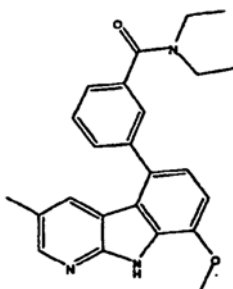
5 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,27 (m, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 1,80 (m, 1 H) 0,95 (m, 2 H) 0,88 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 372; hallado, 372.

10 **Compuesto 163:** N-ciclopropil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



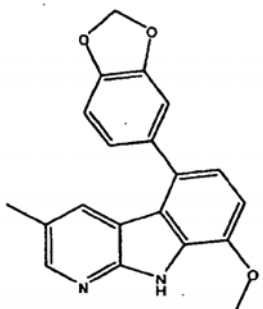
15 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,91 (m, 2 H) 7,77 (m, 1 H) 7,66 (t, J= 7,56 Hz, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 2,80 (m, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 0,82 (m, 2 H) 0,66 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 372; hallado, 372.

20 **Compuesto 164:** N,N-dietil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



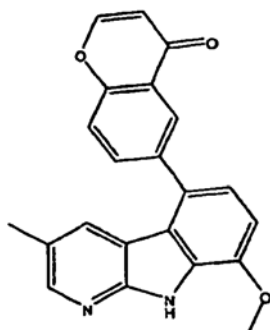
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,26 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,91 (m, 2 H) 7,77 (m, 1 H) 7,66 (t,  $J=7,56$  Hz, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 3,99 (q,  $J=7,52$  Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 1,35 (t,  $J=7,52$  Hz, 6 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , 387; hallado, 387,2

**Compuesto 165:** 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



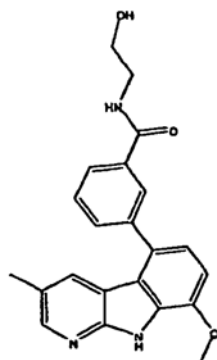
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,14 (s, 1 H) 7,20 (d,  $J=8,36$  Hz, 1 H) 7,18 (d,  $J=8,36$  Hz, 1 H) 7,04 (m, 4 H) 6,10 (s, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ , 333; hallado, 333.

**Compuesto 166:** 6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-cromen-4-ona



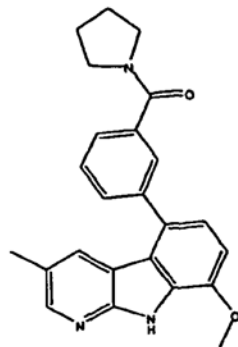
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,37 (s, 1 H) 8,29 (m, 2 H) 8,07 (m, 2 H) 7,84 (d,  $J=8,84$  Hz, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 6,48 (d,  $J=5,8$  Hz, 1 H) 4,15 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ , 357; hallado, 357.

**Compuesto 167:** N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



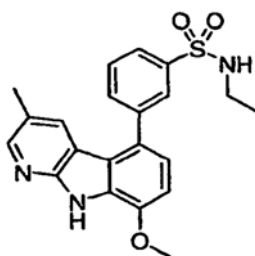
5 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (s, 1 H) 8,12 (m, 2 H) 8,00 (m, 1 H) 7,72 (m, 1 H) 7,70 (t, J = 7,84 Hz, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 3,75 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 3,56 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 2,43 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 376; hallado, 376.

10 **Compuesto 168:** (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



15 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,70 (m, 4 H) 7,26 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 3,64 (t, J = 6,84 Hz, 2 H) 3,58 (t, J = 6,84 Hz, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 1,95 (m, 4 H). [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 376; hallado, 376.

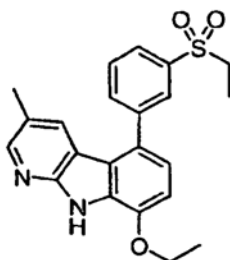
20 **Compuesto 169:** N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzenosulfonamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un

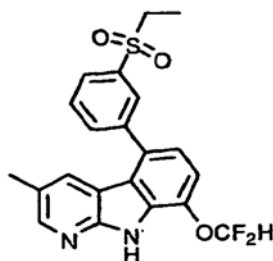
procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,86 (dd, J=7,33, 5,81 Hz, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 7,07 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,69 (t, J=5,81 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 12,06 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 395,13; hallado 396,3 (M+H)<sup>+</sup>

**Compuesto 170:** 8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

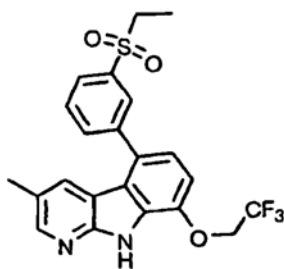


Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,48 (t, J=6,95 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 4,31 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 7,07 - 7,11 (m, 1 H) 7,09 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=3,41, 1,64 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s. a., 1 H) 12,03 (s. a., 1 H); ESI-EM: m/z calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 394,14; hallado 395,3 (M+H)<sup>+</sup>

**Compuesto 171:** 8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

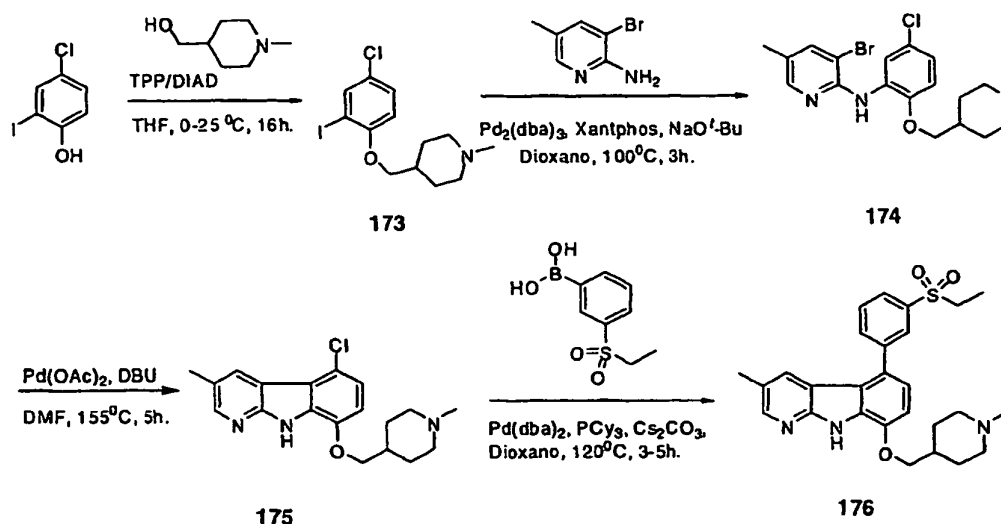


Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,42 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,40 (t, J=73,6 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,89 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,0-8,1 (m, 2 H) 8,11 (t, J=1,77 Hz, 1 H) 8,33 (s. a., 1 H) 12,36 (s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 417; hallado, 417,3.

**Compuesto 172:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

5 Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,42 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 5,03 (q, J=9,01 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,00 (td, J=8,72, 1,26 Hz, 2 H) 8,09 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 12,23 (s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 449; hallado, 449,3.

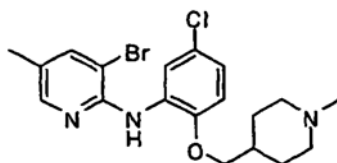
10

**Compuesto 173:** 4-((4-cloro-2-yodofenoxi)metil)-1-metilpiperidina

15 A una disolución con agitación de 4-cloro-2-yodofenol (1,72 g, 6,75 mmol) en THF anhidro (10,0 ml) se le añadieron secuencialmente (1-metilpiperidin-4-il)metanol (1,31 g, 10,14 mmol) y trifenilfosfina (2,66 g, 10,14 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, y a la misma se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,96 ml, 10,14 mmol) gota a gota. Tras la finalización de la adición, se continuó la agitación durante otras 0,5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto 173 (1,85 g, 75%).

20

**Compuesto 174:** 3-bromo-N-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina



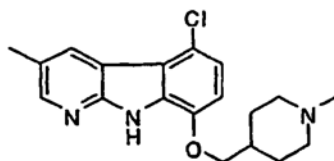
5

10

15

En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en horno se añadieron secuencialmente el compuesto 173 (620 mg, 1,69 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (381 mg, 2,03 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (77 mg, 0,08 mmol), xantphos (59 mg, 0,10 mmol) y  $\text{Na}^t\text{BuO}$  (244 mg, 2,53 mmol) a temperatura ambiente. Se mantuvieron los materiales sólidos al vacío durante 5 min. y entonces se rellenó con nitrógeno. Se repitió este procedimiento tres veces antes de añadir dioxano seco, desgasificado (10 ml). Se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 15 min. y a continuación a 100°C durante 2 h. Finalmente, tras la finalización de la reacción, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice con varios lavados. Todos los lavados y el filtrado se concentraron al vacío y se purificó adicionalmente el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 174 (574 mg, 80%).

**Compuesto 175:** 5-cloro-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



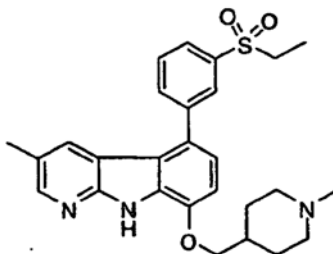
20

25

A una disolución con agitación del compuesto 174 (450 mg, 1,06 mmol) en DMF desgasificada y anhidra (3 ml), se le añadieron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (59 mg, 0,26 mmol) y DBU (0,48 ml, 3,18 mmol), bajo nitrógeno. Tras agitarse durante 6 h. a 155°C, se extinguió la reacción mediante la adición de agua (5 ml). Se filtró el sólido precipitado y se lavó meticulosamente con agua. Se secó el residuo al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 175 (237 mg, 65%).

30

**Compuesto 176:** 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



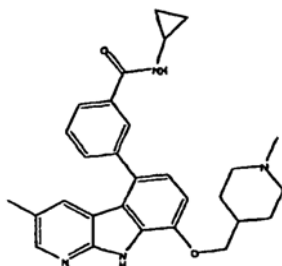
35

A una disolución con agitación del compuesto 175 (170 mg, 0,49 mmol) y ácido 3-(etilsulfonyl)fenilborónico (265 mg, 1,24 mmol) en dioxano desgasificado y anhidro (5 ml), se le



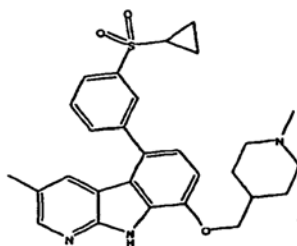
añadieron Pd(dba)<sub>2</sub> (70 mg, 0,12 mmol), PCy<sub>3</sub> (0,34 ml, disolución al 20% en peso en tolueno, 0,24 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (479 mg, 1,47 mmol), bajo nitrógeno. Tras agitarse durante 6 h bajo reflujo (temperatura del baño de aceite de 125°C) se diluyó la reacción con EtOAc y se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. Se lavó el residuo meticulosamente con EtOAc y MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Todos los lavados y el filtrado se concentraron al vacío y se trituró el residuo bruto con éter y luego con MeOH y entonces se purificó a través de HPLC preparativa proporcionando el compuesto 176 (176 mg, 75%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (t, J=7,34 Hz, 3 H) 1,50 - 1,61 (m, 2 H) 2,18 (s. a., 1 H) 2,13 - 2,20 (m, 1 H) 2,23 - 2,31 (m, 5 H) 2,82 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,39 (q, J=7,34 Hz, 2 H) 3,54 (d, J=10,60 Hz, 2 H) 4,12 (d, J=6,52 Hz, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,74 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=7,66 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=7,66 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 11,83 (s. a., 1 H), [M+H] calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 478,2; hallado, 478,4; [M+H+TFA] calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S, 592,2; hallado, 592,4.

