



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 335**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06020384 .1**  
96 Fecha de presentación : **19.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1746093**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2007**

54 Título: **Procedimiento para preparar pirimidinas sustituidas.**

30 Prioridad: **18.09.2002 US 411609 P**  
**20.06.2002 US 390658 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2011**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es: **Charrier, Jean-Damien;**  
**Mazzei, Francesca;**  
**Kay, David y**  
**Miller, Andrew**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 335 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).

## DESCRIPCION

Procedimiento para preparar pirimidinas sustituidas

La presente invención proporciona un procedimiento fácil para la preparación de pirimidinas sustituidas. El procedimiento es útil para preparar inhibidores de proteína quinasas, especialmente de quinasa FLT-3 y de la familia de quinasa Aurora, proteína quinasas de serina/treonina. La presente invención se refiere también a inhibidores de proteína quinasas FLT-3, Aurora-1, Aurora-2, y Aurora-3, y sus composiciones.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado muy apoyada en los últimos años por un mejor conocimiento de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas a las enfermedades diana. Una clase importante de enzimas que ha sido tema de estudio exhaustivo es la de las proteína quinasas.

Las proteína quinasas intervienen en la transducción de señales intracelulares. Lo hacen realizando una transferencia de grupo fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Hay un número de quinasas y rutas a través de las cuales estímulos extracelulares y otros hacen que ocurra una variedad de respuestas celulares dentro de la célula. Los ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, migración, diferenciación celular, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas a respuestas celulares anormales desencadenadas por sucesos intervenidos por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades de huesos, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. En consecuencia, en la química médica ha habido un esfuerzo sustancial para descubrir inhibidores de proteína quinasas que son eficaces como agentes terapéuticos.

La familia de serina/treonina quinasas Aurora es esencial para la proliferación celular [Bischoff, J.R. & Plowman, G.D. (La familia de quinasas Aurora/lp11p: reguladores de la segregación cromosómica y citocinesis) *Trends in Cell Biology* **9**, 454-459 (1999); Giet, R. y Prigent, C. (Quinasas correspondientes a Aurora/lp11p, una nueva familia oncogénica de serina-treonina quinasas mitóticas) *Journal of Cell Science* **112**, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A. (Quinasas mitóticas como reguladoras de la división celular y sus controles) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2**, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M., y Earnshaw, W.C. (Pasajeros cromosómicos y los ABC (aurora) de la mitosis) *Trends in Cell Biology* **11**, 49-54 (2001)]. Por tanto, los inhibidores de la familia de quinasas Aurora tienen la capacidad de bloquear el crecimiento de todos los tipos de tumores.

Los tres miembros conocidos de la familia en mamíferos, Aurora-A ("1"), B ("2") y C ("3") son proteínas muy homólogas responsables de la segregación cromosómica, función del uso mitótico y citocinesis. La expresión de las Aurora es baja e indetectable en células en reposo, con máximos de expresión y de actividad durante las fases G2 y mitóticas de células en reproducción. En células de mamíferos, los sustratos propuestos para Aurora incluyen histona H3, una proteína implicada en la condensación cromosómica, y CENP-A, cadena ligera reguladora de miosina II, proteína fosfatasa 1, TPX2, todas ellas son requeridas para la división celular.

Desde su descubrimiento en 1997, la familia de quinasas Aurora de mamíferos ha estado estrechamente vinculada a la formación de tumores. La evidencia más convincente de ello es que la sobreexpresión de Aurora-A transforma los fibroblastos de roedores (Bischoff, J.R., *et al.* Un homólogo de la *aurora* quinasa de la *Drosophila* es oncogénico y se amplifica en cánceres colorrectales humanos. *EMBO J.* **17**, 3052-3065 (1998)). Las células con niveles elevados de esta quinasa contienen centrosomas múltiples y husos multipolares, y rápidamente se hacen aneuploides. La actividad oncogénica de las quinasas Aurora es probable que esté vinculada a la generación de tal inestabilidad genética. En efecto, se ha observado una correlación entre amplificación del locus *aurora-A* e inestabilidad cromosómica en tumores mamarios y gástricos. (Miyoshi, Y., Iwao, K., Egawa, C., y Noguchi, S. Asociación de quinasa centrosómica STK15/BTAK. Asociación de la expresión de mRNA STK15/BTAK de quinasa centrosómica con inestabilidad cromosómica en cánceres de pecho de humanos. *Int. J. Cancer* **92**, 370-373 (2001). (Sakakura, C. *et al.* La quinasa BTAK amplificada en tumores se amplifica y sobreexpresa en cánceres gástricos con posible implicación en la formación de aneuploides. *British Journal of Cancer* **84**, 824-831 (2001)). Se ha descrito que las quinasas Aurora se sobreexpresan en una serie amplia de tumores humanos. Se ha detectado una expresión elevada de Aurora-A en más del 50% de tumores colorrectales (Bischoff, J.R., *et al.* Un homólogo de la *aurora* quinasa de la *Drosophila* es oncogénico y se amplifica en cánceres colorrectales humanos. *EMBO J.* **17**, 3052-3065 (1998)) (Takahashi, T., *et al.* Quinasas centrosómicas, HsAIRK1 y HsAIRK3, se sobreexpresan en cánceres colorrectales primarios. *Jpn. J. Cancer Res.* **91**, 1007-1014 (2000)), de ovario (Gritsko, T.M. *et al.* Activación y

sobreexpresión de quinasa centrosómica BTAK/Aurora-A en cáncer de ovario humano. *Clinical Cancer Research* **9**, 1420-1426 (2003)), y gástricos (Sakakura, C. *et al.* La quinasa BTAK amplificada en tumores se amplifica y sobreexpresa en cánceres gástricos con posible implicación en la formación de aneuploides. *British Journal of Cancer* **84**, 824-831 (2001)), y en el 94% de adenocarcinomas ductales invasivos de pecho (Tanaka, T., *et al.* La quinasa centrosómica AIK1 se sobreexpresa en carcinoma ductal invasivo de pecho. *Cancer Research*. **59**, 2041-2044 (1999)). Se han descrito también altos niveles de Aurora-A en líneas celulares de tumores renales, cervicales, neuroblastomas, melanomas, linfomas, pancreáticos y prostáticos. (Bischoff, J.R., *et al.* Un homólogo de la *aurora* quinasa de la *Drosophila* es oncogénico y se amplifica en cánceres colorrectales humanos. *EMBO J.* **17**, 3052-3065 (1998)) (Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., y Okano, Y. Expresión dependiente del ciclo celular y localización centrosómica de una tercera proteína quinasa humana relacionada con Aurora/lp11, AIK3. *Journal of Biological Chemistry* **274**, 7334-7340 (1999)) (Zhou *et al.* La quinasa STK15/BTAK amplificada en tumores induce amplificación centrosómica, aneuploidia y transformación. *Nature Genetics* **20**: 189-193 (1998)) (Li *et al.* Sobreexpresión de quinasa oncogénica STK15/BTAK/Aurora-A en cáncer pancreático. *Clin. Cancer Res.* **9(3)**:991-7 (2003)). Se observa amplificación/sobreexpresión de Aurora-A en cánceres de vejiga humanos y la amplificación de Aurora-A está asociada con aneuploidia y conducta clínica agresiva (Sen S. *et al.* Amplificación/sobreexpresión de un gen de quinasa mitótica en cáncer de vejiga humano. *J Natl Cancer Inst.* **94(17)**:1320-9 (2002)). Además, la amplificación del locus *aurora-A* (20q13) tiene correlación con mala prognosis para pacientes con cáncer de pecho nódulo-negativo (Isola, J.J., *et al.* Aberraciones genéticas detectadas por hibridación genómica comparativa predicen consecuencias en cáncer de pecho nódulo-negativo. *American Journal of Pathology* **147**, 905-911 (1995)). Aurora-B se expresa en gran medida en múltiples líneas celulares de tumores humanos, incluyendo células leucémicas (Katayama *et al.* AIM-1 humana: clonación del cDNA y expresión reducida durante la endomitosis en células de linaje megacariocítico. *Gene* **244**:1-7)). Los niveles de esta enzima aumentan como una función de la fase de Duke en cánceres colorrectales primarios (Katayama, H. *et al.* Expresión de quinastas mitóticas y avance del cáncer colorrectal. *Journal of the National Cancer Institute* **91**, 1160-1162 (1999)). Aurora-C, que normalmente se encuentra solamente en células germinales, se sobreexpresa también en un alto porcentaje de cánceres colorrectales primarios y en una variedad de líneas celulares tumorales que incluyen células de adenocarcinoma cervical y carcinoma de pecho (Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., y Okano, Y. Expresión dependiente del ciclo celular y localización centrosómica de una tercera proteína quinasa humana relacionada con Aurora/lp11, AIK3. *Journal of Biological Chemistry* **274**, 7334-7340 (1999)). (Takahashi, T., *et al.* Quinastas centrosómicas, HsAIRk1 y HsAIRK3, se sobreexpresan en cánceres colorrectales primarios. *Jpn. J. Cancer Res.* **91**, 1007-1014 (2000)).

Sobre la base de la función conocida de las quinastas Aurora, la inhibición de su actividad debe interrumpir la mitosis conduciendo a la detención del ciclo celular. Por tanto, *in vivo*, un inhibidor de Aurora reduce el crecimiento tumoral e induce regresión.

En una amplia variedad de líneas celulares tumorales se observan niveles elevados de todos los miembros de la familia Aurora. En muchos tumores humanos se sobreexpresan Aurora quinastas y esto se ha descrito que está asociado a la inestabilidad cromosómica en tumores mamarios (Miyoshi *et al.* 2001 92, 370-373).

En múltiples líneas celulares de tumores humanos se expresa en gran medida Aurora-2 y los niveles aumentan como una función de la fase Duke en cánceres colorrectales primarios [Katayama, H. *et al.* (Expresión de quinastas mitóticas y avance del cáncer colorrectal) *Journal of the National Cancer Institute* **91**, 1160-1162 (1999)]. Aurora-2 juega un papel en el control de la segregación exacta de cromosomas durante la mitosis. La regulación defectuosa del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y otras anomalías. En tejido de cáncer de colon humano se ha descubierto que la proteína Aurora-2 está sobreexpresada [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)]. Aurora-2 está sobreexpresada en la mayoría de células transformadas. Bischoff *et al.* descubrieron altos niveles de Aurora-2 en el 96% de líneas celulares derivadas de tumores pulmonares, de colon, renales, melanoma y pecho (Bischoff *et al.* *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065). Dos estudios exhaustivos muestran Aurora-2 elevada en el 54% y 68% (Bischoff *et al.* *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065) (Takahashi *et al.* 2000 *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014) de tumores colorrectales y en el 94% de adenocarcinomas ductales invasivos de pecho (Tanaka *et al.* 1999 59, 2041-2044).

La expresión de Aurora-1 es elevada en líneas celulares derivadas de tumores de colon, pecho, pulmón, melanoma, riñón, ovario, páncreas, SNC, tracto gástrico y leucemias (Tatsuka *et al.* 1998 58, 4811-4816).

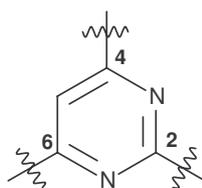
Se han detectado altos niveles de Aurora-3 en varias líneas celulares tumorales, aunque esto está limitado a testículo en tejidos normales (Kimura *et al.* 1999 274, 7334-7340). La sobreexpresión de Aurora-3 en un alto porcentaje (c. 50%) de cánceres colorrectales también ha sido documentada (Takahashi *et al.* 2000 *Jpn J Cancer Res.* 91, 1007-1014). En cambio, la familia Aurora se expresa en un nivel bajo en la mayoría de tejidos normales, siendo las excepciones tejidos con una proporción alta de células en división tales como timo y testículo (Bischoff *et al.* *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065).

Para revisión adicional del papel que las quinastas Aurora juegan en desórdenes proliferativos, ver Bischoff, J.R. & Plowman, G.D. (La familia de quinastas Aurora/lp11p: reguladores de la segregación cromosómica y citocinesis) *Trends in Cell Biology* **9**, 454-459 (1999); Giet, R. y Prigent, C. (Quinastas correspondientes a Aurora/lp11p, una nueva familia oncogénica de serina-treonina quinastas mitóticas) *Journal of Cell Science* **112**, 3591-3601 (1999);

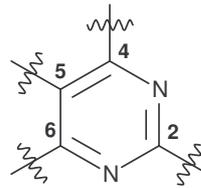
Nigg, E.A. (Quinasas mitóticas como reguladoras de la división celular y sus controles) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2**, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M., y Earnshaw, W.C. (Pasajeros cromosómicos y los ABC (aurora) de la mitosis) *Trends in Cell Biology* **11**, 49-54 (2001); y Dutertre, S., Descamps, S., & Prigent, P. (Sobre el papel de aurora-A en la función de los centrosomas) *Oncogene* **21**, 6175-6183 (2002).

- 5 El receptor tirosina quinasa tipo III, Flt3, juega un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no-hematopoyéticas [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, **2002**, *21*, 3314-3333 y Reilly, JT, *British Journal of Haematology*, **2002**, *116*, 744-757]. FLT-3 regula el mantenimiento de conjuntos de células madre/progenitores precoces así como el desarrollo de células maduras linfoides y mieloides [Lyman, S, Jacobsen, S, *Blood*, **1998**, *91*, 1101-1134]. FLT-3 contiene un dominio de quinasa intrínseca que se activa por dimerización de los receptores mediada por ligandos. Por activación el dominio quinasa induce autofosforilación del receptor así como la fosforilación de diversas proteínas citoplásmicas que ayudan a propagar la señal de activación conducente al crecimiento, diferenciación y supervivencia. Algunos de los reguladores posteriores de la señalización del receptor FLT-3 incluyen, quinasas relacionadas con PLC $\gamma$ , PI3-quinasa, Grb-2, SHIP y Src [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, **2002**, *21*, 3314-3333]. La FLT-3 quinasa juega un papel en una variedad de tumores malignos hematopoyéticos y no-hematopoyéticos. Mutaciones que inducen la activación de FLT-3 independiente de ligandos han estado implicadas en leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), mastocitosis y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Estas mutaciones incluyen cambios de aminoácidos sencillos en el dominio quinasa o duplicaciones internas en tándem, mutaciones puntuales o supresiones en el esqueleto de la región yuxtamembrana de los receptores. Además de las mutaciones activantes, el estímulo dependiente de ligandos (autocrino o paracrino) de FLT-3 natural sobreexpresada contribuye al fenotipo maligno [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, **2002**, *21* 3314-3333]. Ver también Sawyer, C.I. (Hallazgo del próximo Gleevec: terapia inhibidora de la quinasa dirigida a FLT3 para leucemia mieloide aguda) *Cancer Cell*. **1**, 413-415 (2002).

Se conocen en la técnica derivados pirimidínicos tri- o tetra-sustituídos útiles como inhibidores de quinasas. Típicamente, estos derivados pirimidínicos son 2,4,6- ó 2,4,5,6-sustituídos, como se muestra a continuación:



Pirimidina 2,4,6-sustituída



Pirimidina 2,4,5,6-sustituída

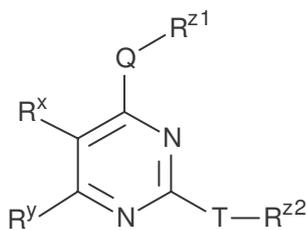
- 25 Los métodos conocidos para preparar tales derivados pirimidínicos tienen muchos inconvenientes sintéticos tales como carecer de la capacidad para introducir regioselectivamente sustituyentes en la posición 2-, 4- ó 6- con rendimientos altos. Ver M. Botta, *Nucleosides and Nucleotides*, **13**, *8*, 1994, 1769-78; M. Ban, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, *7*, 1998, 1057-68; Y. Fellahi, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **31**, *1*, 1996, 77-82; T.J. Delia, *J. Het. Chem.*, **35**, *2*, 1998, 269-74; H. Uchel, *Tetrahedron Lett.*, **36**, *52*, 1995, 9457-60; y Y. Nezu, *Pestic. Sci.*, **47**, *2*, 1996, 115-24.
- 30 El documento WO 02/057259 se refiere a compuestos de pirazol útiles como inhibidores de proteína quinasas, tales como Aurora-2 y GSK-3.

- Hay una necesidad de un procedimiento sintético que se pueda usar fácilmente para preparar a gran escala los derivados pirimidínicos tri- o tetra-sustituídos. Hay también una necesidad de un procedimiento que use mínimas etapas y utilice materiales de partida fácilmente disponibles y medios de reacción simples. Idealmente, tal procedimiento será fácil de ampliar a escala, si fuese necesario, y será poco costoso. Hay también una necesidad de un procedimiento que no conduzca a mezclas de productos intermedios regioisómeros que deban separarse por, por ejemplo, métodos cromatográficos. Tales separaciones reducen los rendimientos globales.

Sería deseable tener un procedimiento sintético para producir derivados pirimidínicos tri- o tetra-sustituídos que posea las susodichas ventajas y con ello mejore sobre los procedimientos actualmente disponibles.

#### 40 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I:



## I

donde:

Q y T cada uno independientemente se selecciona de oxígeno, azufre o N(R);

5 cada R independientemente se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, donde:

dos R enlazados al mismo átomo de nitrógeno se unen opcional y conjuntamente con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno unido a ellos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

10 R<sup>x</sup> es U-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, R, o Ar;

cada U independientemente se selecciona de un enlace de valencia o una cadena de alquilideno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde:

15 hasta dos unidades metilénicas de U se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -N(R)CON(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)N(R)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -C(R)=NN(R)-, o -C(R)=N-O-;

cada Ar independientemente se selecciona de un anillo opcionalmente sustituido, seleccionado de un anillo de 3-7 miembros monocíclico, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

20 R<sup>y</sup> es -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, o -SR<sup>1</sup>;

cada R<sup>1</sup> independientemente se selecciona de R o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y donde:

25 cada R<sup>1</sup> se sustituye opcional e independientemente con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> independientemente se selecciona de -R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR(R<sup>3</sup>), -OC(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>);

30 cada R<sup>3</sup> independientemente se selecciona de R o Ar;

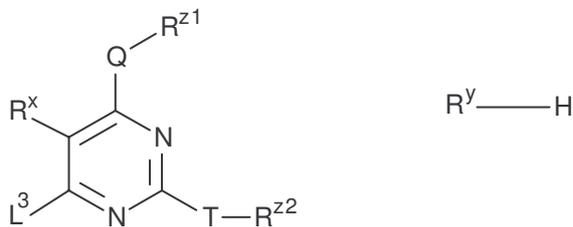
R<sup>z1</sup> se selecciona de un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde:

R<sup>z1</sup> se sustituye con 0-4 grupos R<sup>2</sup> independientemente seleccionados;

35 R<sup>z2</sup> es un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde:

$R^{z2}$  se sustituye con 0-4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo o  $U-R^5$ ;

comprendiendo dicho procedimiento la etapa de combinar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula  $R^y-H$  en un medio adecuado:



5 donde:

dicho medio adecuado comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
- ii) opcionalmente, una base adecuada; y

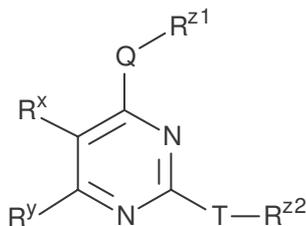
$L^3$  es un grupo eliminable adecuado;

10 y donde los compuestos de fórmula II se preparan a partir de compuestos de fórmula III y los compuestos de fórmula III se preparan a partir de compuestos de fórmula IV. Las fórmulas III y IV se definen en las páginas siguientes.

### DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I:

donde:



15

Q y T cada uno independientemente se selecciona de oxígeno, azufre o  $N(R)$ ;

cada R independientemente se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, donde:

20 dos R enlazados al mismo átomo de nitrógeno se unen opcional y conjuntamente con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno unido a ellos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

$R^x$  es  $U-R^5$ ;

$R^5$  se selecciona de halógeno,  $NO_2$ , CN, R, o Ar;

25 cada U independientemente se selecciona de un enlace de valencia o una cadena de alquilideno ( $C_1-C_4$ ), donde:

hasta dos unidades metilénicas de U se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S-, -SO-, SO<sub>2</sub>-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -N(R)CON(R)-, N(R)SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)N(R)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -C(R)=NN(R)-, o -C(R)=N-O-;

5 cada Ar independientemente se selecciona de un anillo opcionalmente sustituido, seleccionado de un anillo de 3-7 miembros monocíclico, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>y</sup> es -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, o -SR<sup>1</sup>;

10 cada R<sup>1</sup> independientemente se selecciona de R o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y donde:

cada R<sup>1</sup> se sustituye opcional e independientemente con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>2</sup>;

15 cada R<sup>2</sup> independientemente se selecciona de -R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR(R<sup>3</sup>), OC(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>);

cada R<sup>3</sup> independientemente se selecciona de R o Ar;

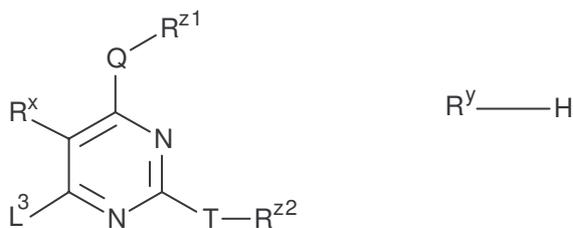
20 R<sup>z1</sup> se selecciona de un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde:

R<sup>z1</sup> se sustituye con 0-4 grupos R<sup>2</sup> independientemente seleccionados;

25 R<sup>z2</sup> es un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde:

R<sup>z2</sup> se sustituye con 0-4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo o U-R<sup>5</sup>;

comprendiendo dicho procedimiento la etapa de combinar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula R<sup>y</sup>-H en un medio adecuado:



**II**

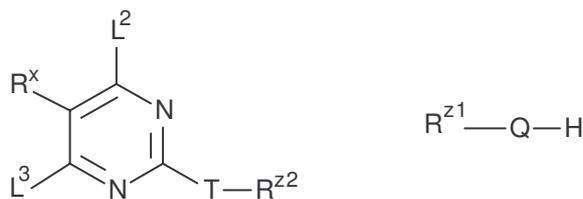
30 donde:

dicho medio adecuado comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
- ii) opcionalmente, una base adecuada; y

L<sup>3</sup> es un grupo eliminable adecuado;

35 donde el compuesto de fórmula II se prepara combinando un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula R<sup>z1</sup>-Q-H en un medio adecuado:

**III**

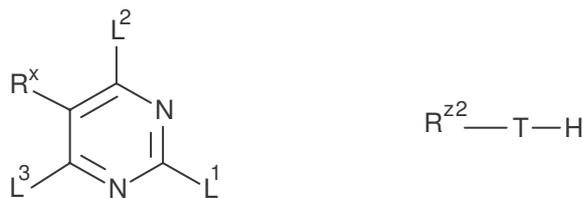
donde:

dicho medio adecuado comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
- 5 ii) opcionalmente, una base adecuada; y

$L^2$  es un grupo eliminable adecuado,

y donde el compuesto de fórmula III se prepara combinando un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula  $R^{z2}$ -T-H en un medio adecuado:

**IV**

10 donde:

dicho medio adecuado comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
- ii) opcionalmente, una base adecuada; y

$L^1$  es un grupo eliminable adecuado.

- 15 Un disolvente adecuado es un disolvente o una mezcla de disolventes que, en combinación con los compuestos combinados, puede facilitar el progreso de la reacción entre ellos. El disolvente adecuado puede solubilizar uno o más de los componentes de la reacción, o, alternativamente, el disolvente adecuado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de la reacción. Ejemplos de disolventes adecuados útiles en la presente invención son un disolvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un hidrocarburo aromático, un disolvente aprótico polar o no polar, o cualesquiera de sus mezclas. Estos y otros disolventes adecuados son muy conocidos en la técnica, por ejemplo ver "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4ª edición, John Wiley and Sons, N.Y. (1992).
- 20

Preferiblemente el disolvente adecuado es un alcohol alquílico ( $C_1$ - $C_7$ ) lineal o ramificado, éter, o un disolvente aprótico polar o no polar.

- 25 Para la reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto  $R^y$ -H, un disolvente adecuado más preferido se selecciona de etanol, isopropanol, t-butanol, n-butanol o tetrahidrofurano.

Para la reacción entre un compuesto de fórmula III y un compuesto  $R^{z1}$ -Q-H, un disolvente adecuado más preferido se selecciona de etanol, isopropanol, t-butanol, n-butanol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o tetrahidrofurano.

Para la reacción entre un compuesto de fórmula **IV** y un compuesto  $R^{z2}$ -T-H, un disolvente adecuado más preferido se selecciona de N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o tetrahidrofurano.

5 De acuerdo con una realización alternativa, el disolvente adecuado es  $R^y$ -H. Así, en una tal realización, el compuesto reaccionante  $R^y$ -H actúa, en parte, como un disolvente adecuado en combinación con un compuesto de fórmula **II**, y también actúa, en parte, como un compuesto reaccionante y reacciona con el compuesto de fórmula **II** para producir compuesto de fórmula **I**.

10 De acuerdo con otra realización alternativa, el disolvente adecuado es  $R^{z1}$ -Q-H. Así, en una tal realización, el compuesto reaccionante  $R^{z1}$ -Q-H actúa, en parte, como un disolvente adecuado en combinación con un compuesto de fórmula **III**, y también actúa, en parte, como un compuesto reaccionante y reacciona con el compuesto de fórmula **III** para producir compuesto de fórmula **II**.

De acuerdo con otra realización alternativa, el disolvente adecuado es  $R^{z2}$ -T-H. Así, en una tal realización, el compuesto reaccionante  $R^{z2}$ -T-H actúa, en parte, como un disolvente adecuado en combinación con un compuesto de fórmula **IV**, y también actúa, en parte, como un compuesto reaccionante y reacciona con el compuesto de fórmula **IV** para producir compuesto de fórmula **III**.

15 Una base adecuada es una entidad química que tiene la capacidad de ser un aceptor de protones. Los ejemplos incluyen aminas orgánicas, carbonatos de metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinotérreos, e hidróxidos de metales alcalinotérreos. Estas y otras bases adecuadas son muy conocidas en la técnica, por ejemplo ver "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4th Ed., pp. 248-253, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Las bases adecuadas preferidas incluyen trietilaminas, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, o hidróxido potásico. Más preferiblemente, la base adecuada es diisopropiletilamina o trietilamina.

25 Un grupo eliminable adecuado es un grupo químico que es desplazado fácilmente por un resto químico entrante. Así, la elección de un grupo eliminable específico adecuado se basa en su capacidad para ser desplazado fácilmente por el resto químico entrante  $R^y$  en  $R^y$ -H,  $R^{z1}$ -Q en  $R^{z1}$ -Q-H, o  $R^{z2}$ -T en  $R^{z2}$ -T-H. Son muy conocidos en la técnica grupos eliminables adecuados, ver por ejemplo "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Tales grupos eliminables incluyen, pero no están limitados a, halógeno, alcoxilo, sulfonilo, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, y restos de diazonio. Los ejemplos de grupos eliminables adecuados incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, metanosulfonilo (mesilo), tosilo, triflato, nitrofenilsulfonilo (nosilo), y bromofenilsulfonilo (brosilo).

30 Por ejemplo, en el procedimiento de preparar un compuesto de fórmula **I**,  $L^3$  es desplazado por el resto entrante  $R^y$  de  $R^y$ -H. Por tanto, si  $R^y$ -H es por ejemplo una piperazina, entonces  $L^3$  es un grupo eliminable que es fácilmente desplazado por el resto NH en la piperazina.

35 Los grupos eliminables  $L^3$  preferidos se seleccionan de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $L^3$  puede ser fluoro, cloro, bromo, yodo, paratoluensulfonilo, metanosulfonilo, paranitrofenilsulfonilo, parabromofenilsulfonilo, o trifluorometanosulfonato. Más preferiblemente,  $L^3$  es cloro, yodo, o metanosulfonilo. Muy preferiblemente,  $L^3$  es cloro.

Por ejemplo, en el procedimiento de preparar un compuesto de fórmula **II**,  $L^2$  es desplazado por el resto entrante  $R^{z1}$ -Q de  $R^{z1}$ -Q-H. Por tanto, si  $R^{z1}$ -Q-H es, por ejemplo, 3-aminopirazol, entonces  $L^2$  es un grupo eliminable que es desplazado fácilmente por el 3-aminopirazol.

40 Grupos eliminables  $L^2$  preferidos se seleccionan de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $L^2$  puede ser fluoro, cloro, bromo, yodo, paratoluensulfonato, metanosulfonato, paranitrofenilsulfonilo, parabromofenilsulfonilo, o trifluorometanosulfonato. Más preferiblemente,  $L^2$  es cloro, yodo, o fluoro. Muy preferiblemente,  $L^2$  es cloro.

45 Por ejemplo, en el procedimiento de preparar un compuesto de fórmula **III**,  $L^1$  es desplazado por el resto entrante  $R^{z2}$ -T de  $R^{z2}$ -T-H. Por tanto, si  $R^{z2}$ -T es por ejemplo un ariltiol opcionalmente sustituido, entonces  $L^1$  es un grupo eliminable que es desplazado fácilmente por el grupo tio en el ariltiol opcionalmente sustituido.

Grupos eliminables  $L^1$  preferidos se seleccionan de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente,  $L^1$  es cloro, yodo, o metanosulfonilo. Muy preferiblemente,  $L^1$  es metanosulfonilo.

50 De acuerdo con una realización alternativa, el grupo eliminable adecuado se puede generar *in situ* dentro del medio de reacción. Por ejemplo,  $L^3$  en un compuesto de fórmula **II** se puede generar *in situ* a partir de un precursor de ese compuesto de fórmula **II** donde dicho precursor contiene un grupo fácilmente reemplazado por  $L^3$  *in situ*. En una ilustración específica de tal sustitución, dicho precursor de un compuesto de fórmula **II** contiene un grupo (por ejemplo, un grupo cloro o grupo hidroxilo) que es reemplazado *in situ* por  $L^3$ , tal como un grupo yodo. La fuente del grupo yodo puede ser, por ejemplo, yoduro sódico. En consecuencia,  $L^2$  y  $L^1$  se pueden formar también *in situ* de

una manera análoga. Tal generación *in situ* de un grupo eliminable adecuado es muy conocida en la técnica, ver por ejemplo "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, pp. 430-431, 4th Ed., John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

De acuerdo con otra realización alternativa, un anión de cualquier R<sup>y</sup> en R<sup>y</sup>-H, R<sup>z1</sup>-Q en R<sup>z1</sup>-Q-H, o R<sup>z2</sup>-T en R<sup>z2</sup>-T-H se puede formar antes de la adición al medio de reacción. La preparación de dicho anión es muy conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, cuando T es oxígeno, el anión de R<sup>z2</sup>-T-H se forma fácilmente tratando R<sup>z2</sup>-T-H con una base tal como hidruro sódico. Este anión oxigenado se puede combinar después con el compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula III.

De acuerdo con otra realización, las reacciones descritas en este documento se realizan a una temperatura menor o igual a la temperatura de reflujo del medio de reacción. De acuerdo con otra realización, dicho medio de reacción tiene una temperatura menor que el punto de ebullición de dicho disolvente adecuado o a una temperatura alcanzada sometiendo a reflujo dicho disolvente adecuado en dicho medio de reacción. En otra realización, dicho medio de reacción tiene una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 190°C. De acuerdo con una realización más, dicho medio de reacción tiene una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 120°C. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, dicho medio de reacción tiene una temperatura entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 115°C.

Cuando se usa en el presente documento, se aplicarán las definiciones siguientes a menos que se indique de otro modo.

El término "Aurora" se refiere a cualquier isoforma de la familia Aurora de proteína quinasas, que incluye Aurora-1, Aurora-2, y Aurora-3. El término "Aurora" se refiere también a isoformas de la familia Aurora de proteína quinasas conocidas como Aurora-A, Aurora-B, y Aurora-C.

La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". A menos que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

El término "alifático" o "grupo alifático" cuando se usa en el presente documento significa una cadena hidrocarbonada (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificada que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) monocíclico o un hidrocarburo (C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) bicíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (mencionado también en el presente documento como "carbociclo" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula donde cualquier anillo individual en dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, lineales o ramificados, y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

Los términos "alquilo", "alcoxilo", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo", y "alcoxycarbonilo", usados solos o como parte de un resto mayor incluyen tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico. También el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "arilo" o "anillo arilo" se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un total de cinco a catorce átomos de carbono en anillo, donde al menos un anillo es aromático y donde cada anillo del sistema contiene tres a siete miembros en anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo arilo". Los ejemplos incluyen fenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo, 2-antracilo y biciclo[2.2.2]oct-3-ilo.

Tamaños de anillos más preferidos para anillos arilo son los indicados más adelante para diversas realizaciones preferidas de compuestos de fórmula I.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxilo", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros en anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo arilo". El término "arilo" se refiere también a sistemas de anillos heteroarilo como se define más adelante en el presente documento.

El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico" cuando se usa en el presente documento significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen cinco a catorce miembros en anillo, en los que uno o más miembros en anillo son un heteroátomo, donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros en anillo.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroalquilo" o "heteroarilalcoxilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en

anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros en anillo. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

5 Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxilo y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo se seleccionan de halógeno,  $-R^{\circ}$ ,  $-OR^{\circ}$ ,  $-SR^{\circ}$ , 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con  $R^{\circ}$ ,  $-O(Ph)$  opcionalmente sustituido con  $R^{\circ}$ ,  $-CH_2(Ph)$  opcionalmente sustituido con  $R^{\circ}$ ,  $-CH_2-CH_2(Ph)$ , opcionalmente sustituido con  $R^{\circ}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ,  $-CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)_2R^{\circ}$ ,  $-SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ ,  $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ , o  $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ , donde cada  $R^{\circ}$  independientemente se selecciona de hidrógeno, grupo alifático ( $C_1-C_6$ ), un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido, fenilo,  $-O(Ph)$ , o  $-CH_2(Ph)$ . Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de  $R^{\circ}$  se seleccionan de  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4$  alifático),  $N(C_1-C_4$  alifático) $_2$ , halógeno, ( $C_1-C_4$ ) alifático,  $OH$ ,  $O(C_1-C_4$  alifático),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_1-C_4$  alifático),  $O(halo(C_1-C_4$  alifático)), o  $halo(C_1-C_4$  alifático).