**Compuesto 177:** N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,92 (m, 3 H) 7,79 (m, 1 H) 7,67 (t, J= 7,56 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,36 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 8,36 Hz, 1 H) 4,24 (d, J= 6,08 Hz, 2 H) 3,65 (m, a, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94(m, 4 H) 2,38 (m, 6 H) 1,75 (m, 2 H) 0,83 (m, 2 H) 0,66 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 469; hallado, 469.

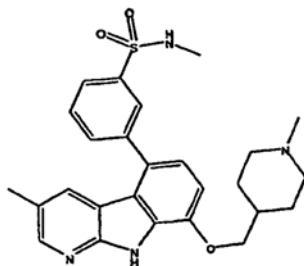
**Compuesto 178:** 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 7,85 (t, J= 7,56 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,21 (d, J= 5,8 Hz, 2 H) 3,65 (m, a, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94(s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,40 (m, 6 H) 1,75 (m, 2 H) 1,29 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 490; hallado, 490.

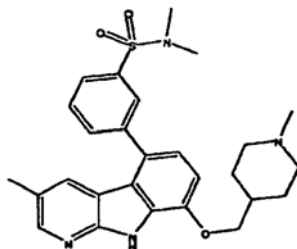
**Compuesto 179:** N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-

il) bencenosulfonamida



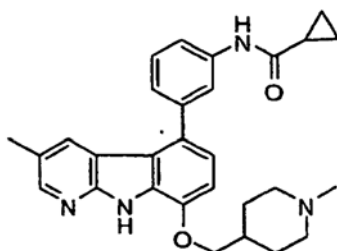
5 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,56$  Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,21 (d,  $J=5,8$  Hz, 2 H) 3,65 (m, a, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,47 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H) 1,75 (m, 2 H) 1,29 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 479; hallado, 479,2

10 **Compuesto 180:** N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il) bencenosulfonamida



15 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,56$  Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,21 (d,  $J=5,8$  Hz, 2 H) 3,65 (m, a, 2 H) 3,14 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 1,75 (m, 2 H) 1,29 (m, 2 H) 1,14 (m, 2 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 493; hallado, 493,2

20 **Compuesto 181:** N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida

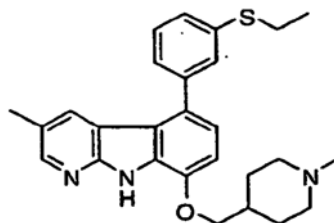


25 Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,78 - 0,80 (m, 4 H) 1,45 - 1,55 (m, 2 H) 1,75 - 1,84 (m, 1 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,80$  Hz, 2 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 3,53 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H) 4,08 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 6,98 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,09 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,22 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,46 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,61 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,25 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 9,23 (s. a., 1

H) 10,33 (s, 1 H) 11,89 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{29}H_{33}N_4O_2$ , 469,3; hallado, 469,5; [M+H+TFA] calc. para  $C_{31}H_{34}N_4O_4F_3$ , 583,3; hallado, 583,5.

5

**Compuesto 182:** 5-(3-(etiltio)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

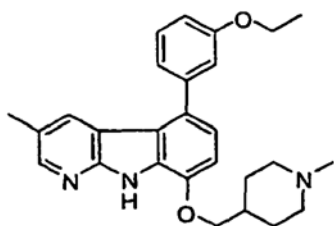


10

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 1,48 - 1,56 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 2,25 (s. a., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,55$  Hz, 3 H) 3,03 (q,  $J=7,16$  Hz, 4 H) 3,53 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H) 4,08 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H) 7,00 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,10 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,36 - 7,52 (m 4 H) 7,59 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,41 (s. a., 1 H) 11,95 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{27}H_{32}N_3OS$ , 446,2; hallado, 446,4; [M+H+TFA] calc. para  $C_{29}H_{33}N_3O_3F_3S$ , 560,2; hallado, 560,4.

15

**Compuesto 183:** 5-(3-etoxifenil)-3-metil-8-((1-metilpiperin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

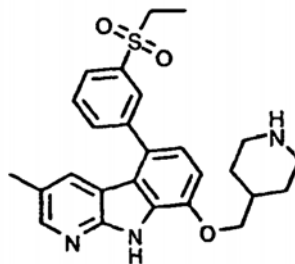


20

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,35 (t,  $J=6,95$  Hz, 3 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 2,10 - 2,18 (m, 1 H) 2,25 (s. a., 5 H) 2,80 (d,  $J=4,80$  Hz, 3 H) 2,97 - 3,07 (m, 2 H) 3,52 (d,  $J=11,62$  Hz, 2 H) 4,06 - 4,09 (m, 4 H) 6,98 - 7,14 (m, 5 H) 7,44 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,28 (s. a., 1 H) 11,87 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{27}H_{32}N_3O_2$ , 430,2; hallado, 430,5; [M+H+TFA] calc. para  $C_{29}H_{33}N_3O_4F_3$ , 544,2; hallado, 544,4.

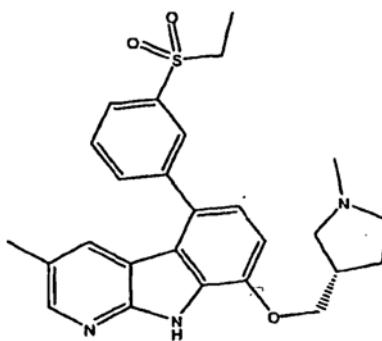
25

**Compuesto 184:** S-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



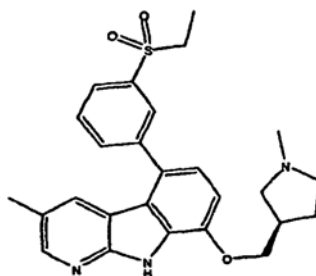
Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,29 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,71 (d, J=11,37 Hz, 2 H) 2,27-2,40 (m, 6 H) 3,11 (t, J=12,25 Hz, 2 H) 3,51 (d, J=12,88 Hz, 2 H) 4,20 (s. a., 2 H) 7,28 (s. a., 2 H) 7,86 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 2 H) 8,18 (s. a., 1 H) 8,29 (s. a., 1 H) [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 464; hallado, 464.

**Compuesto 185:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, a, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H) 4,38 (m, 2 H) 3,91 (m, 2 H) 3,50 (m, 1 H) 3,35 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 3,07 (s, 3H) 2,6-2,25 (m, 6 H) 1,31 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 464; hallado, 464.

**Compuesto 186:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

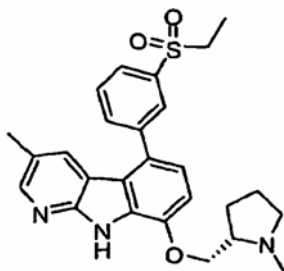


Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la

resumida en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,31 (s, a, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H) 4,38 (m, 2 H) 3,91 (m, 2 H) 3,50 (m, 1 H) 3,35 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 3,07 (s, 3H) 2,6-2,25 (m, 6 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . 464; hallado, 464.

5

**Compuesto 187:** (S)-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



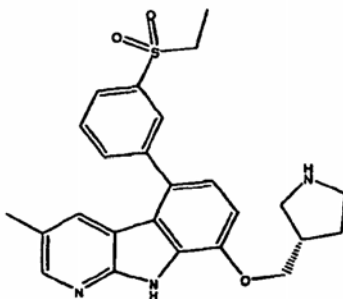
10

Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,71 - 1,77 (m, 4 H) 2,12 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,78 (s. a., 1 H) 3,03 (m, 1 H) 3,41 (q,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 4,07 (dd,  $J=9,60, 6,32$  Hz, 1 H) 4,28 (dd,  $J=9,85, 5,05$  Hz, 1 H) 7,06 (d,  $J=8,01$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,84 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,98 (t,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 12,06 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464,2.; hallado, 464,4.

15

**Compuesto 188:** (S)-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

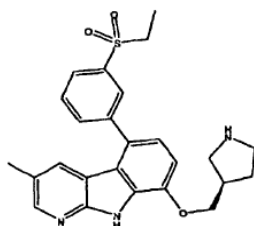
20



Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,29-8,21 (m, 2 H) 8,07 (m, 1 H) 8,00-7,92 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,50-4,12 (m, 4 H) 3,70-3,48 (m, 1 H) 3,35 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 2,58 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; hallado, 450.

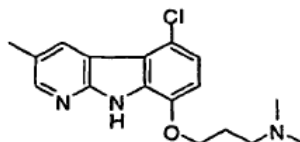
25

**Compuesto 189:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



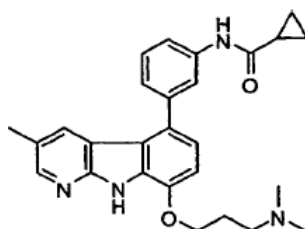
5 Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,29-8,21 (m, 2 H) 8,07 (m, 1 H) 8,00-7,92 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 4,50-4,12 (m, 4 H) 3,70-3,48 (m 1 H) 3,35 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,19 (m, 1 H) 2,58 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 450; hallado, 450.

10 **Compuesto 190:** 3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



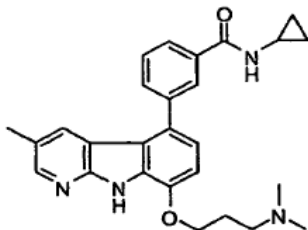
15 Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 175. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 - 0,81 (m, 4 H) 1,80 (m, 1 H) 2,22 (dd, J=9,98, 5,43 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,46 - 3,51 (m, 2 H) 4,28 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,27 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 9,63 (s. a., 1 H) 10,34 (s, 1 H) 11,90 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O, 317; hallado, 317,2

25 **Compuesto 191:** N-(3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



30 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 - 0,81 (m, 4 H) 1,80 (m, 1 H) 2,22 (dd, J=9,98, 5,43 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,46 - 3,51 (m, 2 H) 4,28 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,27 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 9,63 (s. a., 1 H) 10,34 (s, 1 H) 11,90 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 443,2; hallado, 443,3.

**Compuesto 192:** N-ciclopropil-3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



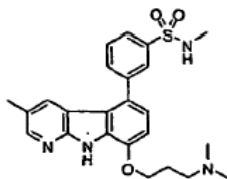
5

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,54 - 0,58 (m, 2 H) 0,66 - 0,73 (m, 2 H) 2,21 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,85 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,52 (m, 2 H) 4,29 (t, J=5,43 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 9,60 (s. a., 1 H) 11,93 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 443,2; hallado, 443,3.

10

15

**Compuesto 193:** 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencenosulfonamida

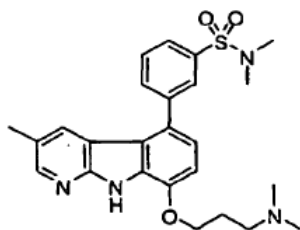


20

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,21 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,52 (m, 2 H) 4,29 (t, J=5,43 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 9,60 (s. a., 1 H) 11,93 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 453,2; hallado, 453,4.

25

**Compuesto 194:** 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



5

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 176.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,21 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) (m, 2 H) 2,66 (s, 6 H) 2,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,52 (m, 2 H) 4,29 (t,  $J=5,43$  Hz, 2 H) 7,05 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,13 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H) 7,93 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,04$  Hz, 1 H) 9,60 (s. a., 1 H) 11,93 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 467,2; hallado, 467,2.