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los incluidos anteriormente para carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2$ (alquilo),  $=NNHSO_2$ (alquilo), o  $=NR^*$ , donde cada  $R^*$  independientemente se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de  $R^*$  se seleccionan de  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4$  alifático),  $N(C_1-C_4$  alifático) $_2$ , halógeno, ( $C_1-C_4$ ) alifático,  $OH$ ,  $O(C_1-C_4$  alifático),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_1-C_4$  alifático),  $O(halo(C_1-C_4$  alifático)), o  $halo(C_1-C_4$  alifático).

Sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$ , o  $-NR^+SO_2R^+$ ; donde  $R^+$  es hidrógeno, un grupo alifático ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,  $-O(Ph)$  opcionalmente sustituido,  $-CH_2(Ph)$  opcionalmente sustituido,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de  $R^+$  se seleccionan de  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4$  alifático),  $N(C_1-C_4$  alifático) $_2$ , halógeno, ( $C_1-C_4$ ) alifático,  $OH$ ,  $O(C_1-C_4$  alifático),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_1-C_4$  alifático),  $O(halo(C_1-C_4$  alifático)), o  $halo(C_1-C_4$  alifático).

30 La expresión "cadena alquilidénica" se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada que puede ser completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible solamente si tal combinación da por resultado un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o compuesto químicamente factible es el que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de  $40^{\circ}C$  o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Resultará evidente al experto en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras, estando dentro del alcance de la invención la totalidad de tales formas tautómeras de los compuestos.

A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas aquí significan también que incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, están dentro del alcance de la invención los isómeros estereoquímicos sencillos así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos. A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas aquí significan también que incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención compuestos que tienen las presentes estructuras excepto la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}C$  o  $^{14}C$ . Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

De acuerdo con otra realización, Q de la fórmula I es NH, oxígeno, o azufre.

De acuerdo con una realización preferida, Q de la fórmula I es NR. Más preferiblemente, Q de la fórmula I es NH.

50 De acuerdo con otra realización preferida, T de la fórmula I es oxígeno o azufre. Más preferiblemente, T de la fórmula I es azufre.

De acuerdo con otra realización, T de la fórmula I es oxígeno y el anión de  $R^{z2}-T-H$  se forma antes de combinarse con un compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula III.

55 De acuerdo con otra realización,  $R^x$  de la fórmula I es  $U-R^5$ , donde U es un enlace de valencia,  $-O-$ , o  $-NR-$ , y  $R^5$  es R o Ar.

De acuerdo con otra realización preferida,  $R^x$  de la fórmula I se selecciona de R, Ar, o  $-N(R)_2$ . Más preferiblemente,  $R^x$  de la fórmula I es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización preferida,  $R^y$  de la fórmula I se selecciona de  $-OR^1$  o  $-N(R^1)_2$ .

5 De acuerdo con otra realización,  $R^y$  de la fórmula I se selecciona de  $N(R^1)_2$  donde cada  $R^1$  independientemente se selecciona de R o un anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes  $R^1$  preferidos se seleccionan de  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ , o un anillo aromático o no aromático de 3-6 miembros que tiene cero a dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes más preferidos en  $R^1$  son anillos no aromáticos de 5-6 miembros que tienen 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes más preferidos en el grupo  $(C_1-C_4)$  alifático  $R^1$  son  $NH(CH_3)$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ , morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, y tiomorfolinilo.

15 De acuerdo con otra realización preferida,  $R^y$  de la fórmula I se selecciona de  $N(R^1)_2$ , donde cada  $R^1$  es R tal que los dos grupos R se unen conjuntamente para formar un anillo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes preferidos en dicho anillo se seleccionan de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ , o un anillo aromático o no aromático de 3-6 miembros que tiene cero a dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes más preferidos en dicho anillo se seleccionan de  $(C_1-C_4)$  alifático opcionalmente sustituido,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4)$  alifático),  $N(C_1-C_4)$  alifático) $_2$ , fenilo opcionalmente sustituido,  $CO_2(C_1-C_4)$  alifático), o  $SO_2(C_1-C_4)$  alifático). Los sustituyentes más preferidos en dicho anillo se seleccionan de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(CH_3)_2SO_2CH_3$ , ciclopropilo,  $CH_2$ ciclopropilo,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CO_2t$ -butilo,  $CH_2$ fenilo, fenilo,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , isopropilo, propilo,  $t$ -butilo,  $(CH_2)_2CN$ , o  $(CH_2)_2C(O)$ morfolin-4-ilo.

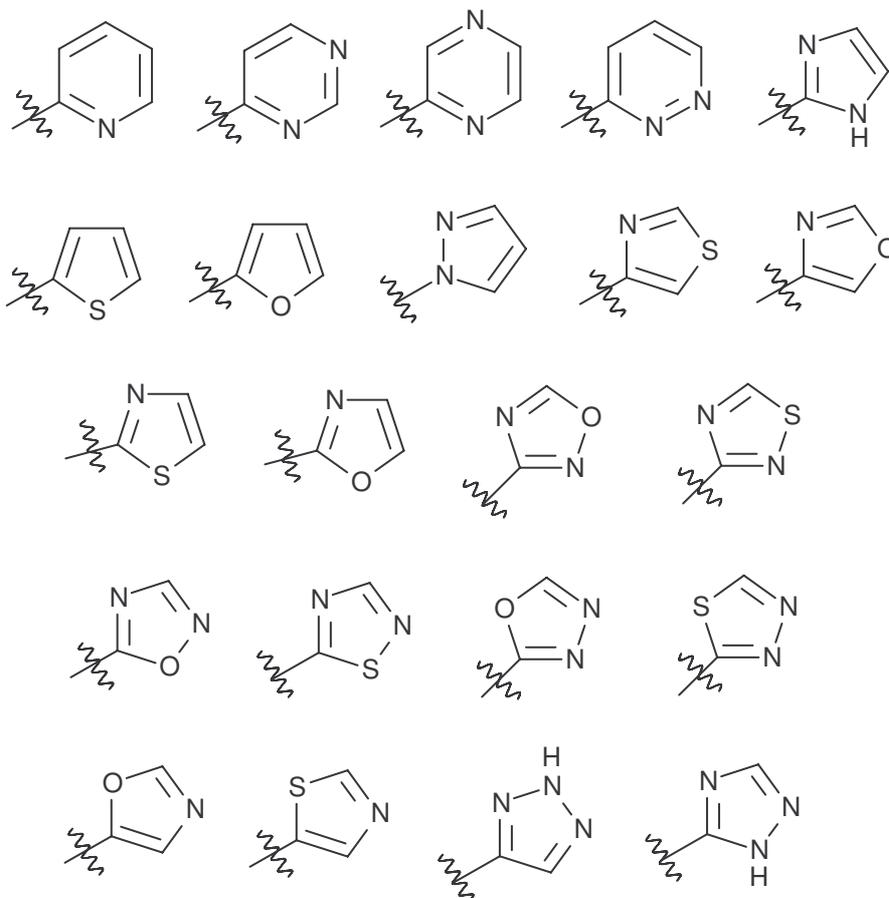
20 Muy preferiblemente,  $R^y$  de la fórmula I es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, diazepamilo, o tetrahidroisoquinolinilo, donde cada anillo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(CH_2)_2SO_2CH_3$ , ciclopropilo,  $CH_2$ ciclopropilo,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CO_2t$ -butilo,  $CH_2$ fenilo, fenilo,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , isopropilo, propilo,  $t$ -butilo,  $(CH_2)_2CN$ , o  $(CH_2)_2C(O)$ morfolin-4-ilo.

25 De acuerdo con otra realización,  $R^{z1}$  de la fórmula I es un anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde dicho anillo se sustituye opcional e independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$ , o  $-NR^3CO_2R^3$ .

30 De acuerdo con otra realización,  $R^{z1}$  de la fórmula I es un anillo monocíclico de de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde dicho anillo se sustituye opcional e independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$ , o  $-NR^3CO_2R^3$ .

35 De acuerdo con una preferida realización más preferida,  $R^{z1}$  de la fórmula I es un anillo de cinco o seis miembros completamente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, donde dicho anillo se sustituye opcional e independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$ , o  $-NR^3CO_2R^3$ .

40 Anillos  $R^{z1}$  preferidos de la fórmula I son anillos opcionalmente sustituidos seleccionados de pirazol o cualquiera de los siguientes anillos de 5-6 miembros:



Muy preferiblemente,  $R^{21}$  de la fórmula I es un anillo de pirazol que tiene hasta tres sustituyentes como se han definido anteriormente.

- 5 De acuerdo con otra realización preferida,  $R^{21}$  de la fórmula I tiene hasta dos sustituyentes, donde dichos sustituyentes son como se han descrito anteriormente. Más preferiblemente,  $R^{21}$  de la fórmula I tiene un sustituyente, donde dicho sustituyente es como se ha descrito anteriormente.

- 10 Sustituyentes preferidos en el resto  $R^{21}$  de la fórmula I son  $-N(R^3)_2$ ,  $-OR^3$ , Ar, o un grupo alifático ( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido, donde Ar es un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Un sustituyente incluso más preferido en el resto  $R^{21}$  de la fórmula I es un grupo alifático ( $C_1-C_4$ ). Los sustituyentes más preferidos en el resto  $R^{21}$  de la fórmula I se seleccionan de metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, o fenilo.

- 15 De acuerdo con otra realización,  $R^{21}$  de la fórmula I es un grupo alifático ( $C_1-C_6$ ) sustituido con 0-4 grupos  $R^2$ . Preferiblemente,  $R^{21}$  se sustituye con 0-3 grupos  $R^2$ , donde cada  $R^2$  independientemente se selecciona de  $R^3$ , oxo, halógeno,  $N(R^3)_2$ , CN, o  $CO_2R^3$ .

- 20 De acuerdo con una realización preferida,  $R^{22}$  de la fórmula I es un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$ , o  $-NR^3CO_2R^3$ .

- 25 Más preferiblemente,  $R^{22}$  de la fórmula I se selecciona de un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 9-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados como se ha descrito anteriormente. Muy preferiblemente,  $R^{22}$  de la fórmula I se selecciona de fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, o isoquinolinilo,

donde el resto  $R^{22}$  de la fórmula I se sustituye opcional e independientemente con hasta tres sustituyentes como se ha descrito anteriormente.

Sustituyentes preferidos en  $R^{22}$  de la fórmula I, cuando está presente, se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>. Sustituyentes más preferidos en el resto  $R^{22}$  de la fórmula I se seleccionan independientemente de -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-propilo), -NHSO<sub>2</sub>(isopropilo), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(ciclopropilo), -NHCO(isopropilo), -NHCO(isobutilo), -NHCOCH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -NHCO<sub>2</sub>(t-butilo), -NH(ciclohexilo), -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -OH, -OMe, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo.

De acuerdo con otra realización preferida,  $R^{22}$  de la fórmula I tiene hasta dos sustituyentes, donde dichos sustituyentes son como se han descrito anteriormente. Más preferiblemente,  $R^{22}$  de la fórmula I tiene un sustituyente, donde dicho sustituyente es como se ha descrito anteriormente. Muy preferiblemente,  $R^{22}$  de la fórmula I tiene un sustituyente seleccionado de -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, donde cada R<sup>3</sup> independientemente se selecciona de R o Ar y donde R es hidrógeno o un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido.

De acuerdo con otra realización,  $R^{22}$  de la fórmula I es un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con 0-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>. Más preferiblemente,  $R^{22}$  de la fórmula I es un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con 0-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>.

Realizaciones preferidas de R<sup>x</sup>, T, Q, R<sup>z1</sup>, y R<sup>z2</sup> en la fórmula II son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Realizaciones preferidas del resto R<sup>y</sup> de R<sup>y</sup>-H son como se han descrito para el grupo R<sup>y</sup> en la fórmula I.

Realizaciones preferidas de R<sup>x</sup>, L<sup>3</sup>, T y R<sup>z2</sup> en la fórmula III son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

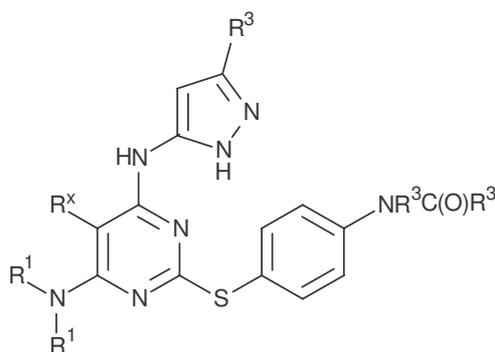
Realizaciones preferidas de los restos Q y R<sup>z1</sup> de R<sup>z1</sup>-Q-H son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Realizaciones preferidas de R<sup>x</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>2</sup> y Q en la fórmula IV son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Realizaciones preferidas de R<sup>z2</sup> y T en R<sup>z2</sup>-T-H son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Preferiblemente R<sup>x</sup> en el procedimiento de la presente invención es distinto de un grupo eliminable adecuado:

Compuestos preferidos de la fórmula I, preparados usando el procedimiento de la presente invención, tienen la fórmula I':



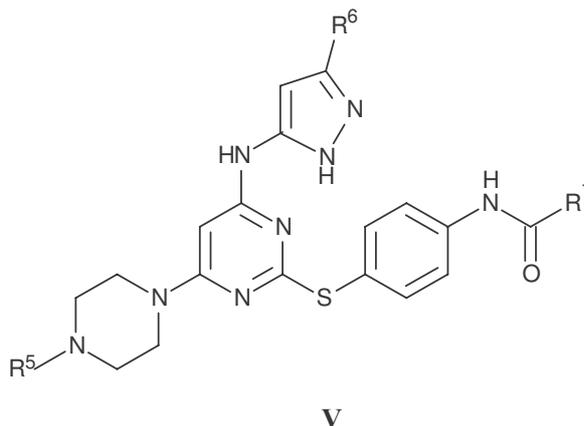
I'

o un derivado o sal de ellos farmacéuticamente aceptable, donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

Grupos preferidos R<sup>1</sup> de la fórmula I' independientemente se seleccionan de R, donde R es hidrógeno o un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido. Sustituyentes preferidos en el grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) del resto R<sup>1</sup> de la fórmula I' se seleccionan de -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, o un anillo de 3-6 miembros aromático o no aromático que tiene cero a dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes más preferidos en el grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) del resto R<sup>1</sup> de la fórmula I' son anillos

no aromáticos de 5-6 miembros que tienen 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes más preferidos en el grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) R<sup>1</sup> del resto R<sup>1</sup> de la fórmula I' son NH(CH<sub>3</sub>), NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, y tiomorfolinilo.

- 5 De acuerdo con otra realización preferida, cada R<sup>1</sup> de la fórmula I' es R tal que los dos grupos R se unen conjuntamente para formar un anillo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sustituyentes preferidos en dicho anillo se seleccionan de -R<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, -SR<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o un anillo aromático o no aromático de 3-6 miembros que tiene cero a dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes más preferidos en dicho anillo se seleccionan de grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifático), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifático)<sub>2</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifático), o SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifático). Los sustituyentes más preferidos en dicho anillo se seleccionan de metilo, etilo, metilsulfonilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, CH<sub>2</sub>ciclopropilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CO<sub>2</sub>t-butilo, CH<sub>2</sub>fenilo, fenilo, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>morfolin-4-ilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isopropilo, propilo, t-butilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)morfolin-4-ilo.
- 10 Más preferiblemente, el anillo formado por N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> de la fórmula I' es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, diazepanilo, o tetrahidroisoquinolinilo, donde cada anillo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, metilsulfonilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, CH<sub>2</sub>ciclopropilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CO<sub>2</sub>t-butilo, CH<sub>2</sub>fenilo, fenilo, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>morfolin-4-ilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isopropilo, propilo, t-butilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)morfolin-4-ilo.
- 15 Compuestos más preferidos dentro de los compuestos de la fórmula I preparados usando el procedimiento de la presente invención tienen la fórmula V:



o un derivado o sal de ellos farmacéuticamente aceptable, donde:

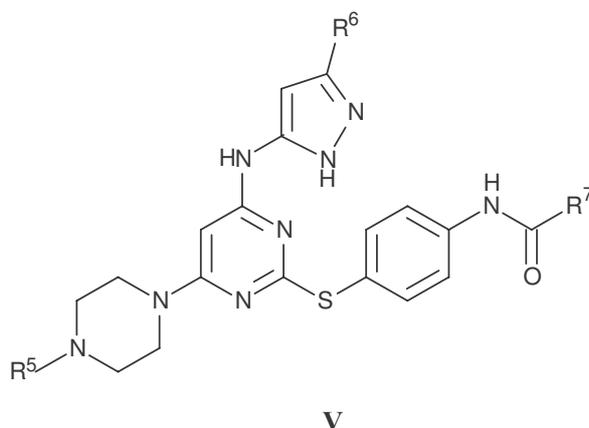
- R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alifático;
- 25 R<sup>6</sup> se selecciona de grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alifático; y
- R<sup>7</sup> se selecciona de grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alifático.

Grupos R<sup>5</sup> preferidos de la fórmula V se seleccionan de halógeno, metilo, etilo, t-butilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, o isopropilo. Grupos R<sup>5</sup> más preferidos de la fórmula V se seleccionan hidrógeno o metilo. Muy preferiblemente, R<sup>5</sup> de la fórmula V es metilo.

- 30 Grupos R<sup>6</sup> preferidos de la fórmula V se seleccionan de metilo, etilo, o ciclopropilo. Grupos R<sup>6</sup> más preferidos de la fórmula V son metilo o ciclopropilo. Muy preferiblemente, R<sup>6</sup> de la fórmula V es metilo.

Grupos R<sup>7</sup> preferidos de la fórmula V se seleccionan de metilo, etilo, t-butilo, o ciclopropilo. Grupos R<sup>7</sup> más preferidos de la fórmula V se seleccionan de etilo o ciclopropilo. Muy preferiblemente, R<sup>7</sup> de la fórmula V es ciclopropilo.

- 35 De acuerdo con otra realización, la presente invención describe compuestos de la fórmula V:



o un derivado o sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno o grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alifático;

R<sup>6</sup> se selecciona de grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alifático; y

- 5 R<sup>7</sup> se selecciona de grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alifático; siempre que dicho compuesto sea distinto que N-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-propionamida.

Grupos R<sup>5</sup> preferidos de la fórmula **V** se seleccionan de hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, o isopropilo. Grupos R<sup>5</sup> más preferidos de la fórmula **V** se seleccionan de hidrógeno o metilo. Muy preferiblemente, R<sup>5</sup> de la fórmula **V** es metilo.

- 10 Grupos R<sup>6</sup> preferidos de la fórmula **V** se seleccionan de metilo, etilo, o ciclopropilo. Grupos R<sup>6</sup> más preferidos de la fórmula **V** son metilo o ciclopropilo. Muy preferiblemente, R<sup>6</sup> de la fórmula **V** es metilo.

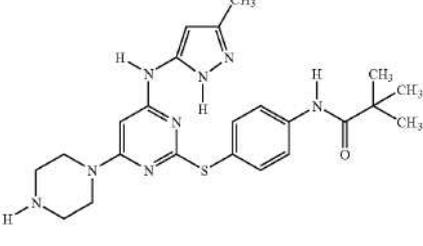
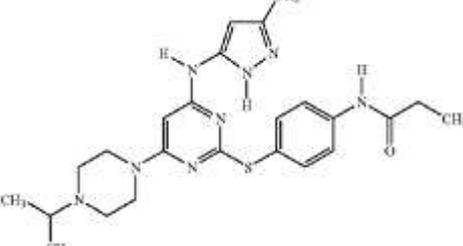
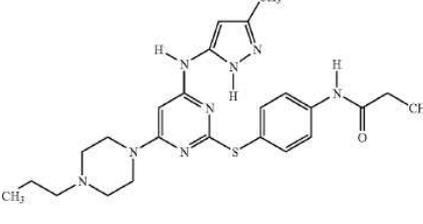
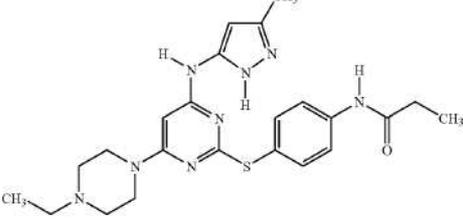
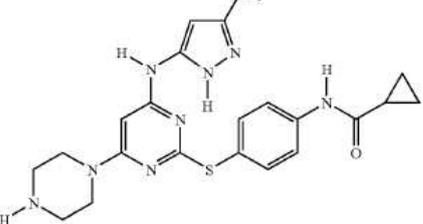
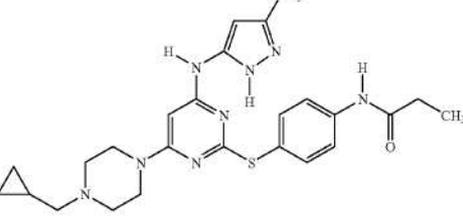
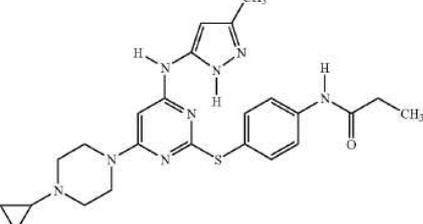
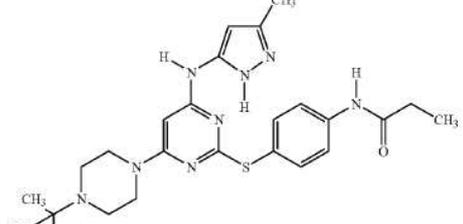
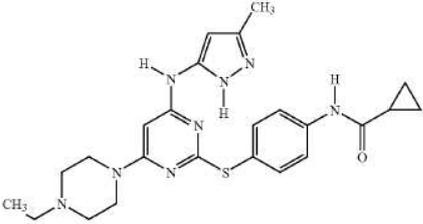
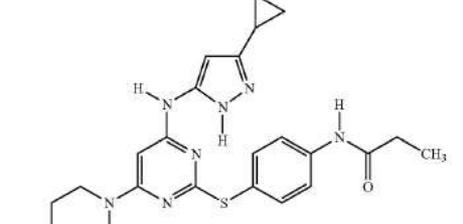
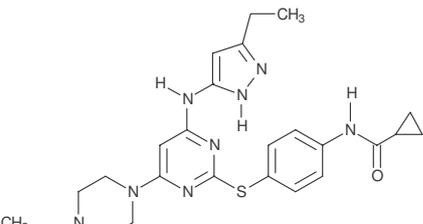
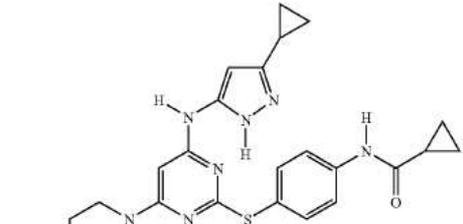
Grupos R<sup>7</sup> preferidos de la fórmula **V** se seleccionan de metilo, etilo, t-butilo, o ciclopropilo. Grupos R<sup>7</sup> más preferidos de la fórmula **V** se seleccionan de etilo o ciclopropilo. Muy preferiblemente, R<sup>7</sup> de la fórmula **V** es ciclopropilo.

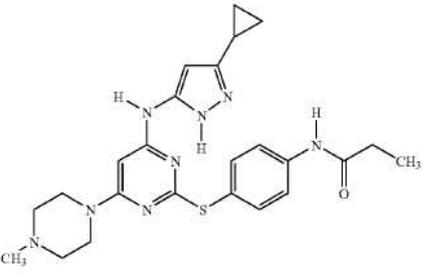
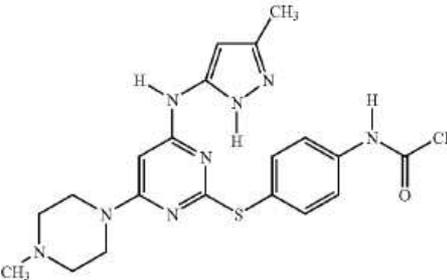
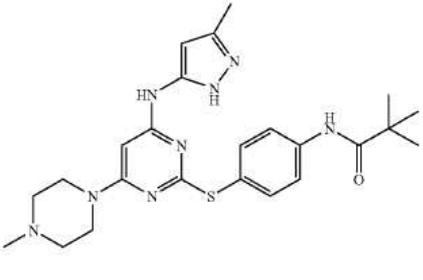
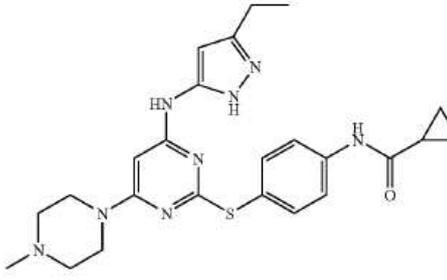
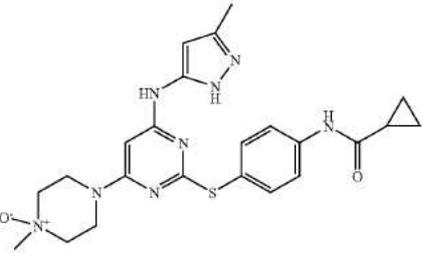
- 15 Los compuestos de la fórmula **V** caen dentro del género de compuestos descritos en la publicación PCT WO 02/057259. Sin embargo, los solicitantes han descubierto que los presentes compuestos han aumentado sorprendente e inesperadamente su capacidad como inhibidores de Aurora proteína quinasa y/o FLT-3 proteína quinasa.

En la Tabla 1 se incluyen a continuación estructuras ejemplares de la fórmula **V**.

Tabla 1

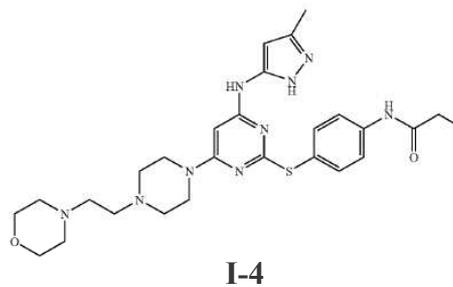
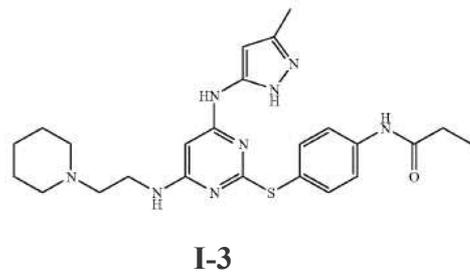
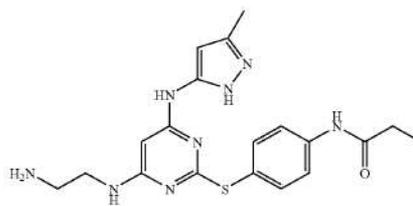
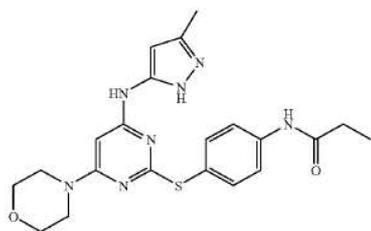
No. V-	Estructura	No. V-	Estructura
1		2	

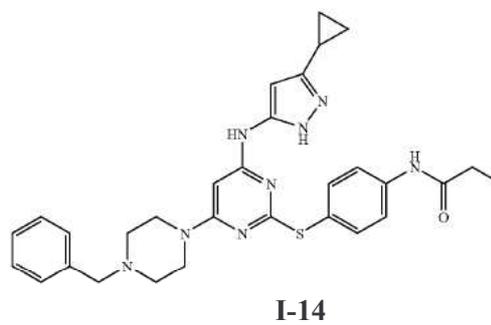
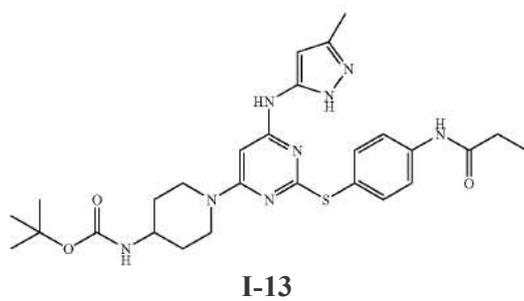
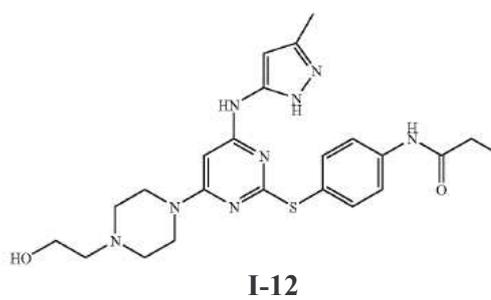
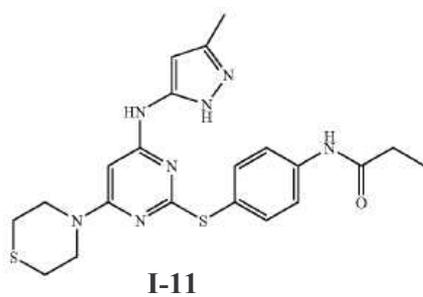
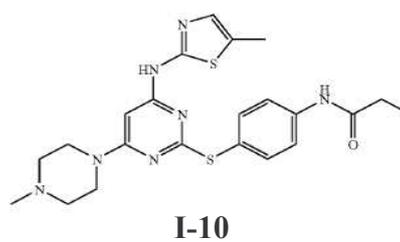
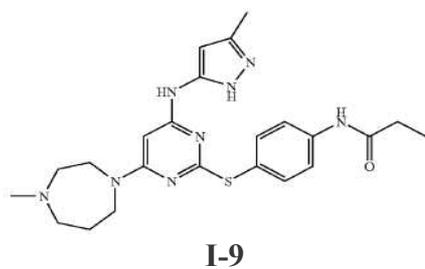
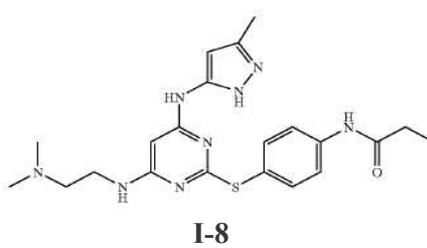
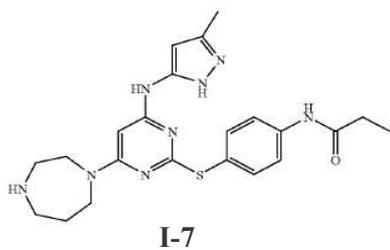
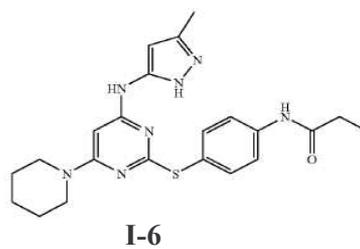
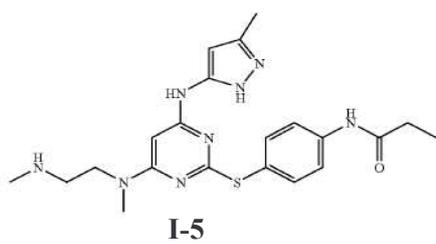
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

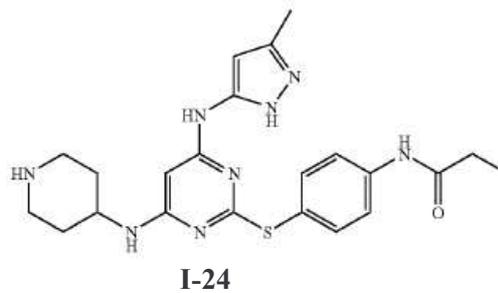
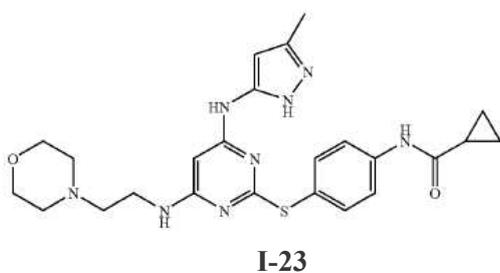
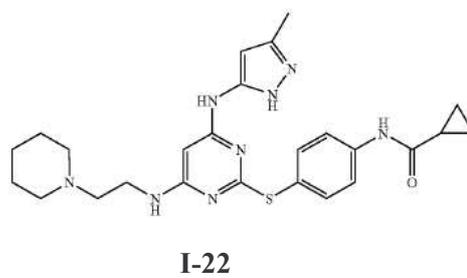
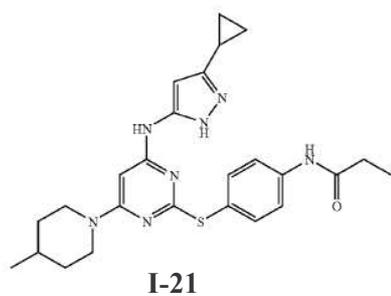
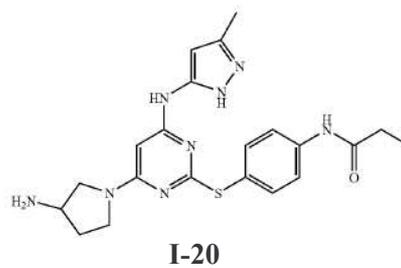
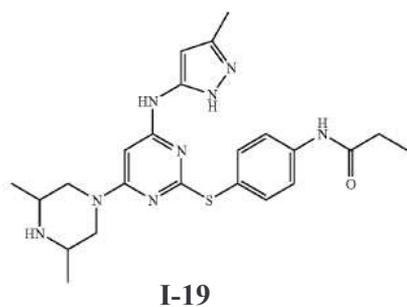
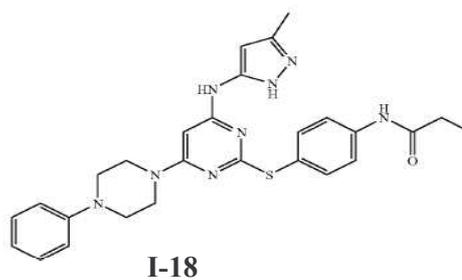
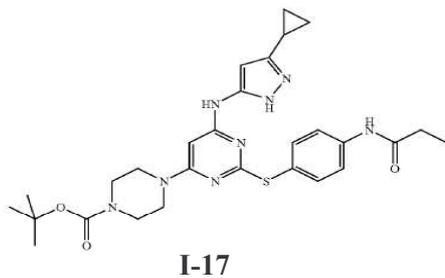
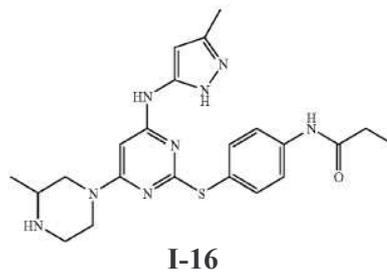
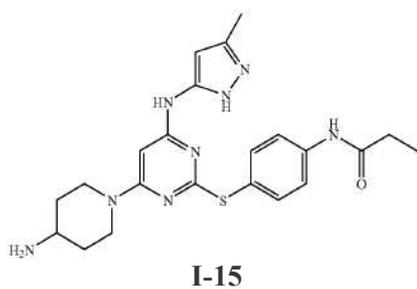
15		16	
17		18	
19			