10

**Compuesto 195:** 3'-(etilsulfonil)bifenil-4-ol

15

**Compuesto 196:** 3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-ol

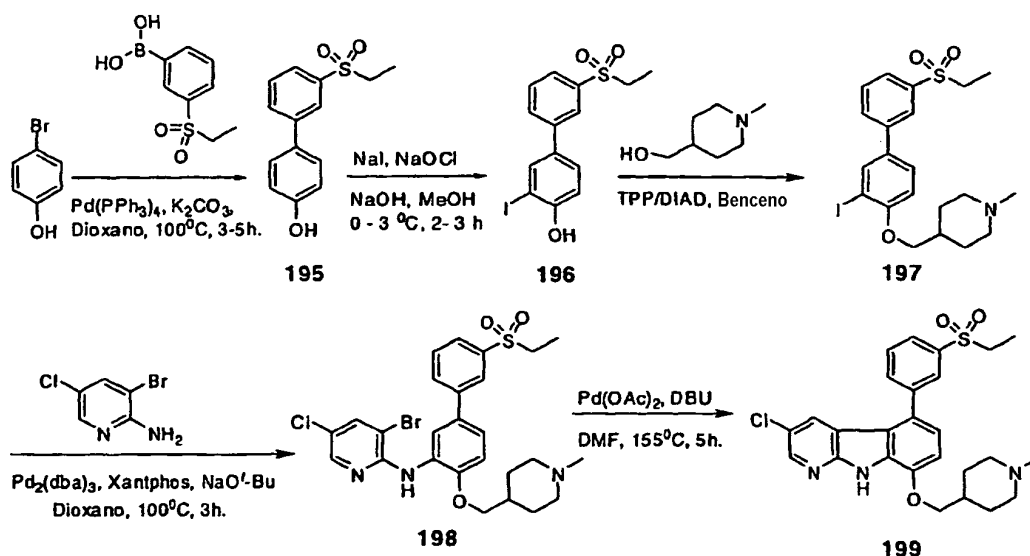
**Compuesto 197:** 4-((3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-iloxi)metil)-1-metilpiperidina

20

**Compuesto 198:** 3-bromo-5-cloro-N-(3'-(etilsulfonil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)bifenil-3-il)piridin-2-amina

**Compuesto 199:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

25



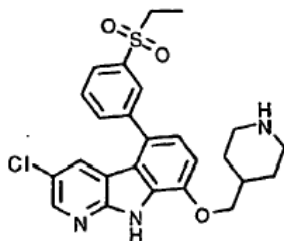
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 1,41 (qd,  $J=11,62$ , 3,03



Hz, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 5 H) 2,19 (s, 3 H) 2,84 (d. a., J=10,86 Hz, 2 H) 3,41 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 4,09 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 7,62 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,00 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,45 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 12,45 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 498,2; hallado, 498,2; [M+H+TFA] calc. para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S, 612,2; hallado, 612,1.

5

**Compuesto 200:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



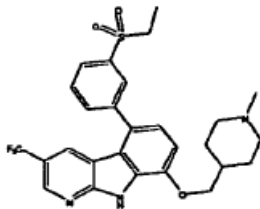
10

Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 199. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,32 (t, J=7,33 Hz, 4 H) 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 2,31 (d, J=13,89 Hz, 2 H) 3,11 (td, J=12,82, 2,40 Hz, 2 H) 3,51 (d, J=12,63 Hz, 2 H) 4,19 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,64 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, J=7,71, 1,39, 1,26 Hz, 1 H) 8,05 (ddd, J=8,08, 1,52, 1,26 Hz, 1 H) 8,13 (t, J=1,52 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

15

**Compuesto 201:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol

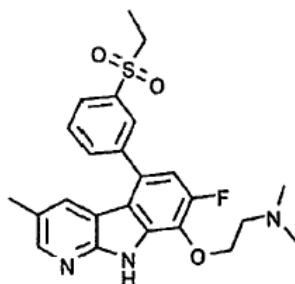
20



Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 199. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,72 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,88 (t, J= 7,6 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,24 (d, J= 6,32 Hz, 2 H) 3,65 (m, a, 2 H) 3,43 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,14 (m, a, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 2,38 (m, a, 3 H) 1,68 (m, a, 2 H) 1,31 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 532; hallado, 532.

25

**Compuesto 203:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



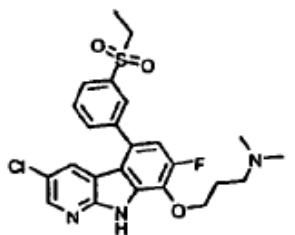
5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 199.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,29 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 3,74 (t, 2 H) 4,64 (t, J=4,80 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=12,63 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,88 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=6,82, 2,02 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=7,45, 1,64 Hz, 1 H) 8,16 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 456; hallado, 456.

10

**Compuesto 204:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

15

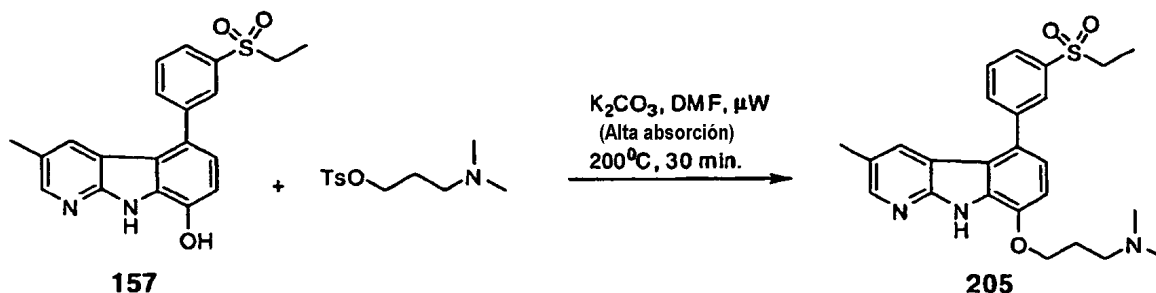


Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 199.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,31 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 2,34 (s. a., 2 H) 3,00 (s, 6 H) 3,54 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 4,46 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=12,63 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 8,09 - 8,14 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) [M+H] calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 490; hallado, 490.

20

**Compuesto 205:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

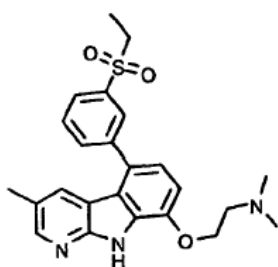
25



Se cargó un vial para microondas de 5 ml con el compuesto 157 (290 mg, 0,79 mmol),

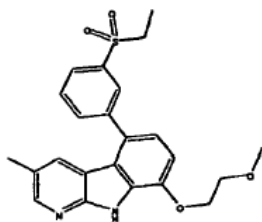
4-metilbencenosulfonato de 3-(dimetilamino)propilo (224 mg, 0,87 mmol), carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol) y 2 ml de DMF anhidra, bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 200°C durante 30 min. en microondas con alta absorción. Se extinguió la reacción con adición de agua, y se recogió el precipitado sólido mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (1438 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,99 (qd, J=6,61, 6,44 Hz, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,53 - 2,56 (m, 2 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 4,25 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 7,05 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 - 7,14 (m, 1 H) 7,54 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,85 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=6,95 Hz, 2 H) 8,06 - 8,08 (m, 1 H) 8,27 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 12,13 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 452,2; hallado, 452,4.

**Compuesto 206:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



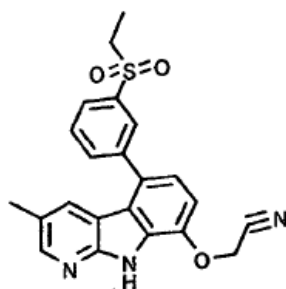
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,29 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,91 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 4,34 (t, J=5,43 Hz, 2H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,65 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,82 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 1 H) 8,02 (dd, J=7,33, 1,52 Hz, 1 H) 8,15 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=2,02 Hz, 1 H) [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 438; hallado, 438.

**Compuesto 207:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



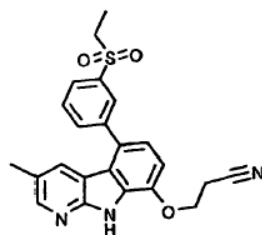
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,06 (m 1 H) 7,91 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 4,44 (m, 2 H) 3,95 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 3,23 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 1,37 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 425; hallado, 425.

**Compuesto 208:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo



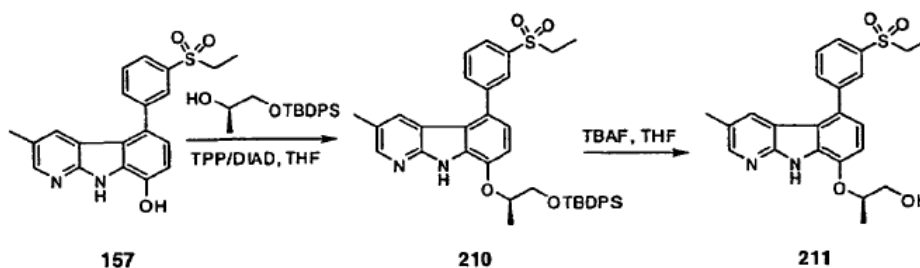
Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 y 2-bromoacetronitrilo utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 3,22 (q, J=7,33 Hz, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,82 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,11 - 8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 14,04 (s. a., 1 H) [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 406; hallado, 406.

**Compuesto 209:** 3-(5-(3-(etil-sulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 y 3-bromopropionitrilo utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,28 (d, J=14,65 Hz, 2 H) 1,28 (s, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,10 (t, J=6,69 Hz, 2 H) 5,12 (t, J=6,82 Hz, 2 H) 7,00 - 7,05 (m, 2 H) 7,53 (dd, J=2,02, 0,76 Hz, 1 H) 7,81 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,92 (ddd, J=7,89, 1,45, 1,26 Hz, 1 H) 8,02 (dt, J=7,83, 1,52 Hz, 1 H) 8,10 (t, J=1,89 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,02 Hz, 1 H) [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 421; hallado, 421.

**Compuesto 210:** (R)-8-(1-terc-butildifenilsililoxi)propan-2-iloxi)-(5-(3-(etil-sulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

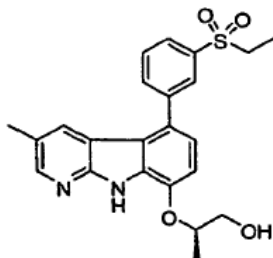


A una disolución con agitación del compuesto 157 (75 mg, 0,204 mmol) en THF anhidro (3,0 ml) se le añadieron secuencialmente (R)-(terc-butildifenilsililoxi)propan-2-ol (77 mg, 0,245 mmol) y trifenilfosfina (81 mg, 0,31 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, y a la misma se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (60 µl, 0,31 mmol) gota a gota. Tras la

finalización de la adición, se continuó la agitación durante otras 0,5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (108 mg, 80%).

5

**Compuesto 211:** (R)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



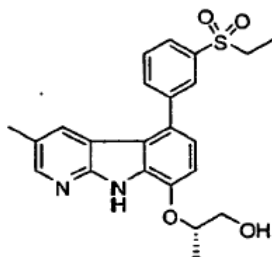
10

Se llevó el compuesto 210 (100 mg, 0,15 mmol) a THF (3 ml) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente con TBAF (0,19 ml, 0,19 mmol, disolución 1 M en THF). Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y salmuera. Se secó el extracto orgánico sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (50 mg, 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,36 (d, J=6,06 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,40 (q, J=7,41 Hz, 2 H) 3,63 - 3,72 (m, 2 H) 4,63 (m, 1 H) 4,90 (t, J=6,19 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,97 - 7,99 (m, 2 H) 8,07 - 8,10 (m, 1 H) 8,27 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 11,82 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 425,2.; hallado, 425,3.