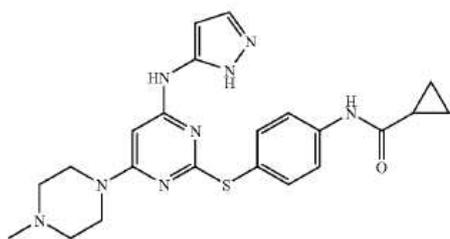
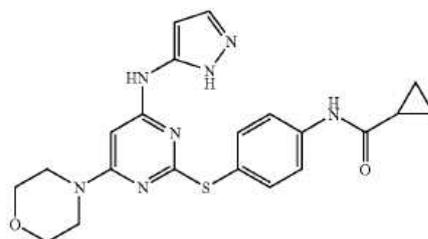
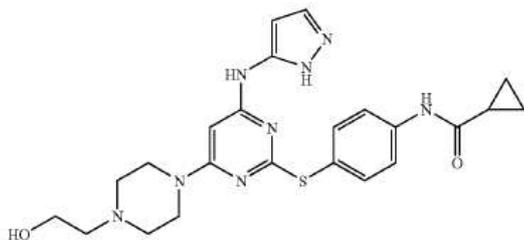
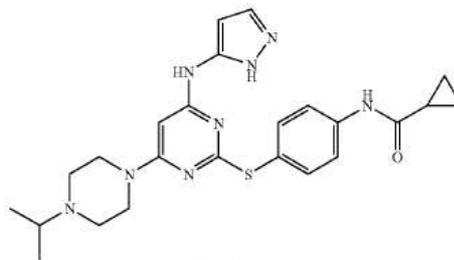
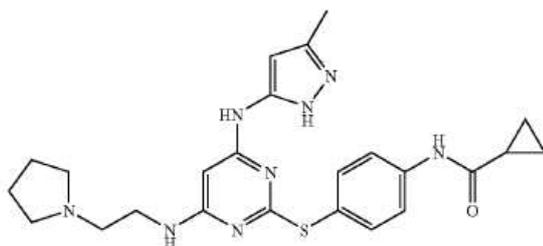
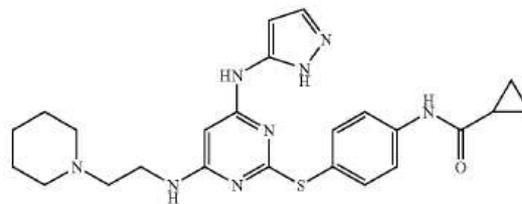
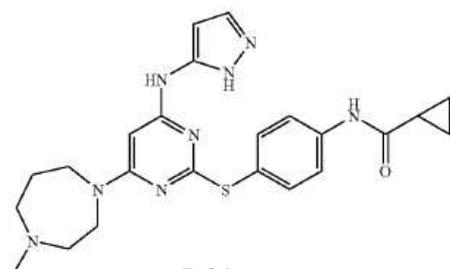
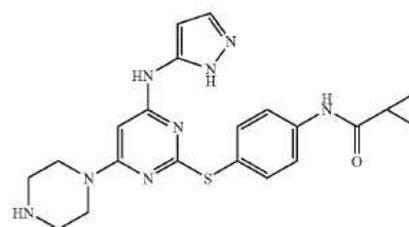
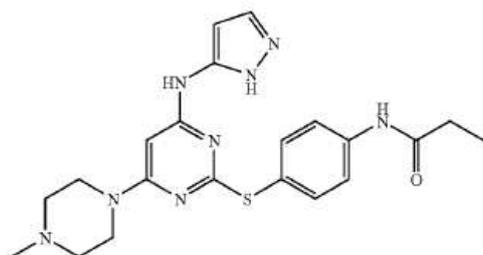
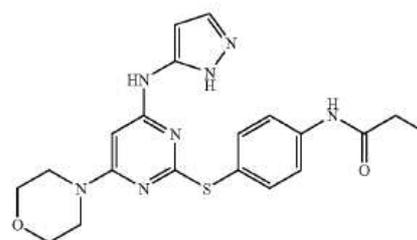
Otros compuestos ejemplares de la fórmula I preparados de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se describen en la Tabla 2 a continuación

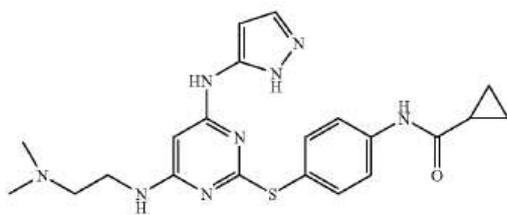
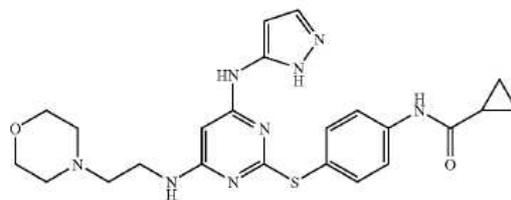
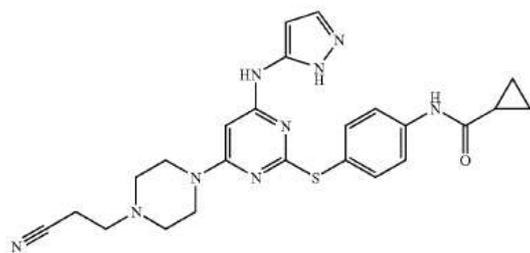
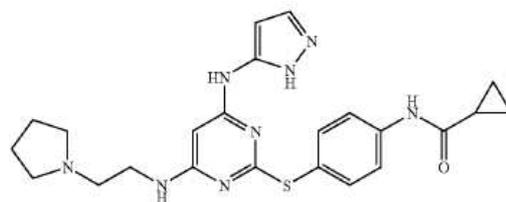
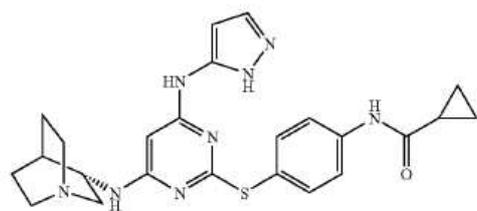
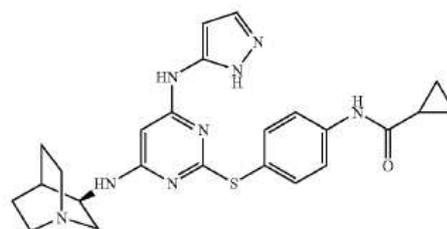
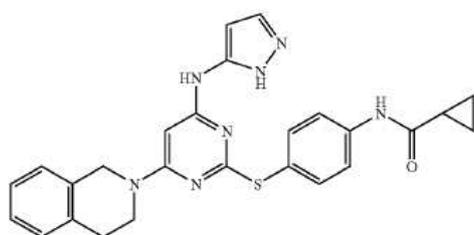
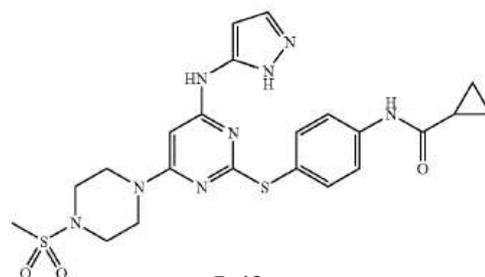
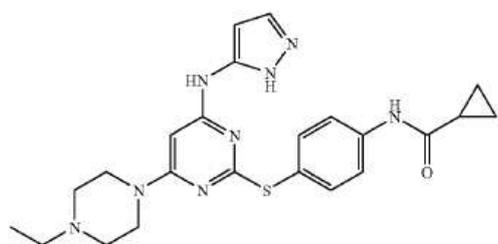
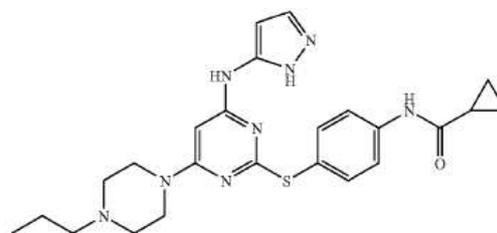
Tabla 2. Compuestos Ejemplares de la Fórmula I.

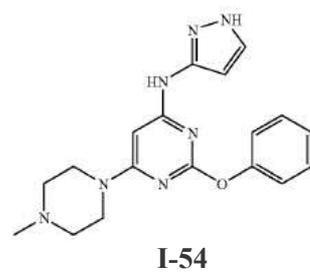
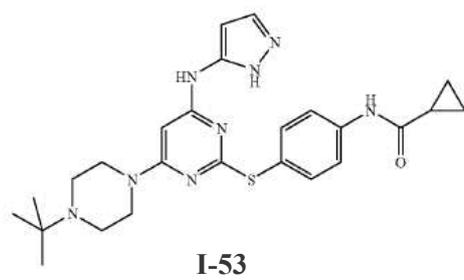
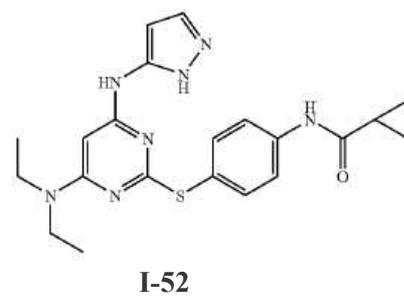
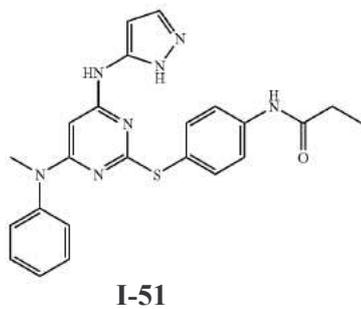
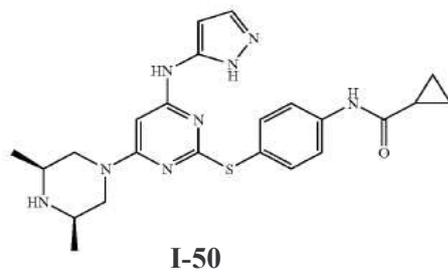
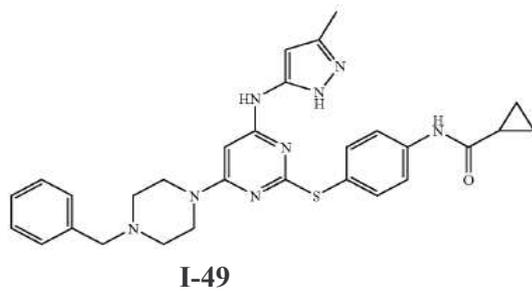
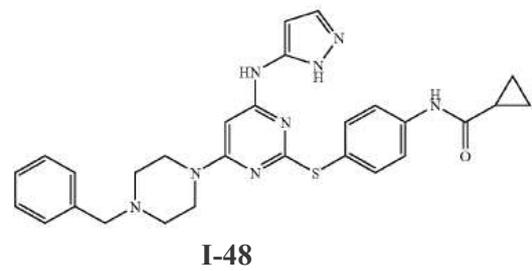
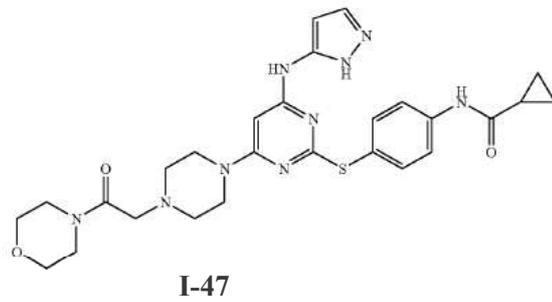
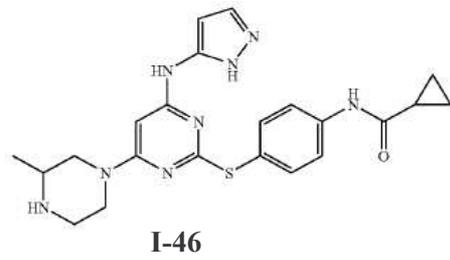
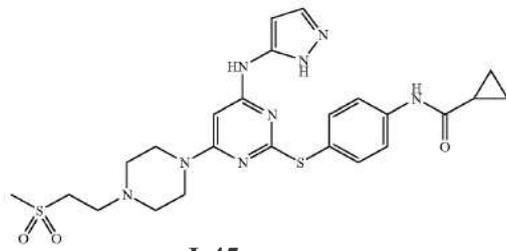


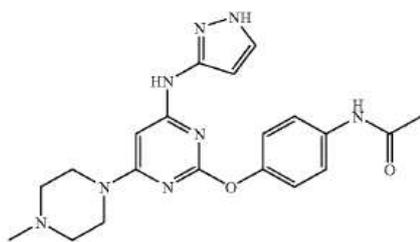
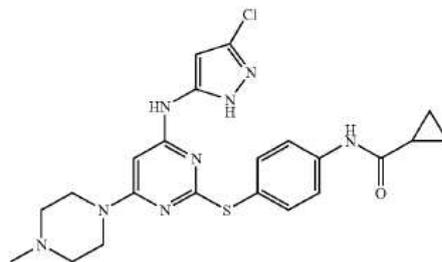
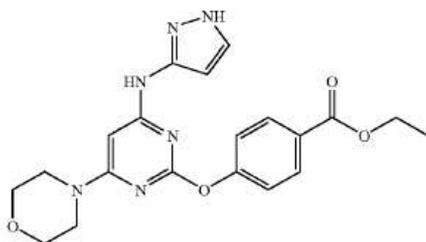
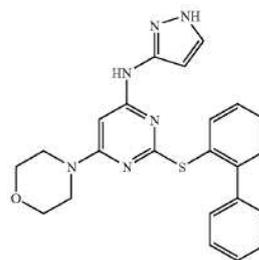
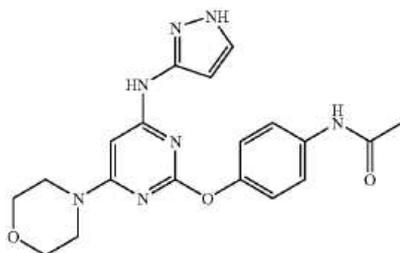
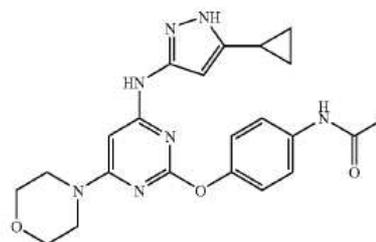
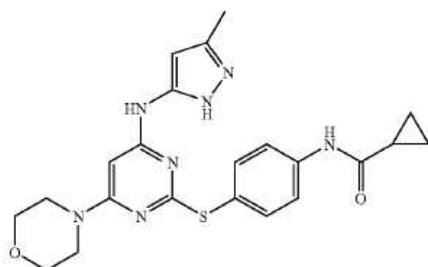




**I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34**

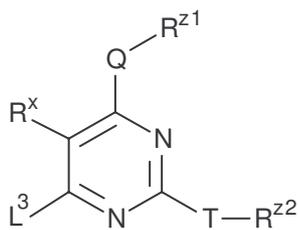
**I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44**



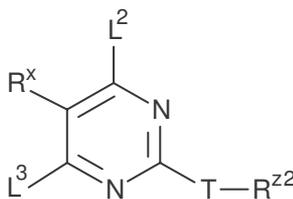
**I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61**

Preferiblemente los procedimientos de la presente invención se usan para preparar un compuesto seleccionado de las Tablas 1 y 2. Más preferiblemente, los procedimientos de la presente invención se usan para preparar un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

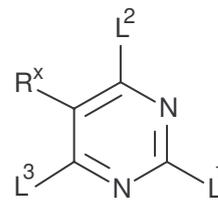
5 De acuerdo con una realización alternativa, la presente invención descubre un compuesto de la fórmula II, fórmula III, o fórmula IV:



II



III



IV

o una sal suya farmacéuticamente aceptable, donde Rx, Ry, L1, L2, L3, T, Rz2, y Q, y sus realizaciones preferidas, son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención descubre un producto intermedio de fórmula II.