15

20

**Compuesto 212:** (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

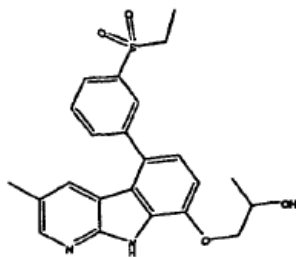


25

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 211. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,36 (d, J=6,06 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,40 (q, J=7,41 Hz, 2 H) 3,63 - 3,72 (m, 2 H) 4,63 (m, 1 H) 4,90 (t, J=6,19 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,97 - 7,99 (m, 2 H) 8,07 - 8,10 (m, 1 H) 8,27 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 11,82 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 425,2.; hallado, 425,3.

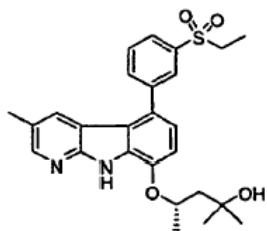
30

**Compuesto 213:** 1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



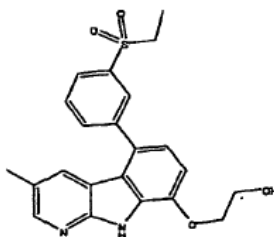
5 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 211. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,87 (t, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 4,31 (m, 2 H) 4,10 (m, 1 H) 3,30 (q, J = 7,5 Hz, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,40 (d, J = 8 Hz, 3 H) 1,31 (t, J= 7,5 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 425; hallado, 425.

10 **Compuesto 214:** (S)-4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-2-metilpentan-2-ol



15 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 211. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,46 (s, 3H) 1,93 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,41 (q, J=6,33 Hz, 2 H) 4,05 (m, 1 H) 7,07 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,86 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=7,71, 1,64 Hz, 2 H) 8,09 - 8,11 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 11,95 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 467,2; hallado, 467,3.

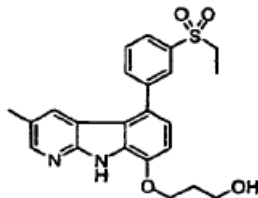
20 **Compuesto 215:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol



25 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 y 2-(benciloxi)etanol utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 210 seguido por desbencilación utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (s, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 2 H) 7,87 (t, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 4,38 (t, J= 4 Hz, 2 H) 4,08 (t, J= 4 Hz, 2 H) 3,30 (q, J = 7,5 Hz, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 1,31 (t, J= 7,5 Hz, 3 H). [M+H] calc. para

$C_{22}H_{23}N_2O_4S$ , 411; hallado, 411.

**Compuesto 216:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



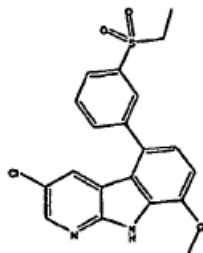
5

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 157 y 3-(benciloxi)propan-1-ol utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 210 seguido por desbencilación utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,01 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,72 (q, J=5,98 Hz, 2 H) 4,30 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 4,57 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,00 (s. a., 1 H) 7,98 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 424,15; hallado 425,3 (M+H)<sup>+</sup>

10

15

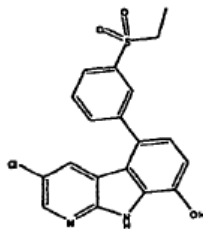
**Compuesto 217:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 199. [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 400; hallado, 400,2.

20

**Compuesto 218:** (3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol

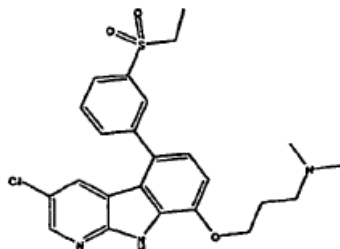


25

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 217 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 157. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,23 (d, J = 8,36 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,36 Hz, 1 H) 4,44 (t, J= 5,8 Hz, 2 H) 3,72 (t, J= 8,0 Hz, 2 H) 3,43 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H) 2,41 (m, 2 H) 1,34 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 472; hallado, 472.

30

**Compuesto 219:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



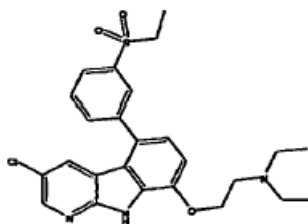
5

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1 H) 4,44 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,72 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H) 2,41 (m, 2 H) 1,34 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 472; hallado, 472.

10

**Compuesto 220:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dietiletanamina

15

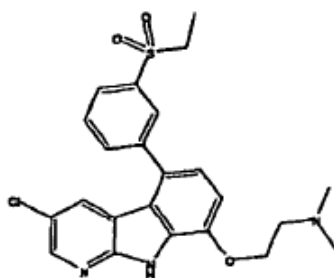


Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,37 (s, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,30 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,67 (t,  $J = 4,0$  Hz, 2 H) 3,80 (t,  $J = 4,0$  Hz, 2 H) 3,51 (m, 4 H) 3,41 (q,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 1,45 (t,  $J = 7,36$  Hz, 6 H) 1,33 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 486; hallado, 486.

20

25

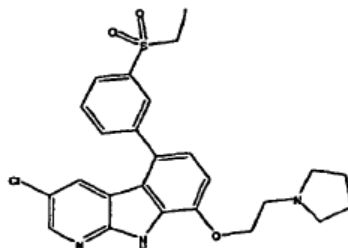
**Compuesto 221:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina





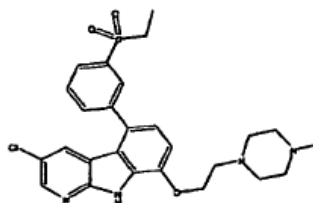
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,40 (s, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H) 3,80 (t, J = 5,0 Hz, 2 H) 3,43 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 1,33 (t, J = 7,32 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 458; hallado, 458.

**Compuesto 222:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



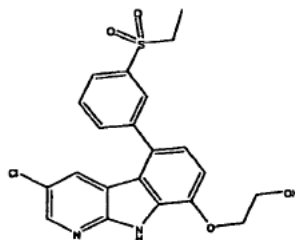
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,40 (s, 1 H) 8,13 (m, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 7,98 (m, 1 H) 7,90 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 4,65 (t, J = 5,0 Hz, 2 H) 3,87 (t, J = 5,0 Hz, 2 H) 3,40 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,25 (a, 4 H) 2,25 (a, 4H) 1,33 (t, J = 7,32 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 484; hallado, 484.

**Compuesto 223:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



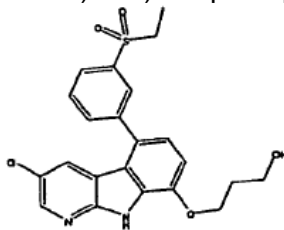
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (s, 1 H) 7,90 (m, 3 H) 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,46 (t, J = 5,0 Hz, 2 H) 3,75-3,0 (m, a, 10 H) 2,80 (s, 3 H) 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 513; hallado, 513.

**Compuesto 224:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol



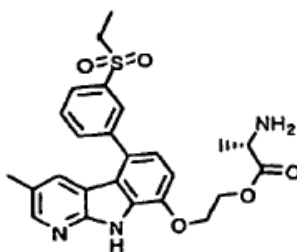
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 215. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (s, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,87 (t, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 4,0 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 4,36 (t, J= 4 Hz, 2 H) 4,07 (t, J= 4 Hz, 2 H) 3,30 (q, J = 7,5 Hz, 2 H) 1,31 (t, J= 7,5 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 431; hallado, 431.

**Compuesto 225:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



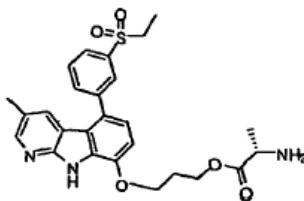
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 215. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (s, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 7,87 (t, J= 8,0 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,23 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 4,34 (t, J= 6,32 Hz, 2 H) 3,72 (t, J= 6,32 Hz, 2 H) 3,43 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 1,18 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 445; hallado, 445.

**Compuesto 226:** 2-aminopropanoato de (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etilo



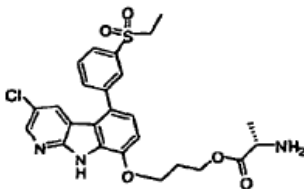
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 215 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 64. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,18 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,40 (d, J=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,42 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 4,20 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 4,53 (t, J=4,42 Hz, 2 H) 4,58 - 4,69 (m, 2 H) 7,12 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,87 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=12,63, 7,58 Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,33 (s. a., 2 H) 11,95 (s, 1 H) [M+H] calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 482; hallado, 482.

**Compuesto 227:** 2-aminopropanoato de (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo



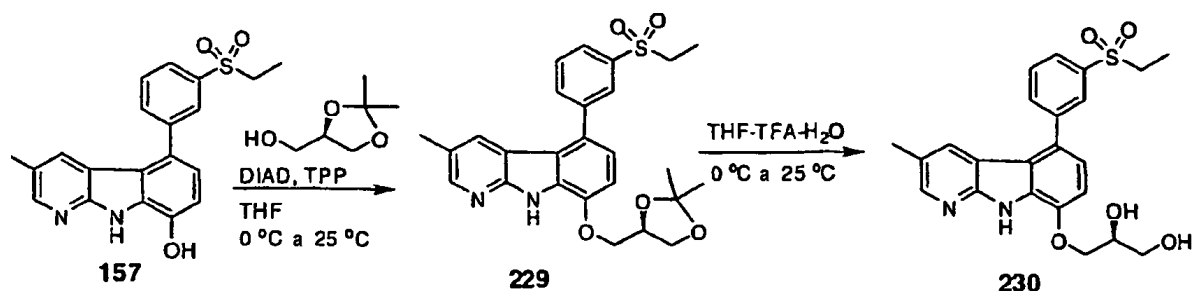
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 216 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 64. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,39 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 2,20 - 2,24 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 4,14 (m, 1 H) 4,32 (t, J=5,68 Hz, 2 H) 4,56 (m, 2 H) 7,08 - 7,11 (m, 1 H) 7,12 - 7,16 (m, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=10,23, 8,46 Hz, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (s. a., 3 H) 12,07 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 496,2.; hallado, 496,4.

**Compuesto 228:** 2-aminopropanoato de (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 225 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 64. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 7,88 (t, J= 7,84 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 4,65 (m, 2 H) 4,42 (t, J= 6,08 Hz, 2 H) 4,14 (q, J = 7,32 Hz, 1 H) 3,36 (q, J = 7,6 Hz, 2 H) 2,39 (m, 2 H) 1,55 (d, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,33 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 516; hallado, 516.

**Compuesto 229:** (R)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi-5-(3-etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



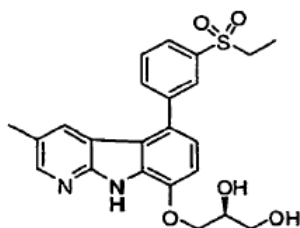
5

A una disolución con agitación del compuesto 157 (160 mg, 0,44 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) se le añadieron secuencialmente (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (82  $\mu$ l, 0,66 mmol) y trifenilfosfina (173 mg, 0,66 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, y a la misma se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (128  $\mu$ l, 0,66 mmol) gota a gota. Tras la finalización de la adición, se continuó la agitación durante otras 0,5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (148 mg, 70%). [M+H] calc. para  $C_{26}H_{28}N_2O_5S$ , 481,1; hallado, 481,3.