5 De acuerdo con otra realización preferida, la presente invención descubre un producto intermedio de fórmula III.

De acuerdo con otra realización preferida más, la presente invención descubre un producto intermedio de fórmula IV.

De acuerdo con otra realización, la invención descubre una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado suyo farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable, adyuvante, o vehículo. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir detectablemente una proteína quinasa, particularmente Aurora y/o FLT-3 quinasa, en una muestra biológica o en un paciente. Preferiblemente la composición de esta invención se formula para administración a un paciente con necesidad de tal composición. Muy preferiblemente, la composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

15 El término "paciente", cuando se usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y muy preferiblemente un humano.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable, adyuvante, o vehículo" se refiere a un excipiente no tóxico, adyuvante, o vehículo que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluye, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato aluminico, lecitina, seroproteínas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, poli(vinilpirrolidona), sustancias a base de celulosa, poli(etilenglicol), carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de poli(etileno)-poli(oxipropileno), poli(etilenglicol) y grasa de lana.

25 La expresión "inhiben detectablemente" cuando se usa aquí significa un cambio mensurable en la actividad de proteína quinasa entre una muestra que comprende dicha composición y proteína quinasa y una muestra equivalente que comprende proteína quinasa en ausencia de dicha composición.

Un "derivado o sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado, no tóxicos, de un compuesto de esta invención que por administración a un receptor es capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo suyo inhibitoriamente activo. Cuando se usa aquí, la expresión "metabolito o residuo suyo inhibitoriamente activo" significa que un metabolito o residuo suyo es también un inhibidor de Aurora y/o FLT-3 proteína quinasa.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de compuesto de fórmula I, I', o V que comprenden la etapa de convertir un compuesto de fórmula I, I', o V, preparado de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, en la sal deseada farmacéuticamente aceptable. Tales conversiones son muy conocidas en la técnica. Ver, generalmente, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato,

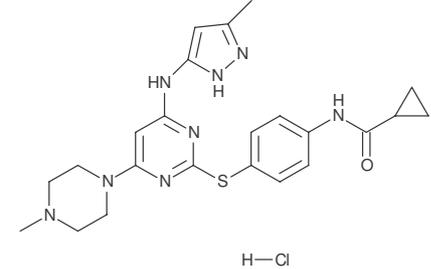
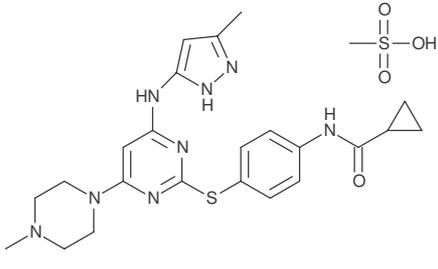
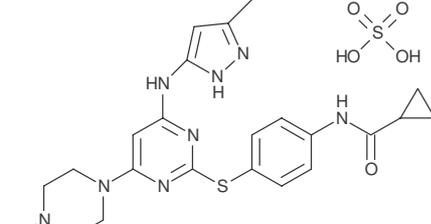
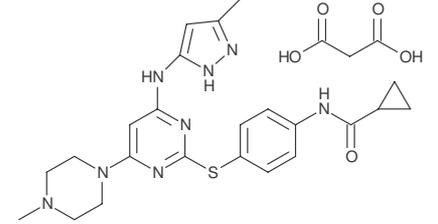
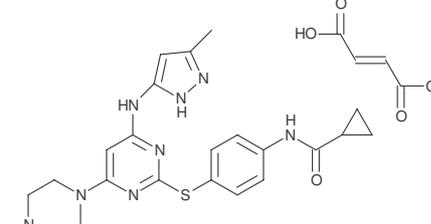
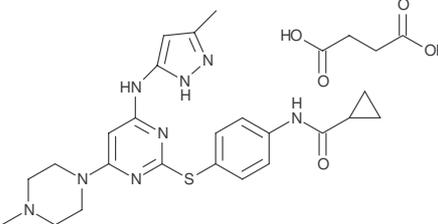
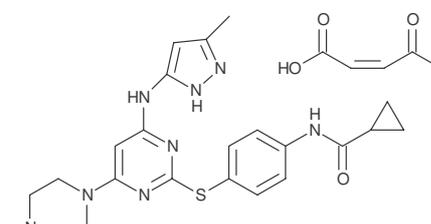
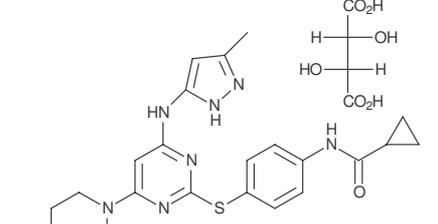
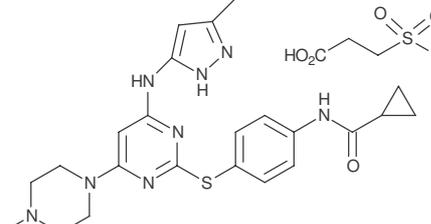
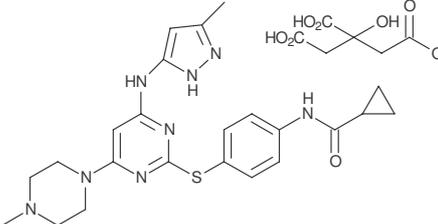
succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

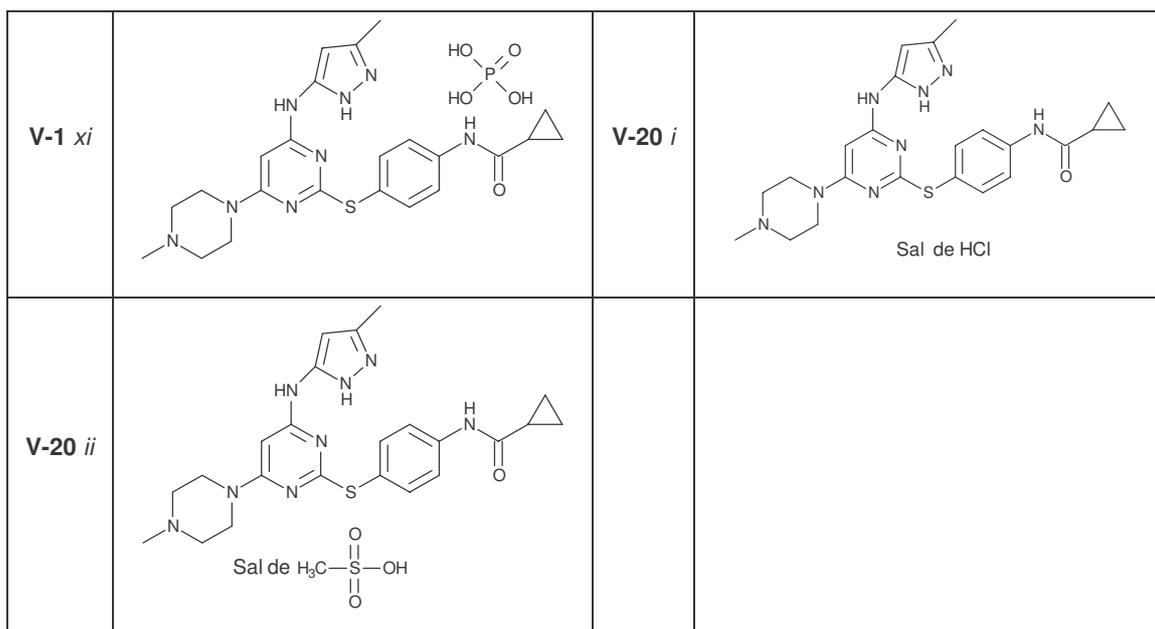
- 5 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y  $N^+$ (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>4</sub>. Esta invención prevé también la cuaternización de grupos cualesquiera que contienen nitrógeno básico revelados aquí. Por tal cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite.

A continuación la Tabla 3 incluye sales representativas de compuestos de fórmula V de la presente invención.

10

**Tabla 3. Sales Representativas de Compuestos de Fórmula V**

<b>V-1 i</b>	 <p style="text-align: center;">H-Cl</p>	<b>V-1 ii</b>	
<b>V-1 iii</b>		<b>V-1 iv</b>	
<b>V-1 v</b>		<b>V-1 vi</b>	
<b>V-1 vii</b>		<b>V-1 viii</b>	
<b>V-1 ix</b>		<b>V-1 x</b>	



Las composiciones de los compuestos preparados de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, por aerosol de inhalación, tópicamente, por vía rectal, nasal, bucal, vaginal, o por vía de reservorio implantado. El término "parenteral" cuando se usa aquí incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intrastemal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran oralmente, por vía intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Además se usan convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión.

Con este fin, se puede usar cualquier aceite fijo suave que incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o amplificadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas u otras se pueden usar también con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no está limitada a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea se pueden añadir también ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y por tanto fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar también tópicamente, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

Para el tracto intestinal inferior se puede realizar aplicación tópica de una formulación de supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación adecuada de enema. Se pueden usar también parches tópicamente transdérmicos.

5 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, poli(oxietileno), compuesto de poli(oxipropileno), cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una crema o loción adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, 10 monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

15 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferiblemente, como disoluciones en disolución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin agente de conservación tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar también por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como disoluciones en disolución salina, usando alcohol bencílico u otros agentes de conservación adecuados, promotores de la absorción para amplificar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Muy preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

25 La cantidad de los compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales vehiculares para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones se deben formular para que una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

30 Se debe entender también que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, cadencia de excreción, combinación de fármacos, y el criterio del médico que trata y la gravedad de la enfermedad concreta que está siendo tratada. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición dependerá también del compuesto particular en la composición.

35 Dependiendo de la particular afección o enfermedad a ser tratada o prevenida, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir esa enfermedad. Cuando se usan aquí, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una particular enfermedad o afección se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que está siendo tratada.

40 Por ejemplo, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no están limitados a, Gleevec™, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecan, taxol, interferones, y derivados de platino. Otros ejemplos de agentes con que los inhibidores de esta invención se pueden combinar también incluyen, sin limitación: tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la Enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergidol, trihexefendilo, y amantadina; agentes para tratar la Esclerosis Múltiple tales como beta interferón (por ejemplo, Avonex®, y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel, y halopiredol; agentes anti-inflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetil colinesterasa, inhibidores MAO, interferones, anti-convulsivos, bloqueantes de canales iónicos, riluzol, y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para tratar enfermedad cardiovascular tales como beta-bloqueantes, inhibidores ACE, 45 diuréticos, nitratos, bloqueantes de canales de calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedad de hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes anti-leucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer incluyen, pero no están limitados a, Por ejemplo, otras terapias o agentes anticáncer que se pueden usar en combinación con los agentes anticáncer de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en, excepto unos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces electrónicos, terapia protónica, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumora (TNF) por nombrar algunos), hipertermia o crioterapia, agentes para atenuar efectos adversos cualesquiera (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, que incluyen, pero no están limitados a, fármacos alquilantes, (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato), antagonistas púricos y antagonistas pirimidínicos (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del huso acromático (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopóxido, Irinotecan, Topotecan), antibióticos (Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa), y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolido, Flutamida, y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida. Para una discusión más exhaustiva de terapias actualizadas de cáncer, ver <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, decimoséptima Ed. 1999, cuyos contenidos íntegros se incorporan en el presente documento por referencia.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones reveladas actualmente variará desde aproximadamente 50% hasta 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método de inhibir la actividad de quinasas Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 y/o FLT-3, en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión "muestra biológica", cuando se usa aquí incluye sin limitación cultivos celulares o extractos de la misma; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o sus extractos.

La inhibición de la actividad de quinasas Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 y/o FLT-3 en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos por el profesional. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no están limitados a, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas, y ensayos biológicos.

De acuerdo con otra realización la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasa Aurora-1 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasa Aurora-2 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasa Aurora-3 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasa FLT3 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasa Aurora-1, Aurora-2, Aurora3 y FLT3 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para tratar o reducir la severidad de una enfermedad o afección mediada por Aurora en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión "enfermedad mediada por Aurora", cuando se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otra afección nociva en la que se sabe que juega un papel una proteína quinasa de la familia Aurora. Tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, melanoma, leucemia, o un cáncer seleccionado de colon, pecho, gástrico, ovárico, cervical, melanoma, renal, próstata, linfoma, neuroblastoma, pancreático, leucemia y vejiga.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar melanoma, linfoma, neuroblastoma, leucemia, o un cáncer seleccionado de colon, pecho, pulmón, riñón, ovario, pancreático, renal, SNC, cervical, próstata, o cáncer del tracto gástrico en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), mastocitosis o tumor estromal gastrointestinal (GIST), que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la ruptura de mitosis de células cancerosas en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo.

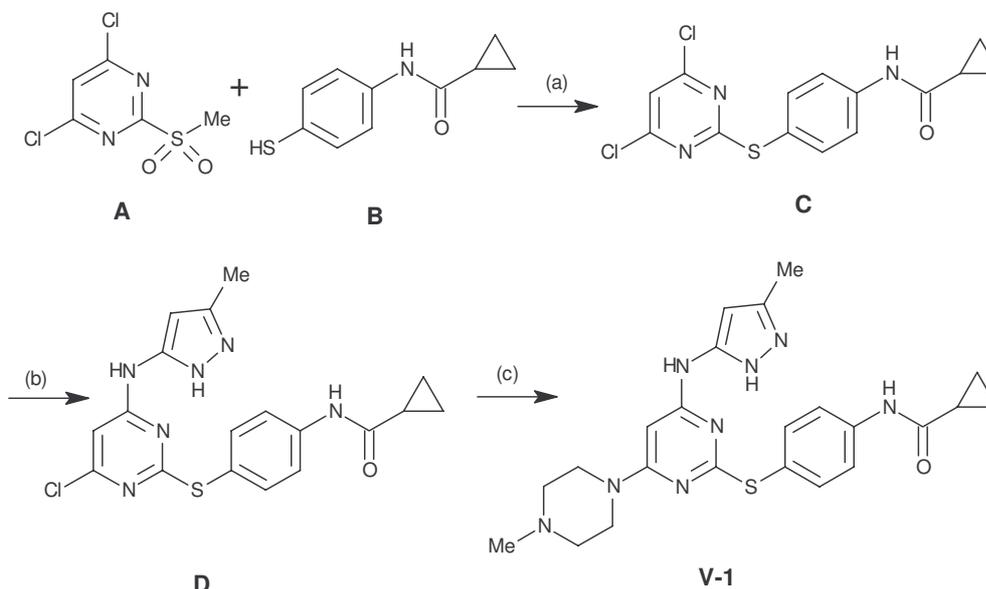
De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer en un paciente, que comprende la etapa de perturbar la mitosis de las células cancerosas inhibiendo Aurora-1, Aurora-2, y/o Aurora-3 con un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo.

En una realización alternativa, los métodos de esta invención que utilizan composiciones que no contienen un agente terapéutico adicional comprenden la etapa adicional de administrar por separado a dicho paciente un agente terapéutico adicional. Cuando estos agentes terapéuticos adicionales se administran por separado se pueden administrar al paciente antes de, secuencialmente con, o tras la administración de las composiciones de esta invención.

Se describen los ejemplos siguientes con el fin de que la invención descrita en este documento se pueda entender más completamente. Se debe entender que estos ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no se deben interpretar como limitantes de esta invención en modo alguno.

### Ejemplos

Esquema General:



25

### Ejemplo 1

**4,6-Dicloropirimidina-2-metilsulfona (A):** Preparada por métodos sustancialmente similares a los descritos en Koppell et al, *JOC*, **26**, 1961, 792, de la siguiente manera. A una disolución agitada de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (50 g, 0,26 mol) en diclorometano (1 L) a 0°C se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (143,6 g, 0,64 mol) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (1,5 L) y después se trató secuencialmente con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> / NaHCO<sub>3</sub> al 50% (2 x 200 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 300 ml), y salmuera (200 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se separó en vacío para proporcionar un sólido blanquecino que se redisolvió en EtOAc (1 L) y se trató secuencialmente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 300 ml), y salmuera (100 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se separó en vacío para proporcionar el compuesto (**A**) del título como un sólido blanco (55,6 g, 96% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> δ 3,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,75 (1H, s, ArH).