10

15

**Compuesto 230:** (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol

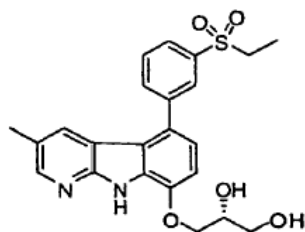


20

Se llevó el compuesto 229 (120 mg, 0,25 mmol) a una mezcla de THF-TFA- $H_2O$  (3:1:1, 5 ml) y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso y salmuera. Se secó el extracto orgánico sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró y se purificó proporcionando el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q,  $J=7,41$  Hz, 2 H) 3,60 (t,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 3,96 (m, 1 H) 4,11 (dd,  $J=9,60, 6,06$  Hz, 1 H) 4,27 (dd,  $J=9,60, 4,29$  Hz, 1 H) 4,73 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H) 4,99 (d,  $J=5,31$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,57 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 7,85 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,97 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 8,09 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 8,28 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 11,93 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $C_{23}H_{25}N_2O_5S$ , 441,1; hallado, 441,3.

25

**Compuesto 231:** (R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol



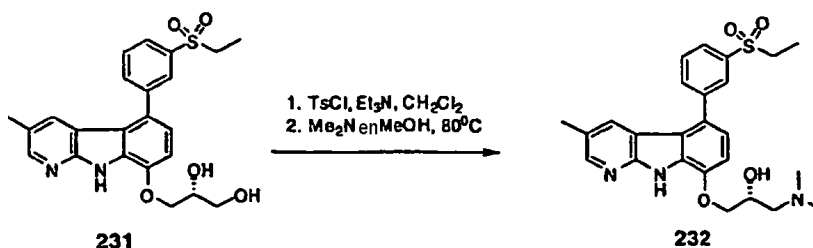
5

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al procedimiento descrito para la preparación del compuesto 230. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,41 Hz, 2 H) 3,60 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 3,96 (m, 1 H) 4,11 (dd, J=9,60, 6,06 Hz, 1 H) 4,27 (dd, J=9,60, 4,29 Hz, 1 H) 4,73 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 4,99 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,57 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 8,09 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 11,93 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 441,1; hallado, 441,4.

10

**Compuesto 232:** (R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

15



20

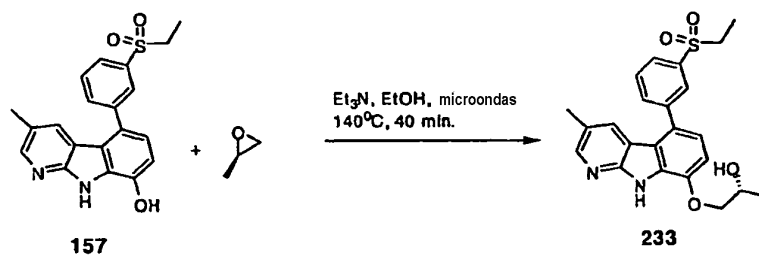
A una disolución del compuesto 231 (75 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de DMF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml, 2:3) se le añadieron secuencialmente trietilamina (5 µl, 0,34 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (50 mg, 0,26 mmol) a 0°C. Se elevó lentamente la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó sucesivamente la fase orgánica con disolución de salmuera y NH<sub>4</sub>Cl. Se secaron los disolventes sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron al vacío. Se utilizó directamente la masa residual durante la etapa siguiente.

25

Se llevó la masa bruta a 1 ml de MeOH y se trató con 0,5 ml de dimetilamina en un tubo sellado, a 80°C durante 6 h. Se eliminaron los disolventes y se sometió directamente a purificación mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (22 mg, 27% para dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,32 (s, 6 H) 2,66 - 2,73 (m, 2 H) 4,05 - 4,16 (m, 2 H) 4,25 (dd, J=9,09, 3,28 Hz, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 4 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,98 (dt, J=7,77, 1,80 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,29 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 12,02 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 468,2; hallado, 468,3.

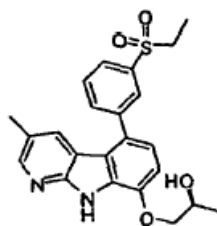
30

**Compuesto 233:** (R)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



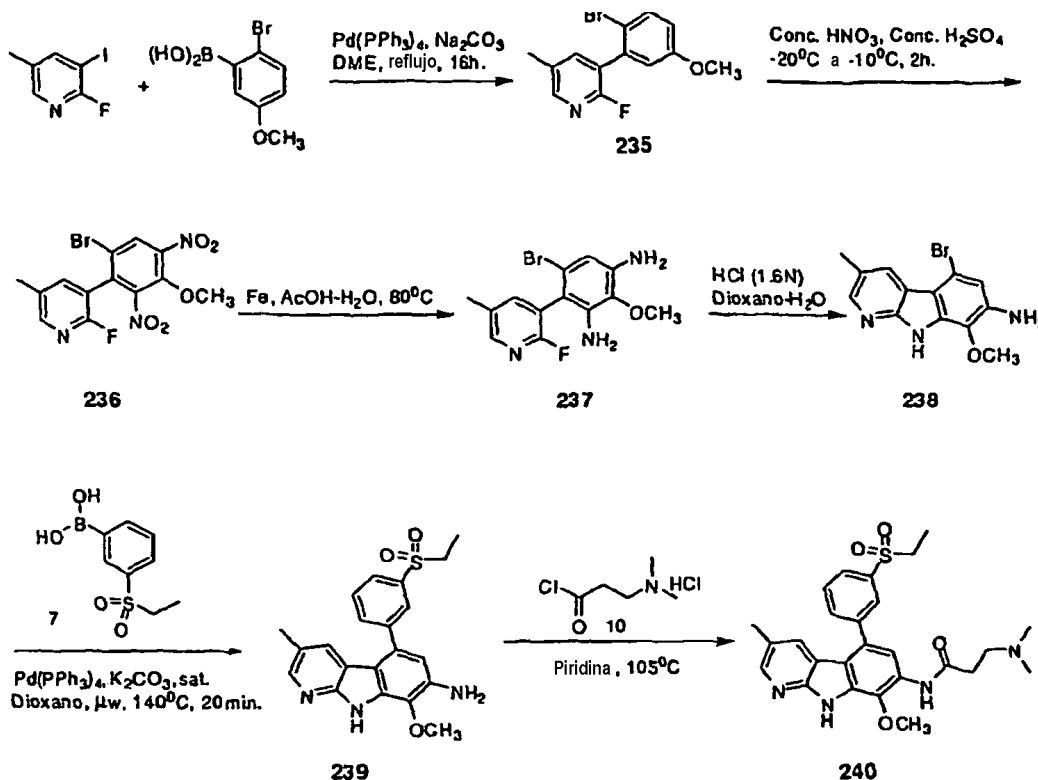
5 Se cargó un vial para microondas de 5 ml con el compuesto 157 (200 mg, 0,545 mmol), (R)-2-metiloxirano (191  $\mu\text{l}$ , 2,72 mmol), trietilamina (8  $\mu\text{l}$ , 0,054 mmol) y 2 ml de EtOH. Se calentó la mezcla de reacción a 140°C durante 30 min. en microondas. Se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título (46 mg, 20%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,25 (d, J=6,06 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 2 H) 4,97 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,28 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 11,94 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425,2.; hallado, 425,3.

15 **Compuesto 234:** (S)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

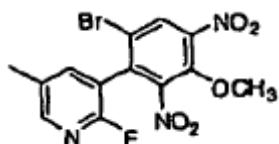


20 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo al procedimiento descrito para la preparación del compuesto 233.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,25 (d, J=6,06 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 2 H) 4,97 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,28 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 11,94 (s, 1 H); [M+H] calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425,2.; hallado, 425,3.

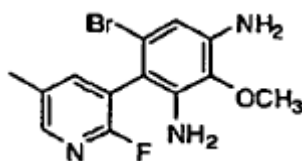
25

**Compuesto 235:** 3-2(-bromo-5-metoxifenil)-2-fluoro-5-metil-piridina

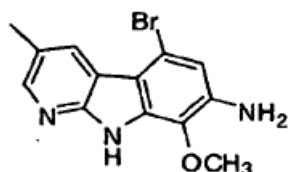
5 A una mezcla de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina (4,65 g, 19,6 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2,26 g, 1,96 mmol) en DME (200 ml) se le añadió una disolución de ácido 2-bromo-5-metoxifenilborónico (4,99 g, 21,6 mmol) en EtOH (15 ml). A la mezcla anterior se le añadió una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 M, 39,2 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 16 h. Se filtró la disolución a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se extrajo la fase acuosa restante con éter, se lavó sucesivamente con agua, NaOH acuoso al 5%, HCl acuoso al 10%,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el compuesto del título (5,3 g, 91%).

**Compuesto 236:** 3-(6-bromo-3-metoxi-2,4-dinitrofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina

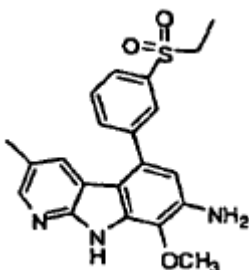
20 Se añadió el compuesto 235 (2,0 g, 6,75 mmol) a una mezcla de  $\text{HNO}_3$  conc. (90%) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (95-98%) (20 ml, 2:3) a  $-20^\circ\text{C}$ . Se calentó la reacción lentamente hasta  $-5^\circ\text{C}$  y se agitó durante otras 1,5 h. Se vertió la mezcla bruta en agua helada, precipita un sólido y se recogió mediante filtración, se lavó meticulosamente con agua y se secó al vacío proporcionando el compuesto del título (2,08 g, 80%).

**Compuesto 237:** 5-4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-metoxibenceno-1,3-diamina

5 Al compuesto 236 (1,02 g, 2,65 mmol) en AcOH-H<sub>2</sub>O (8 ml, 3:1) a 80°C se le añadió polvo de hierro (1,48 g, 26,5 mmol) y se agitó durante 2,0 h. Se eliminaron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el compuesto del título (830 mg, 96%).

**Compuesto 238:** 5-bromo-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina

15 Se llevó el compuesto 237 (5,0 g, 15,32 mmol) a una mezcla de dioxano-H<sub>2</sub>O (100 ml, 1:4) y se le añadió HCl acuoso (9,6 ml, 1,6 N en agua). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 h. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el compuesto del título (4,2 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 8,12 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 11,65 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>3</sub>O, 306,02; hallado, 306,2.

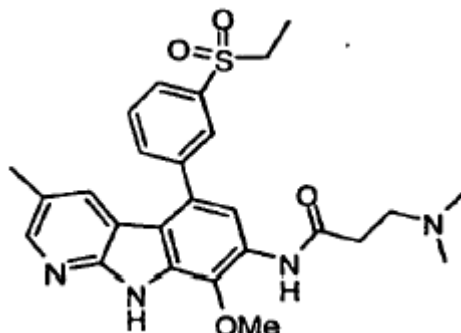
**Compuesto 239:** (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina

25 Se cargó un vial para microondas de 5 ml con el compuesto 238 (500 mg, 1,63 mmol), ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (419 mg, 1,96 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (188 mg, 0,16 mmol). A la mezcla se le añadió dioxano (5 ml) y una disolución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 140°C durante 20 min. en microondas. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con salmuera y agua acuosa. Se secaron los extractos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el compuesto del título (528 mg, 82%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,44 (s. a., 1 H) 7,78 (s. a., 1 H) 7,87 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,96 (d,



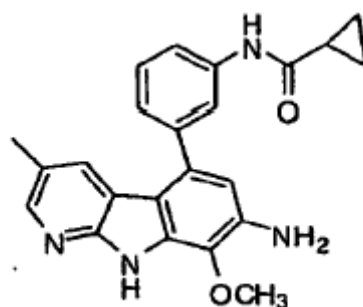
J=3,28 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,07 (s. a., 1 H) 8,23 (s. a., 1 H) 9,88 (s. a., 1 H) 12,07 (s. a., 1 H); [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 396,2; hallado, 396,3.

**Compuesto 240:** 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)propanamida



A una suspensión del compuesto 239 (150 mg, 0,38 mmol) en piridina (2,0 ml) se le añadió cloruro de 3-(dimetilamino)propanoilo (71 mg, 0,38 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 105°C durante 5 h y se extinguió con disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la materia orgánica con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (con EtOH al 10%) y se lavó con salmuera. Se secaron los extractos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título (103 mg, 55%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,33 (s, 6 H) 2,56 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 2,62 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 3,41 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 7,41 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,93 - 7,97 (m, 1 H) 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 8,22 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 10,99 (s. a., 1 H) 12,07 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 495,2.; hallado, 495,4.

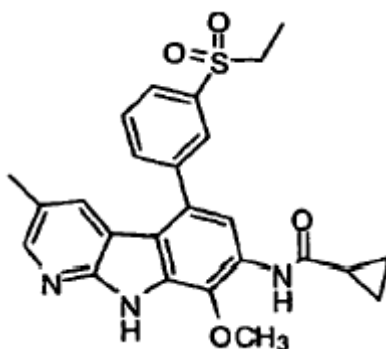
**Compuesto 241:** N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 238 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 239. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,77-0,81 (m, 4 H) 1,79 (p, J=6,06 Hz, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,18 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,45-7,41 (m, 2 H) 7,63 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 11,47 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 387,17; hallado, 387,13.

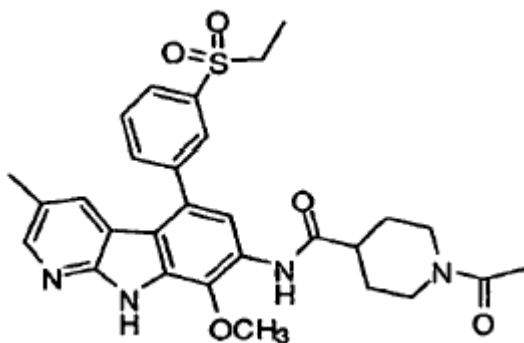
**Compuesto 242:** N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-

ciclopropanocarboxamida



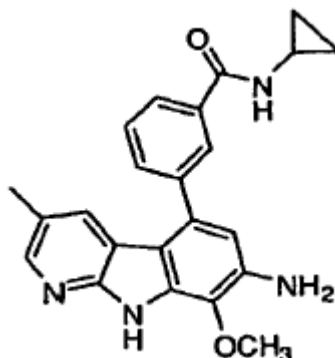
5 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 239 utilizando un  
 procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 241. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 (s. a., 4 H) 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,17 (m., 1 H) 2,25 (s, 3 H) 3,95 (s, 3  
 H) 7,44 (s. a., 1 H) 7,78 (s. a., 1 H) 7,87 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=3,28 Hz, 1 H) 8,01 (d,  
 J=7,33 Hz, 1 H) 8,07 (s. a., 1 H) 8,23 (s. a., 1 H) 9,88 (s. a., 1 H) 12,07 (s. a., 1 H); [M+H] calc.  
 10 para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 464,2; hallado, 464,3.

**Compuesto 243:** 1-acetil-N-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
 il)piperidin-4-carboxamida



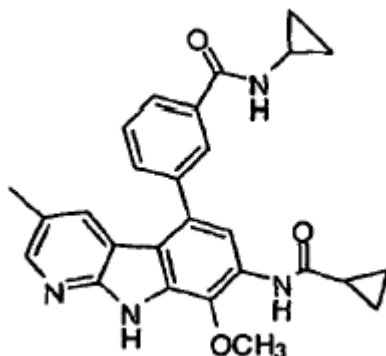
15 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 239 utilizando un  
 procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 241. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,45 (qd, J=12,25, 3,92 Hz, 1 H) 1,60 (qd, J=12,08,  
 3,92 Hz, 1 H) 1,86 (t, J=12,13 Hz, 1 H) 1,85 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 2,01 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,57 -  
 2,65 (m, 1 H) 2,87 (m, 1 H) 3,08 (t, J=13,89 Hz, 1 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,88 (d, J=13,89  
 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,42 (d, J=13,39 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,87 (t,  
 J=7,71 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,24  
 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 9,62 (s. 1 H) 12,09 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, 549,2; hallado,  
 20 549,4.3.

**Compuesto 244:** 3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



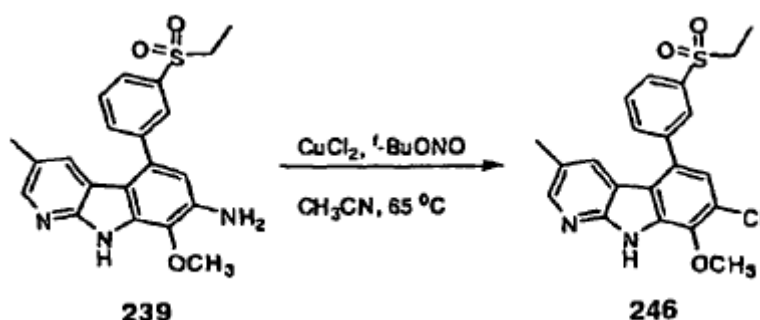
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 238 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 239. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,55 (m, 2 H) 0,68 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,87 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7:63 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,72-7,71 (m, 2H) 7,94 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,21 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 387,2; hallado, 387,4.

**Compuesto 245:** 3-(7-(ciclopropanocarboxamido)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



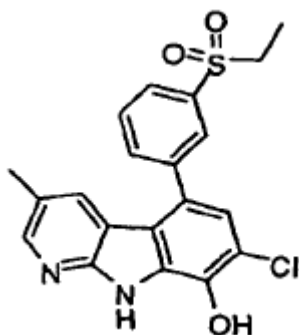
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 244 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 241. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,55 (m, 2 H) 0,68 (m, 2 H) 0,81 (m. a., 4 H) 2,17 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,87 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,63 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,72-7,71 (m, 2H) 7,94 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,21 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 455,2; hallado, 455,4.

**Compuesto 246:** 7-cloro-5-(3-(etil sulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



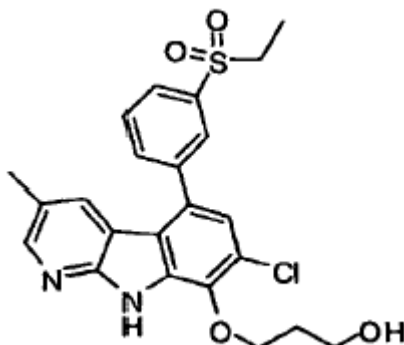
5 A una suspensión del compuesto 239 (19,0 mg, 0,05 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) se llevó  
 CuCl<sub>2</sub> (9,7 mg, 0,072 mmol) y <sup>t</sup>-BuONO (12,6 ml, 0,096 mmol). Se calentó la mezcla de  
 reacción a 65°C durante 30 min. y se extinguió con disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la  
 materia orgánica con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secaron los extractos orgánicos  
 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa produciendo el  
 10 compuesto del título (4,2 mg, 21%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H)  
 2,26 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,88 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,01 (dt, J=1,26,  
 8,02 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 12,38 (s, 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 415,1;  
 hallado, 415,3.

15 **Compuesto 247:** 7-cloro-5-(3-(etil sulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



20 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 246 utilizando un  
 procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 157. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  
 DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=6,44  
 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,03 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H)  
 8,31 (s, 1 H) 12,27 (s. a., 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 401,1; hallado, 401,3.

**Compuesto 248:** 3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



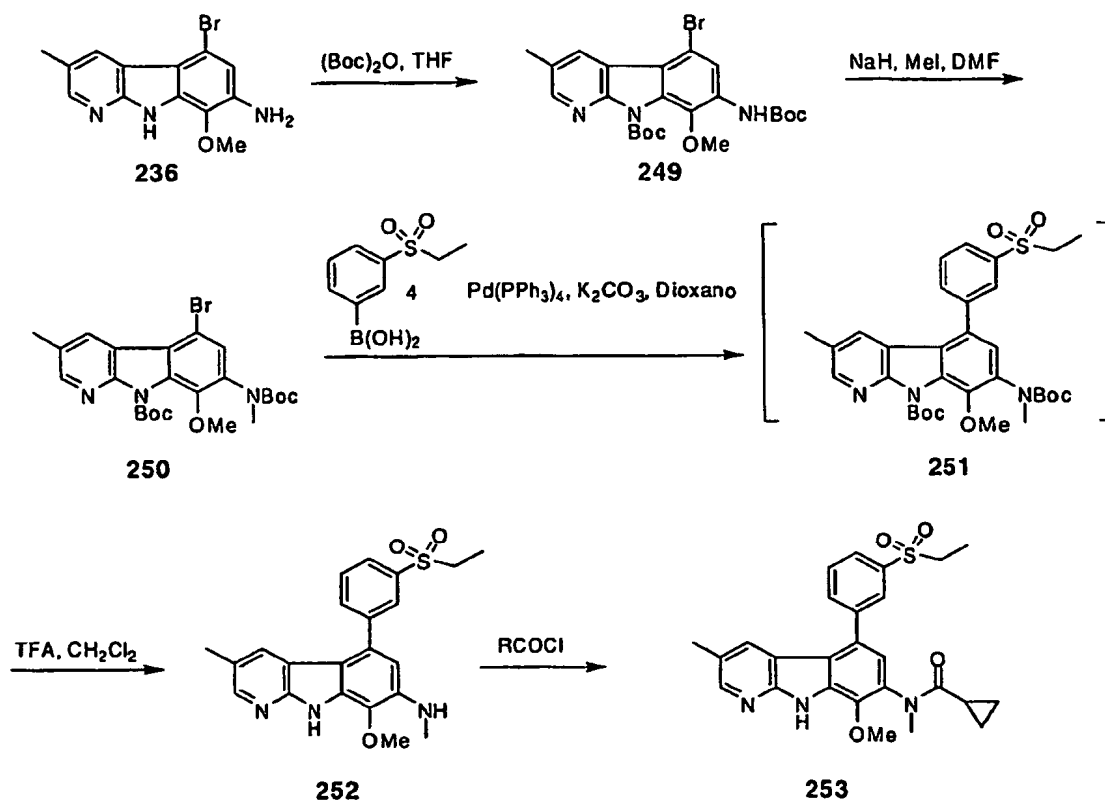
5

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 247 y 3-(benciloxi)propan-1-ol utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 210 seguido por desbencilación utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,99 - 2,06 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 3,71 (s. a., 2 H) 4,26 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 4,81 (s. a., 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,87 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,03 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 12,27 (s. a., 1 H); [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 459,1; hallado, 459,3.

10

**Compuesto 249:** 5-bromo-7-(terc-butoxicarbonilamino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de terc-butilo

15



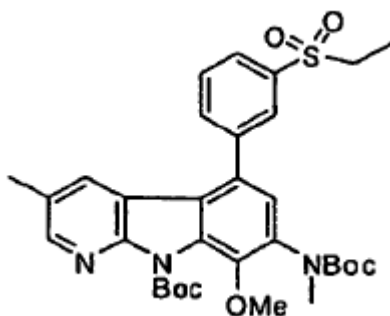
A una disolución del compuesto 238 (660 mg, 2,15 mmol) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF (4 ml, 1:1) se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (1,24 ml, 5,38 mmol) y se calentó la mezcla en un tubo sellado durante 24 h a una temperatura de 50°C. Se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 249 (762 mg, 70%).