35

**Ejemplo 2**

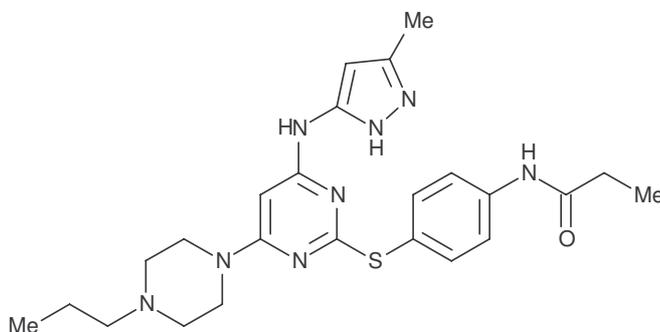
**Acido ciclopropanocarboxílico [4-(4,6-dicloro-pirimidin-2-ilsulfanil)-fenil]amida (C):** Se desgasificó por evacuación una suspensión de compuesto **A** (10 g, 44,04 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (4-mecapto-fenil)-amida (**B**, 8,51 g, 44,04 mmol) en t-butanol (300 ml), después flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, después el disolvente se separó en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se lavó con una disolución acuosa de carbonato potásico y cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a un volumen pequeño y se dejó cristalizar. El producto **C** se recogió como cristales incoloros, (11,15 g, 74%). <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sup>6</sup>, δ 0,82-0,89 (4H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,70-7,76 (3H, m), 10,49 (1H, s); M+H, 340.

**Ejemplo 3**

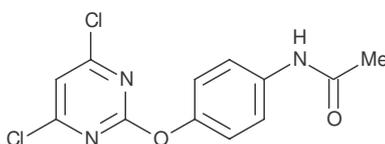
**Acido ciclopropanocarboxílico {4-[4-cloro-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil} amida (D):** Una mezcla de compuesto **C** (1,0 g, 2,94 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (314 mg, 3,23 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,614 ml, 3,53 mmol) y yoduro sódico (530 mg, 3,53 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 85°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con agua (x 4), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a 5 ml para proporcionar por cristalización y recogida de cristales incoloros el compuesto **D** del título (920 mg, 78%). <sup>1</sup>H-NMR DMSO-d<sup>6</sup> δ 0,80-0,87 (4H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,92 (1H, s), 5,24 (1H, br s), 6,47 (1H, br s), 7,55 (2H, d), 7,70-7,80 (2H, m), 10,24 (1H, s), 10,47 (1H, s), 11,92 (1H, s).

**Ejemplo 4**

**Acido ciclopropanocarboxílico {4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(5-metil)-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-amida (V-1):** Se trató compuesto **D** (2,373 g, 5,92 mmol) con N-metilpiperazina (10 ml) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. El exceso de N-metilpiperazina se separó en vacío, después el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo se recristalizó en metanol para dar cristales incoloros de producto **V-1** deseado (1,82 g, 66%), <sup>1</sup>H-NMR DMSO-d<sup>6</sup>, δ 0,81 (4H, d), 1,79 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (4H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 6,02 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,69 (1H, s).

**Ejemplo 5****V-5**

**N-{4-[4-(5-Metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-6-(4-propil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-propionamida (V-5):** Acido etanocarboxílico {4-[4-cloro-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil} amida (119 mg, 0,306 mmol, preparadopor métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 1, 2 y 3) en n-BuOH (5 mL) se trató con hidrobromuro de N-propilpiperazina (887 mg, 3,06 mmol) seguido por diisopropiletilamina (1,066 mL, 6,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 20 horas. El disolvente se separó bajo presión reducida, y el residuo se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, d), 3,30 (4H, s), 3,70 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, br s), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 11,70 (1H, br s).

**Ejemplo 6**

**N-[4-(4,6-Dicloro-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-acetamida:** Una disolución de 4-acetamidofenol (666 mg, 4,40 mmol) en THF anhidro (40 ml), agitando a temperatura ambiente, se trató con una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (176 mg, 4,40 mmol). La mezcla de reacción se dejó después agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 4,6-dicloro-2-metanosulfonyl-pirimidina (1,0 g, 4,40 mmol). La reacción se dejó después agitar durante 3 horas más, antes de diluir la reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico, después se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95), produjo el compuesto del título 1,25 g (95%) como un sólido. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,06 (3H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 10,05 (1H, s), LC.MS: ES+ = 298,16, ES- = 296,18).

### 10 Ejemplo 7

**Acido ciclopropanocarboxílico {4-[4-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-amida (V-19):** Se suspendió compuesto (V-1) (1 g, 2,1 mmol) en diclorometano (20 mL), se enfrió a 0°C y se trató con una disolución en diclorometano de mCPBA en 10 alícuotas en intervalos de 10 minutos (consistiendo cada alícuota en 100 mg, 0,44 mmol en 1 ml de DCM). Cada vez que se añadió una alícuota la disolución se ponía marrón y gradualmente volvía a un color amarillo a medida que se consumía el mCPBA. Una vez que todo el material de partida se había consumido, el disolvente se separó en vacío y el aceite naranja resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (69 mg, 7%); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,85-0,91 (4H, m), 1,90 (1H, m), 2,10 (3H, s), 3,10-3,17 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,50-3,66 (4H, m), 3,98 (2H, d), 5,50 (1H, s), 6,11 (1H, br s), 7,56 (2H, d), 7,80 (2H, d), 9,42 (1H, s), 10,50 (1H, s), 11,82 (1H, br s).

### 20 Ejemplo 8

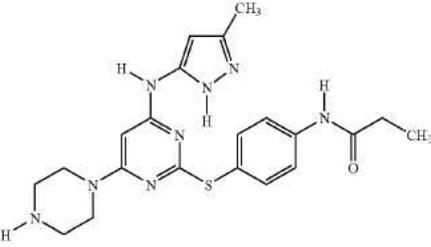
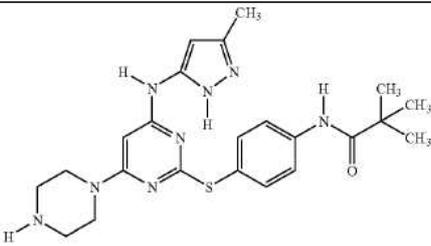
**Acido ciclopropanocarboxílico {4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-amida metanosulfonato (V-1 ii):** Se suspendió compuesto V-1 (515 mg, 1,11 mmol) en etanol (80 mL) y se calentó a reflujo. A la disolución clara se añadió ácido metanosulfónico (106 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 minutos más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta que un precipitado comenzó a formarse. Después la mezcla se dejó enfriar a 0°C y el precipitado resultante se recogió por filtración antes de secarse en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (290 mg, 47%); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,81-0,82 (4H, d), 1,82 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,83 (3H, d), 3,03-3,12 (4H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,79 (br s, OH), 4,14-4,18 (2H, m), 5,50 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,61 (1H, s), 10,41 (1H, br s), 10,80 (1H, s).

### 30 Ejemplo 9

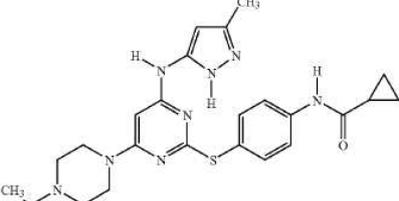
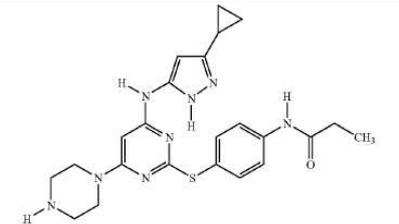
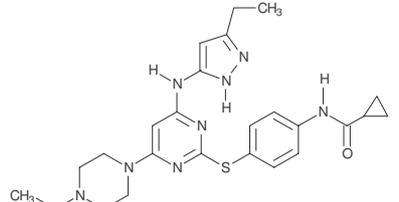
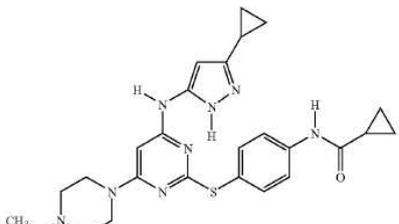
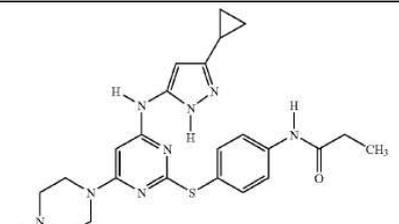
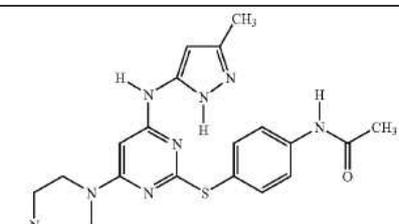
Los compuestos siguientes incluidos a continuación en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la presente invención y por métodos sustancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 1-8 anteriores. Los datos de caracterización para estos compuestos se compendian a continuación en la Tabla 4 e incluyen datos de <sup>1</sup>H-NMR, punto de fusión (m.p.) y de espectros de masas (MS).

35 A menos que se indique de otro modo, cada espectro de <sup>1</sup>H-NMR comentado, incluido en la Tabla 4, se obtuvo a 400 MHz en dimetilsulfóxido deuterado (dmsó-d<sub>6</sub>).

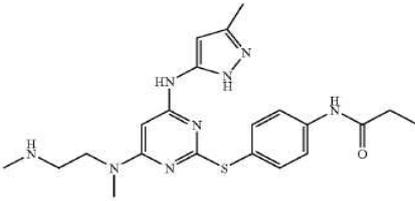
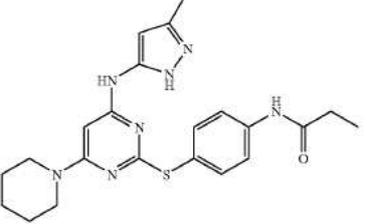
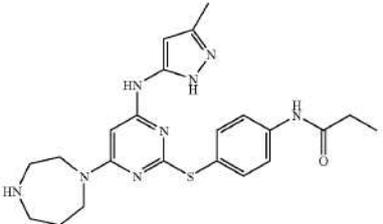
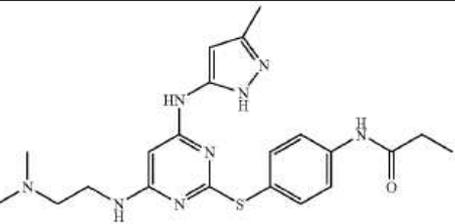
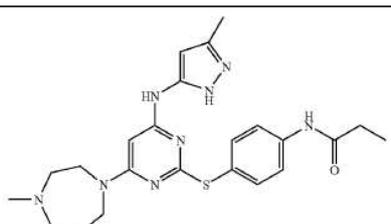
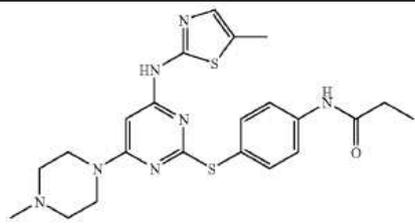
Tabla 4. Datos de Caracterización para Compuestos Representativos

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
V-2		-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,72 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 5,98 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 439,4 ES-437,4
V-3		178-181°C	1,24 (9H, s), 1,98 (3H, s), 2,68-2,70 (4H, m), 3,31 (4H, señal enmascarada), 5,35 (1H, s), 5,96 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,79 (2H, d), 9,20 (1H, s), 9,33 (1H, s), 11,66 (1H, s)	ES+ 467,35 ES-465,38

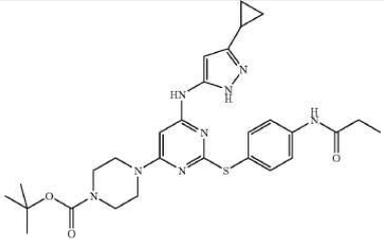
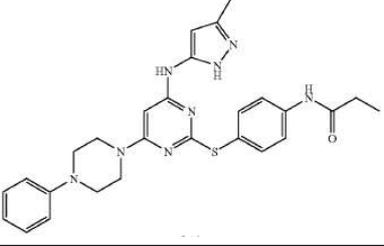
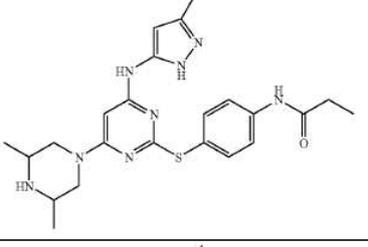
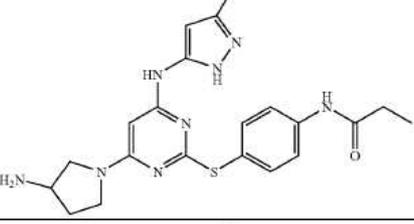
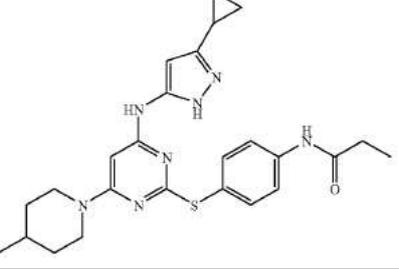
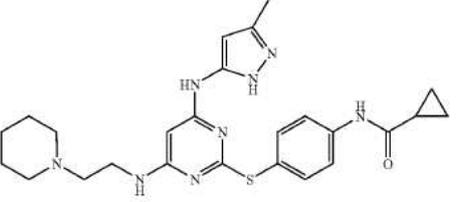
No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
V-4		-	0,97 (6H, d), 1,10 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,45 (4H, br s), 2,65 (1H, br s), 3,35 (4H, br s), 5,40 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 481,4
V-6		-	1,01 (3H, t), 1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,31-2,37 (8H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 6,01 (1H, brs), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 467,3 ES-465,4
V-7		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,68 (4H, m), 3,1-3,5 (5H, m), 5,43 (1H, s), 5,99 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,21 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 451,3 ES- 449,4
V-8		-	0,08 (2H, m), 0,46 (2H, m), 0,84 (1H, m), 1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,19 (2H, d), 2,34 (2H, q), 2,44 (4H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,41 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,08 (1H, s), 11,66 (1H, s)	ES+ 493,4 ES- 491,4
V-9		-	0,33 (2H, m), 0,42 (2H, m), 1,09 (3H, t), 1,62 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,53 (4H, m), 3,32 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 479,4 ES- 477,4
V-10		161-163	1,01 (9H,s), 1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,5 (señal enmascarada), 3,36 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 5,98 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,21 (1H, s), 10,08 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 495,4 ES- 493,4

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
V-11		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,01 (3H, t), 1,81 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,32-2,37 (6H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,43 (1H, s), 6,01 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 479,3 ES- 477,4
V-12		-	0,48-0,59 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,61-1,75 (1H, m), 2,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,61-2,71 (4H, m), 3,20-3,30 (4H, m), 5,47 (1H, s), 6,10 (1H, br s), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,20 (1H, br s), 10,13 (1H, s), 11,74 (1H, br s)	ES+ 465,34 ES- 463,37
V-13		-	0,81-0,82 (4H, m), 1,01 (3H, t), 1,05 (3H, t), 1,81 (1H, m), 2,26-2,38 (8H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,44 (1H, s), 6,03 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,25 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,74 (1H, s)	ES+ 493,4 ES- 491,4
V-14		-	0,54 (2H, m), 0,79-0,82 (6H, m), 1,01 (3H, t), 1,69 (1H, m), 1,82 (1H, m), 2,32-2,36 (6H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,45 (1H, s), 6,07 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 505,4 ES- 503,4
V-15		-	0,49-0,59 (2H, m), 0,76-0,85 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,23-2,38 (6H, m), 3,30-3,43 (4H, m), 5,50 (1H, s), 6,15 (1H, br s), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,23 (1H, br s), 10,04 (1H, s), 11,71 (1H, br s)	ES+ 479,34 ES- 477,37
V-16		-	2,02 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (4H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,44 (1H, s), 6,03 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,67 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,14 (1H, s), 11,71 (1H, s)	ES+ 439,3 ES- 437,4

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
V-17			1,23 (9H, s), 1,97 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,30-2,33 (4H, m), 3,31(4H, señal enmascarada), 5,37 (1H, s), 5,96 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,79 (2H, d), 9,24 (1H, s), 9,38 (1H, s), 11,67 (1H br s)	ES+ 481,4 ES- 479,4
V-18			0,76-0,91 (4H, m), 1,00-1,18 (3H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,22-2,43 (6H, m), 3,3-3,4 (4H, confuso), 5,46 (1H, s), 6,08 (1H, br s), 7,49 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,30 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,72 (1H, s)	ES+ 479,3 ES- 477,3
I-1		238-239	1,10 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,45 (2H, q), 3,65 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,80 (2H, d), 9,25 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	MS 440,3 (M+H)+
I-2		-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,59 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,3 (señal enmascarada), 5,39 (1H, s), 5,77 (1H, br s), 6,85 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,07 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,63 (1H, br s)	ES+ 413,3 ES- 411,4
I-3		-	1,09 (3H, t), 1,35-1,37 (2H, m), 1,44-1,46 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,26 (6H, m), 2,33 (2H, q), 3,13 (2H, m), 5,45 (1H, s), 5,84 (1H, br s), 6,75 (1H, br s), 7,46 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,05 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,65 (1H, br s)	ES+ 538,3 ES- 536,4
I-4		-	2,01 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,34-2,44 (12H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,55 (4H, m), 5,43 (1H, s), 6,02 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,67 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,14 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 538,3 ES- 536,4