**Compuesto 250:** 5-bromo-7-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de terc-butilo



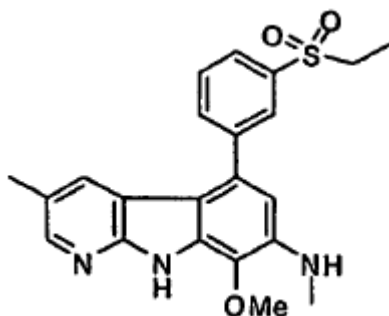
A una disolución del compuesto 249 (610 mg, 1,2 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió NaH (60 mg, 1,51 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante 20 min. A esta mezcla de reacción helada se le añadió MeI (0,72 ml, 1,44 mmol, disolución 2 M) y se agitó durante otros 30 min. a 0°C. Lentamente se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto 250 (468 mg, 75%).

**Compuesto 251:** 7-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de terc-butilo



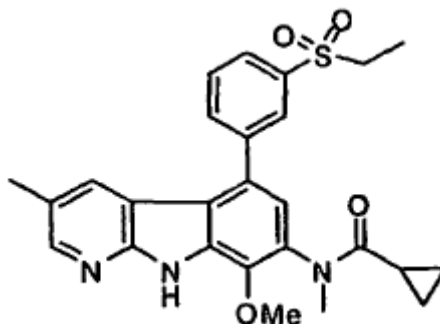
Se cargó un vial para microondas de 5 ml con el compuesto 250 (520 mg, 1,0 mmol), ácido 3-(etilsulfonyl)fenilborónico (321 mg, 1,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0,10 mmol). A la mezcla se le añadió dioxano (2 ml) y una disolución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 140°C durante 20 min. en microondas. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se llevó el compuesto 251 bruto adelante para la desprotección de Boc.

**Compuesto 252:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-N,3-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



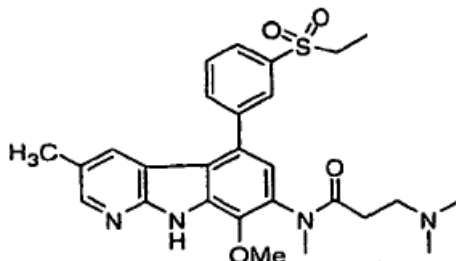
5 Se disolvió el residuo bruto de la etapa anterior (compuesto 251) en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le añadieron secuencialmente 0,2 ml de anisol y 1 ml de TFA. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente al vacío y se basificó el residuo con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el  
10 compuesto 252 (287 mg, 70%, para 2 etapas).

**Compuesto 253:** N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropanocarboxamida



15 A una disolución del compuesto 252 (150 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadió cloruro de ciclopropilcarbonilo (34 µl, 0,37 mmol) a 0°C. Lentamente se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Se extinguió la  
20 reacción con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto 253 (132 mg, 75%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,63 (d. a., J=8,1 Hz, 2 H) 0,80 (s. a., 2 H) 1,18 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,48 (td, J=8,02, 3,92 Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,41 (q, J=7,45 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,88 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,04  
25 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,31 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H); [M+H] calc. para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 478,2; hallado, 478,3.

**Compuesto 254:** 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilpropanamida

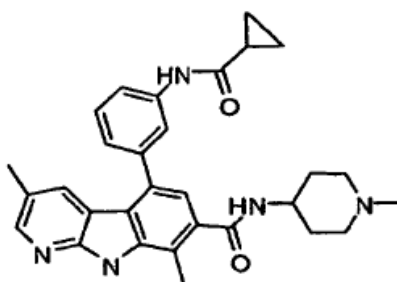


5

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 252 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 241.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,33$  Hz, 4 H) 2,02 (s. a., 6 H) 2,19 - 2,33 (m, 7 H) 3,26 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 8,03 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,26$  Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 509,2; hallado, 509,3.

10

**Compuesto 255:** 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

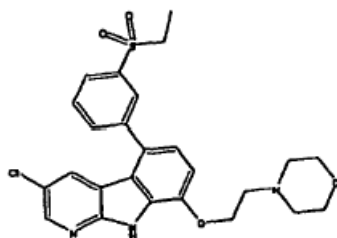


15

Se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 83.  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{S}_5\text{O}_2$ , 496,3.; hallado, 496,5.

20

**Compuesto 256:** 4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)morfolina



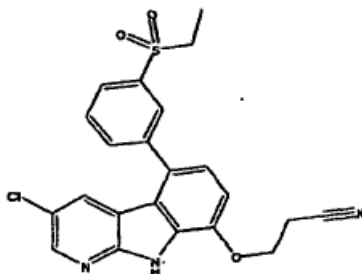
25

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,12 (s, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 7,74 (t,  $J=7,84$  Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H)



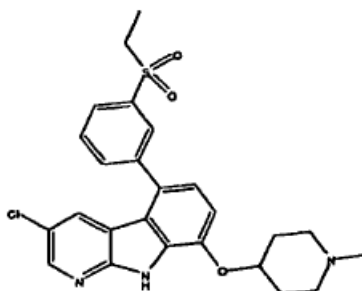
7,09 (m, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 4,40 (t, J= 5,0 Hz, 2 H) 4,11 (a, 4 H) 3,80 (a, 4 H) 3,55 (t, J= 5,0 Hz, 2 H) 3,30 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 1,27 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 500; hallado, 500.

5 **Compuesto 257:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



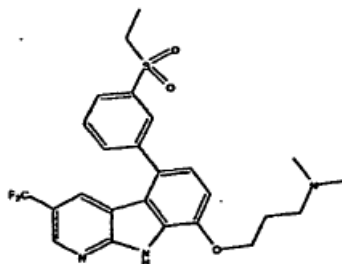
10 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (d, J= 2,24 Hz, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 8,06 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 7,84 (t, J= 7,56 Hz, 1 H) 7,54 (d, J= 2,24 Hz, 1 H) 7,08 (d, J= 8,08 Hz, 1 H) 7,06 (d, J= 8,08 Hz, 1 H) 5,13 (t, J= 6,84 Hz, 2 H) 3,30 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,13 (t, J= 6,84 Hz, 2 H) 1,27 (t, J= 7,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 440; hallado, 440.

15 **Compuesto 258:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



20 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 205. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (a, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,05 (m, 2 H) 7,90 (t, J = 7,84 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 4,76 (a, 1 H) 3,56 (m, a, 2 H) 3,33 (m, 4 H) 3,12 (s, 3 H) 2,80 (m, 2 H) 1,30 (m, 5 H). [M+H] calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 484; hallado, 484.

**Compuesto 259:** 3-(5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

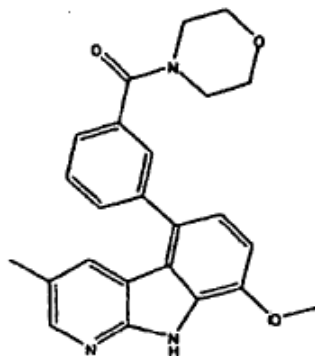


5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando una secuencia sintética análoga a la resumida en la preparación del compuesto 199.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,72 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H) 7,28 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1 H) 4,44 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H) 3,72 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H) 3,43 (q,  $J = 7,32$  Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H) 2,41 (m, 2 H) 1,34 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 506; hallado, 506.

10

**Compuesto 260:** (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)metanona

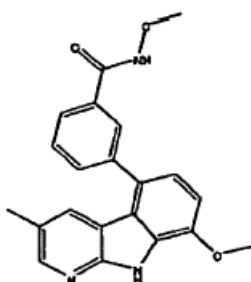


15

Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,30 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,69 (m, 2 H) 7,34 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 7,29 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1 H) 4,14 (s, 3 H) 3,63-3,85 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ , 402; hallado, 402.

20

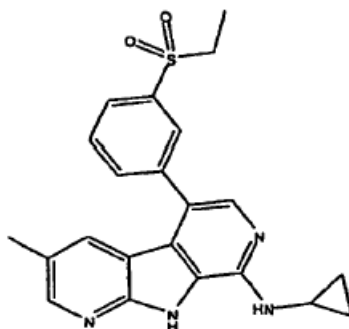
**Compuesto 261:** N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo al resumido en la preparación del compuesto 156. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,24 (s, 1 H) 8,08 (m, 1 H) 8,03 (m, 1 H) 7,90 (m, 1 H) 7,84 (m, 1 H) 7,68 (t, J= 8,08 Hz, 1 H) 7,21 (d, J= 8,08 Hz, 1 H) 7,18 (d, J= 8,08 Hz, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H). [M+H] calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 362; hallado, 362.

5

**Compuesto 262:** 5-(3-Etanosulfonil-fenil)-8-(ciclopropiletoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



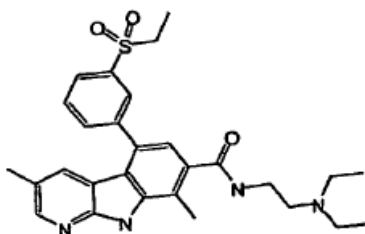
10

Se preparó el compuesto del título utilizando ciclopropanamina en el procedimiento resumido para la preparación del compuesto 51. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,02 (m, 2 H) 7,83 (m, 3 H) 3,43 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,0 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 1,31 (t, J= 7,32 Hz, 3 H) 0,93 (m, 2 H) 0,67 (m, 2 H). [M+H] calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 407; hallado, 407.

15

**Compuesto 263:** N-(2-(dietilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

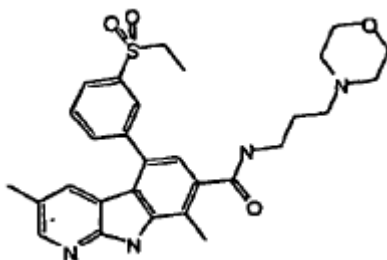
20



Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. ESI-EM: m/z calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 506,242; hallado 507,4 (M+H)<sup>+</sup>

25

**Compuesto 264:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-morfolinopropil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



5

Se sintetizó el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del compuesto 87. ESI-EM: m/z calc. para  $C_{29}H_{34}N_4O_4S$  534,6; hallado 535,7 (M+H)<sup>+</sup>

10

Los compuestos según la presente invención pueden prepararse también como sales farmacéuticamente aceptables. Pueden formarse sales de los compuestos de la presente invención utilizando, por ejemplo, los siguientes ácidos: ácido benzoico, ácido fumárico, HBr, HCl, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, MSA, ácido fosfórico, p-TSA, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y similares. Las sales de los ácidos anteriores pueden prepararse añadiendo de 0,5 a 2,0 equivalentes del ácido apropiado en cualquiera de una variedad de disolventes (tales como MeCN, EtOH, MeOH, DMA, THF, AcOH y similares, o mezclas de los mismos) a una temperatura de entre aproximadamente 10°C y 75°C.

15

20

Por ejemplo, la sal de mono-HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (compuesto 112) se preparó tal como sigue. A una disolución de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (2,105 g) en MeOH (20 ml) se le añadieron 4,38 ml de HCl acuoso 1 N. Se agitó la mezcla durante 15-30 min. a 25°C. Se eliminó el disolvente hasta casi sequedad, y se filtró el sólido blanco resultante y se secó proporcionando 2,23 g del compuesto del título. También se prepararon sales de mono-HCl de los siguientes compuestos utilizando un procedimiento análogo:

25

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (compuesto 176 y 182);

30

3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (compuesto 199);

35

3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (compuesto 205);

3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (compuesto 219); y

40

N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido(2,3-b]indol-5-il)benzamida (compuesto 177).

### Pruebas biológicas

La actividad de compuestos como inhibidores de proteínas cinasas puede someterse a ensayo *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición o bien de la actividad de fosforilación o bien la actividad ATPasa de la proteína cinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína cinasa. La unión del inhibidor puede medirse mediante radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/proteína cinasa y determinación de la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse llevando a cabo un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con la proteína cinasa unida a radioligandos conocidos.

#### A. Determinación de la inhibición de AIK

Las propiedades inhibitoras de los compuestos con respecto a AIK pueden determinarse mediante el procedimiento de detección por polarización de fluorescencia directa (FP) utilizando un formato de placa de 384 pocillos negra de pequeño volumen de Greiner en las siguientes condiciones de reacción: Hepes 50 mM pH 7,3, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0,01%, péptido LRRASLG-fluoresceína 100 nM (proporcionado por SYNPEP), DMSO al 5%, ATP 2,5 uM. La detección del producto de reacción se realiza mediante la adición de reactivo de unión a IMAP (Molecular Devices). El producto de reacción puede determinarse cuantitativamente mediante FP utilizando un lector de placas Analyst HT (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación a 485 nm y de emisión a 530 nm y utilizando un espejo dicróico 505 con fluoresceína.

La reacción del ensayo puede iniciarse como se expone a continuación: se añadieron 2 ul de (3x) péptido-F1 300 nM/ATP 7,5 uM a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 ul de inhibidor (3x) (diluciones en serie de 2,5 veces para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contenía DMSO al 15%. Pueden añadirse 2 ul de disolución 7,5 nM de AIK (3x) para iniciar la reacción (la concentración de enzima final fue de 2,5 nM para AIK). Entonces puede incubarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 min., y extinguirse y revelarse mediante la adición de 20 ul de reactivo de unión a IMAP diluido de 1 a 400 en tampón de unión a IMAP patentado 1x. Pueden medirse las lecturas de polarización de la fluorescencia de las mezclas de reacción resultantes tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente.

Pueden calcularse los valores de CI50 mediante ajuste de curva no lineal de las concentraciones de los compuestos y los valores de polarización fluorescente a la ecuación de CI50 convencional. Como punto de referencia para este ensayo, la estaurosporina mostró una CI50 de <10 nM.

#### B. Determinación de la inhibición de c-KIT

Pueden determinarse las propiedades inhibitoras de los compuestos con respecto a c-Kit mediante el procedimiento de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) utilizando un formato de placa de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner) en las condiciones de reacción siguientes: Hepes 50 mM pH 7,3, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0,01%, péptido EGPWLEEEEEAYGWMDF-biotina 250 nM (proporcionado por SYNPEP), DMSO al 5%, ATP 100 uM. La detección del producto de reacción puede realizarse mediante la adición de estreptavidina-APC (Prozyme) y anticuerpo Eu-anti-fosfotirosina (Perkin Elmer). El producto de reacción puede determinarse

cuantitativamente mediante lectura de TR-FRET utilizando un lector de placas Analyst HT (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación a 330 nm y de emisión a 615 nm (europio) en comparación con 330 nm de excitación (europio) y 665 nm de emisión (APC) y utilizando un espejo dicróico 400 con europio.

Puede iniciarse la reacción de ensayo tal como se expone a continuación: se añadieron 4 ul de (2,5x) péptido-biotina 625 nM/ATP 250 uM a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 ul de inhibidor (5x) (diluciones en serie de 2,5 veces para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contenía DMSO al 25%. Pueden añadirse 4 ul de disolución de c-Kit (2,5x) para iniciar la reacción (la concentración de enzima final fue de 0,13 nM para c-Kit). Entonces puede incubarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min., y extinguirse y revelarse mediante la adición de 10 ul de (2x) Eu-anticuerpo 3,2 nM y estreptavidina-APC 25 nM en Hepes 50 mM pH 7,3, EDTA 30 mM, tampón Triton X-100 al 0,1%. Pueden medirse las lecturas de TR-FRET de las mezclas de reacción resultantes tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente en el aparato Analyst HT.

Pueden calcularse los valores de  $CI_{50}$  mediante ajuste de curva no lineal de las concentraciones de compuestos y valores de Eu:APC ratiométricos a la ecuación de  $CI_{50}$  convencional. Como punto de referencia durante este ensayo, estaurosporina mostró una  $CI_{50}$  de <5 nM. En la tabla 1 se proporcionan los valores de  $CI_{50}$  para compuestos seleccionados de la invención.

**Tabla 1:  $CI_{50}$  de compuestos ejemplificativos frente a AIK**

COMPUESTO	$CI_{50}$ (nM)
15	<20
17	20-50
87	20 - 50
110	<20
111	20-50
112	20 - 50
120	>100
154	<20
161	50 -100
174	<20
175	50 -100
197	<20
199	20 - 50
203	<20
217	<20
240	20 - 50

Se han utilizado las abreviaturas siguientes:

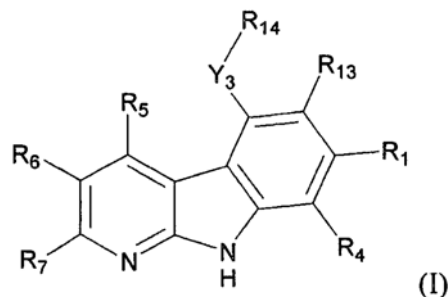
ATP	Adenosina trifosfatasa
BSA	Albúmina sérica bovina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
GSK3	Glucógeno sintasa cinasa 3
MOPS	Ácido morfolinopropanosulfónico

SPA                    Ensayo de proximidad de centelleo

5                    Para los expertos en la materia resultará evidente que pueden introducirse diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, composiciones, kits y utilizaciones de la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Por tanto, se prevé que la presente invención comprende las modificaciones y variaciones de la presente invención siempre que estén comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

10

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>,

Y<sub>1</sub> e Y<sub>3</sub> están cada uno independientemente ausentes o son un conector que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al que Y<sub>1</sub> o Y<sub>3</sub> está unido, en el que los átomos del conector que proporcionan la separación se seleccionan de entre el grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

15

R<sub>4</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-5</sub>), alquilo (C<sub>1-5</sub>), haloalquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-5</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

20

R<sub>5</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1-5</sub>), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

25

R<sub>6</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, carbonilo, alcoxilo y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

30

R<sub>7</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

35

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamida, imino, sulfonilo, sulfinito, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinalalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>),

40



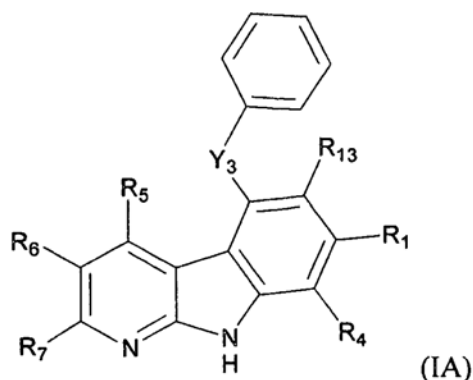
cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para formar un anillo;

R<sub>14</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A;

el grupo A está constituido por restos aldehído, alicíclicos, alifáticos, alquilo (C<sub>1-10</sub>), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromáticos, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamóilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halógeno, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo y oxoalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo B; y

el grupo B está constituido por halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, caboniloxilo, alcoxilo (C<sub>1-10</sub>), ariloxilo (C<sub>4-12</sub>), heteroariloxilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-10</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-10</sub>), azaalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-10</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroaril (C<sub>1-10</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo (C<sub>4-12</sub>), heteroarilo (C<sub>1-10</sub>), bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>).

2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IA):



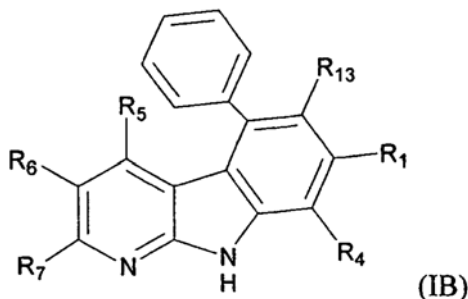
en la que

n se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3 y 4; y

R<sub>15</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada

uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IB):



en la que

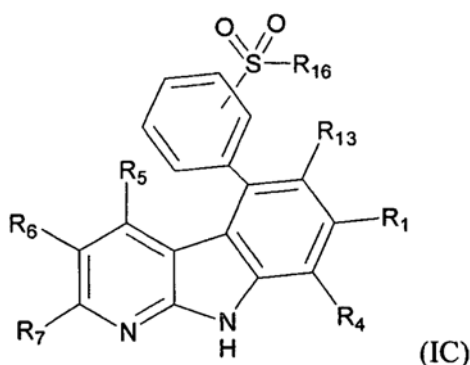
10 n se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3 y 4; y

R<sub>15</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

15

20

4. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IC):



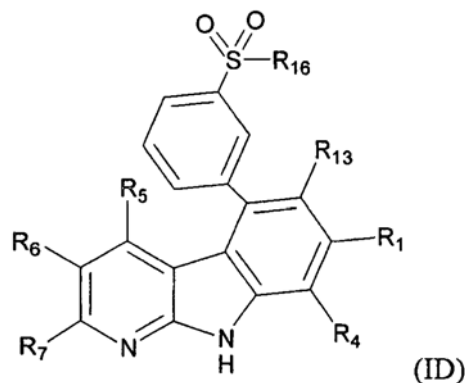
en la que

R<sub>16</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-</sub>

30

<sub>12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

5. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (ID):



en la que

R<sub>16</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

Y<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub><sup>-</sup>, -NR<sub>21</sub><sup>-</sup>, -S y -S-CH<sub>2</sub>-;

m se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, tio, oxi, hidroxilo, caboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), amino alquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A, o R<sub>19</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para formar un anillo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; y

R<sub>21</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, caboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino,

5 sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A, o R<sub>21</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para formar un anillo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

10 8. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Y<sub>3</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-.

9. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

15 Y<sub>3</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S y -S-CH<sub>2</sub>-;

m se selecciona de entre el grupo constituido por 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

20 R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, tio, oxi, hidroxilo, caboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A; y

30 R<sub>21</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, caboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>)-alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

40 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

45 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 10, en el que R<sub>1</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, caboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

50 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sub>2</sub> se

selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

5 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sub>4</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1-5</sub>), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

10 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sub>4</sub> es el metilo.

15 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sub>4</sub> es el trifluorometilo.

15 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R<sub>6</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

20 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 16, en el que R<sub>12</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, caboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

25 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 13 a 17, en el que R<sub>13</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, amino, alcoxilo, caboniloxilo, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo A.

30 19. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo constituido por:

35 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etanosulfonamida;  
 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencenosulfonamida;  
 40 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida;  
 45 5-(benciltio)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indol; y  
 5-(benciltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol.

50 20. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su utilización

como medicamento.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su utilización en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que el cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides y cáncer de piel.

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su utilización en el tratamiento de inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o rechazo de trasplante en un mamífero.

25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su utilización en la prevención o el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello y medicación anticonceptiva en un mamífero.

26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su utilización en la prevención o el tratamiento de alteración cognitiva leve, alteración de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, alteración cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, pérdida de memoria en edades avanzadas, alteración de la memoria y alteración cognitiva y alopecia androgenética en un mamífero.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su utilización en la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la demencia, enfermedad de Alzheimer y afecciones asociadas con las cinasas en un mamífero.

28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que las enfermedades relacionadas con la demencia se seleccionan de entre el grupo constituido por demencia frontotemporal tipo Parkinson, complejo de Parkinson-demencia de Guam, demencia por VIH, enfermedades con patologías por marañas neurofibrilares asociadas, estados de predemencia, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia pugilística.

29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su utilización en el tratamiento de la artritis en un mamífero.