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-5		-	1,06 (3H, t), 1,98 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,31 (2H, q), 2,50 (señal enmascarada), 2,84 (3H, s), 3,38 (2H, m), 5,42 (1H, s), 5,77 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,00 (1H, s), 10,18 (1H, s), 11,68 (1H, br s)	ES+ 441,3 ES- 439,4
I-6		-	1,10 (3H, t), 1,45 (4H, s), 1,60 (2H, s), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 3,35 (4H, s), 5,40 (1H, s), 6,05 (1H br s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,80 (1H, br s)	ES+ 438,3
I-7		-	1,10 (3H, t), 1,70 (2H, s), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,70 (2H, s), 2,75 (2H, s), 3,45 (2H, s), 5,50 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 453,3
I-8		-	1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,15 (6H, s), 2,3-2,4 (4H, m), 3,15 (2H, s), 5,40 (1H, s), 5,85 (1H, br s), 6,75 (1H, br s), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,05 (1H, br s), 10,10 (1H, s), 11,65 (1H, br s)	ES+ 441,3
I-9		-	1,09 (3H, t), 1,78 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,33 (2H, q), 2,41 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,50 (2H, m), 5,48 (1H, s), 5,97 (1H, br s), 7,46 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,14 (1H, s), 10,06 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 467,4 ES- 465,4
I-10		-	1,09 (3H, t), 1,94 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,30-2,38 (6H, m), 3,42 (4H, m), 6,94 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,95 (1H, s), 9,27 (1H, s), 10,07 (1H, s),	ES+ 470,2 ES- 468,3

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-11		-	1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, d), 3,30 (4H, s), 3,70 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, br s), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 456,2
I-12		-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H,s), 2,25-241 (8H, m), 3,35 (señal enmascarada parcialmente), 3,51 (2H, m), 4,45 (1H, m), 5,42 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,08 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 483,4 ES- 481,4
I-13		-	1,10 (3H, t), 1,23 (2H, q), 1,37 (9H, s), 1,70 (2H, d), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,83 (2H, t), 3,47 (1H, m), 3,95 (2H, d), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, br s), 6,85 (1H, d), 7,50 (2H,d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 553,4
I-14		-	0,46-0,58 (2H, m), 0,78-0,89 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 2,21-2,43 (6H, m), 3,23-3,40 (4H, m), 3,50 (2H, s), 5,48 (1H, s), 6,10 (1H, br s), 7,19-7,36 (5H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,21 (1H, s), 10,03 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 555,34 ES- 553,40
I-15		-	1,07 (3H, t), 1,12-1,22 (2H, m), 1,70 (2H, d), 2,02 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,80-2,90 (3H, m), 3,95 (2H, d), 5,45 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,15 (1H, s), 11,75 (1H, br s)	ES+ 453,3
I-16		-	1,00 (3H, d), 1,08 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,55-2,90 (3H, m), 3,65-4,25 (5H, m), 5,45 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,25 (1H, br s), 10,20 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 453,3

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-17		-	0,47-0,55 (2H, m), 0,72-0,81 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,41 (9H, s), 1,62-1,73 (1H, m), 2,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,30-3,41 (8H, m), 5,48 (1H, s), 6,10 (1H, br s), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,29 (1H, br s), 10,05 (1H, s), 11,74 (1H, br s)	ES+ 565,33 ES- 563,36
I-18		-	1,10 (3H, t), 2,01 (3H, s), 2,35 (2H, q), 3,16-3,18 (4H, m), 3,52-3,54 (4H, m), 5,43(1H, s), 6,08 (1H, br s), 6,891 (1H, t), 6,97 (2H, d), 7,23 (2H, t), 7,49 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,28 (1H, s), 10,09 (1H, s), 11,72 (1H, s)	ES+ 515,3 ES- 513,4
I-19		151-152	0,95 (6H, s), 1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,20 (2H, t), 2,35 (2H, q), 2,60 (2H, br s), 3,80 (2H, br s), 5,50 (1H, s), 6,05 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 467,3
I-20		159-160	1,10 (3H, t), 1,75 (1H, br s), 2,00 (3H, s), 2,30-2,40 (3H, m), 2,65 (1H, m), 3,25-3,45 (3H, m), 3,60 (1H, br s), 5,45 (1H, s), 5,80 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, br s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 439,3
I-21		-	0,50-0,58 (2H, m), 0,78-0,85 (2H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,1 Hz), 0,95-1,05 (2H, m), 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,51-1,64 (3H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 2,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,66-2,78 (2H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 5,48 (1H, s), 6,16 (1H, br s), 7,48 (2H, q, J = 8,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,18 (1H, br s), 10,04 (1H, s), 11,74 (1H, br s)	ES+ 478,37 ES- 476,39
I-22		-	0,80-0,81 (4H, m), 1,23-1,38 (6H, m), 1,82 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,34 (6H, m), 3,17 (2H, m), 5,47 (1H, s), 5,86 (1H, br s), 6,80 (1H, br s), 7,46 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,07 (1H, s), 10,41 (1H, s), 11,65 (1H, br s)	ES+ 493,4 ES- 491,4

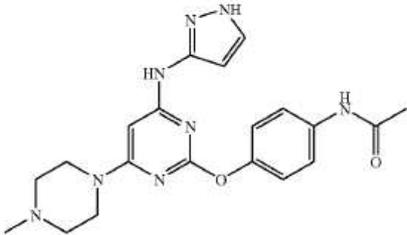
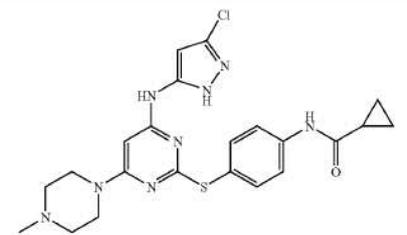
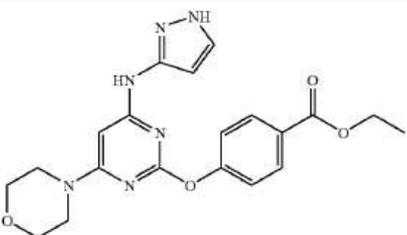
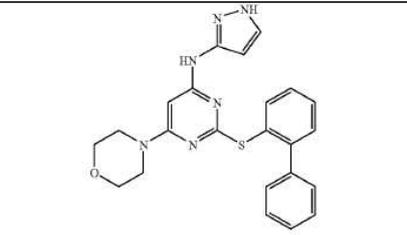
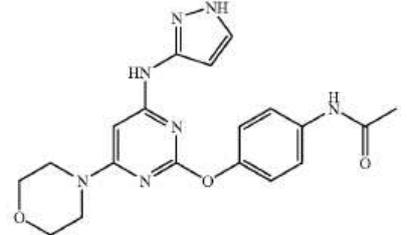
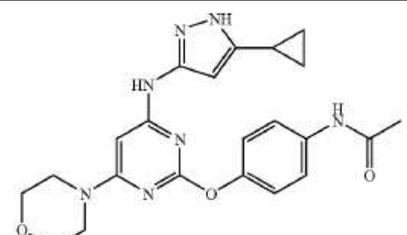
No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-23		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,81 (1H,m), 2,04 (3H, s), 2,28 (6H, m), 3,15 (2H, m), 3,53 (4H, m), 5,48 (1H, s), 5,89 (1H, br s), 6,81 (1H, br s), 7,46 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,06 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,66 (1H, br s)	ES+ 495,4 ES- 493,4
I-24		-	1,10 (3H, t), 1,47 (2H, q), 1,90 (2H, d), 2,03 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,85 (2H, br s), 3,23 (2H, d), 5,45 (1H, s), 5,90 (1H, br s), 7,05 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 8,30 (1H, br s), 8,55 (1H, br s), 9,10 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 453,3
I-25		-	0,83 (4H, m), 1,82 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,89 (4H, m), 3,33 (4H, m) (enmascarado), 5,81 (1H, s), 6,24 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES- 449,4 ES+ 451,3
I-26		-	0,81-0,83 (4H, m), 1,81 (1H, m), 3,29-3,31 (4H, m), 3,59-3,61 (4H, m), 5,82 (1H, s), 6,22 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,64 (2H, d), 9,38 (1H, s), 10,37 (1H, s), 12,10 (1H, s)	ES+ 438,3 ES- 436,4
I-27		-	0,81-0,83 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,37-2,41 (6H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,50 (2H, m), 4,44 (1H, s), 5,81 (1H, s), 6,23 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, s), 10,38 (1H, s), 12,10 (1H, s)	ES+ 481,3 ES- 479,4
I-28		-	0,81-0,83 (4H, m), 0,96 (6H, d), 1,81 (1H, m), 2,41-2,43 (4H, m), 2,65 (1H, m), 3,3 (señal enmascarada), 5,82 (1H, s), 6,24 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,31 (1H, s), 10,37 (1H, s), 12,10 (1H, s)	ES+ 479,3 ES- 477,4

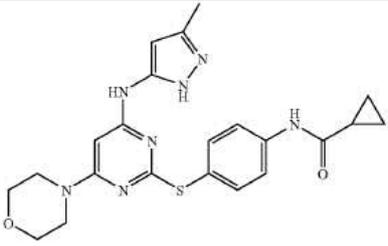
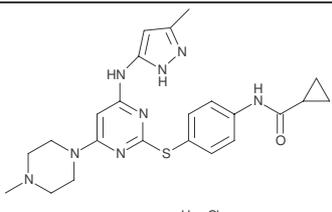
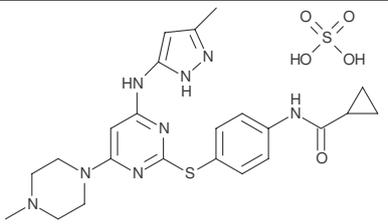
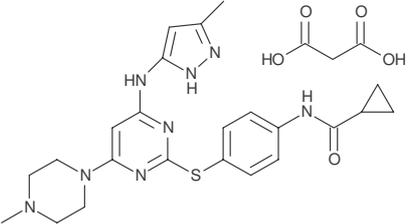
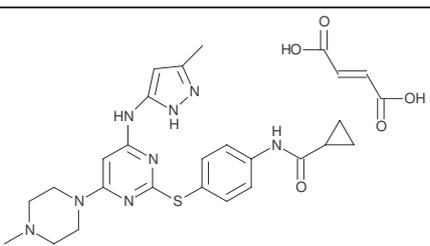
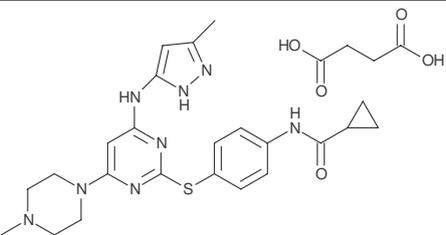
No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-29		220-222	--	M+H 479
I-30		-	0,77-0,88 (4H, m), 1,28-1,55 (6H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 2,12-2,43 (6H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 5,81 (1H, br s), 6,04 (1H, br s), 6,84 (1H, br s), 7,39 (1H, br s), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,12 (1H, br s), 10,33 (1H, s), 12,06 (1H br s)	ES+ 479,35 ES- 477,41
I-31		-	0,78-0,89 (4H, m), 1,59-1,86 (3H, m), 2,18-2,26 (3H, m), 2,38-2,52 (2H, m), 2,70-2,83 (2H, m), 3,28-3,55 (4H, m), 5,88 (1H, s), 6,15 (1H, br s), 7,39 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,25 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,11 (1H, br s)	ES+ 465,34 ES- 463,41
I-32		-	0,72-0,90 (4H, m), 1,31-1,54 (3H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,57-2,75 (3H, m), 3,12-3,50 (2H, m), 5,80 (1H, s), 6,22 (1H, br s), 7,38 (1H, br s), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,29 (1H, s), 10,36 (1H, s), 12,08 (1H, br s)	ES+ 437,3 ES- 435,37
I-33		-	1,15 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,19 (3H, s), 2,25-2,40 (6H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 5,80 (1H, s), 6,25 (1H, br s), 7,38 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,32 (1H, s), 10,06 (1H, s), 12,12 (1H, br s).	ES+ 439,34 ES- 437,39
I-34		-	1,10 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,25-3,40 (4H, m), 3,55-3,69 (4H, m), 5,80 (1H, s), 6,21 (1H, br s), 7,32 (1H, br s), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,38 (1H, s), 10,04 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES+ 426,29 ES- 424,38
I-35		Se contrae 140°C Funde 280- 282°C	0,81-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,08 (6H, s), 2,33 (2H, br s), 3,10-3,12 (2H, m), 5,81 (1H, s), 6,03 (1H, br s), 6,79 (1H, br s), 7,38 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,64 (2H, d), 9,12 (1H, br s), 10,34 (1H, s), 12,05 (1H, br s)	ES+ 439,40 ES- 437,24

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-36		Se contrae 130°C Funde 209- 212°C	0,81-0,82 (4H, m), 1,80 (1H, m), 2,24 (6H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,51-3,53 (4H, m), 5,84 (1H, br s), 6,05 (1H, br s), 6,87 (1H, br s), 7,41 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,66 (2H, d), 9,13 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,07 (1H, br s)	ES+ 481,34 ES- 479,39
I-37		131-132	0,80-0,85 (4H, m), 1,82 (1H, quin), 2,40-2,45 (4H, m), 2,58 (2H, t), 2,70 (2H, t), 3,33-3,38 (4H, m), 5,85 (1H, s), 6,30 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,35 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES+ 490,3
I-38		Se contrae 220°C p.f. mayor que 340°C	0,80-0,82 (4H, m), 1,63 (4H m), 1,63 (1H, m), 2,33 (6H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 5,82 (1H, s), 5,99 (1H, br s), 6,87 (1H, br s), 7,38 (1H, s), 7,46 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,17 (1H, br s), 10,37 (1H, s), 12,07 (1H, br s)	ES+ 465,39 ES- 463,31
I-39		-	0,80-0,83 (4H, m), 1,15-2,02 (5H, m), 2,22-2,47 (1H, 2m), 2,63-2,79 (1H, 2m), 2,91-3,62 (6H, m), 4,03-4,53 (1H, 2m), 5,80 (1H, s), 6,15 y 6,24 (1H, br s), 7,35 (1H, s), 7,46-4,49 (2H, d), 7,65-7,69 (2H, 2d), 9,32 y 9,37 (1H, 2s), 10,48 y 10,49 (1H, 2s), 12,09 (1H, br s)	ES+ 477,3 ES- 475,4
I-40		-	0,80-0,83 (4H, m), 1,15-2,02 (5H, m), 2,22-2,47 (1H, 2m), 2,63-2,79 (1H, 2m), 2,91-3,62 (6H, m), 4,03-4,53 (1H, 2m), 5,80 (1H, s), 6,15 y 6,24 (1H, 2br s), 7,35 (1H, s), 7,46-7,49 (2H, d), 7,65-7,69 (2H, 2d), 9,32 y 9,37 (1H, 2s), 10,48 y 10,49 (1H, 2s), 12,09 (1H, br s)	ES+ 477,3 ES- 475,4
I-41		-	0,70-0,89 (4H, m), 1,80-1,89 (1H, m), 2,65-2,73 (1H, m), 2,90-2,99 (1H, m), 4,49 (2H, s), 5,86 (1H, br s), 6,30 (1H, br s), 6,95-7,20 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,36 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,15 (1H, br s)	ES+ 484,36 ES- 482,37
I-42		168-169	0,80-0,88 (4H, m), 1,82 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,13 (4H, br s), 3,48 (4H, br s), 5,82 (1H, s), 6,27 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,41 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,15 (1H, br s)	ES+ 515,3

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-43		-	0,86 (7H, m), 1,43 (2H, m), 1,80 (1H, m), 2,23 (2H, t), 2,33 (4H, m), 3,31 (4H, m) (enmascarado), 5,81 (1H, s), 6,23 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,31 (1H, s), 10,35 (1H, s), 12,15 (1H, br s)	ES- 463,4 ES+ 465,3
I-44		-	0,83 (4H, m), 1,82 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,89 (4H, m), 3,33 (4H, m) (enmascarado), 5,81 (1H, s), 6,24 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES- 477,5 ES+ 479,4
I-45		154-155	0,80-0,84 (4H, m), 1,80 (1H, quin), 2,40-2,43 (4H, m), 2,72 (2H, t), 3,03 (3H, s), 3,28-3,35 (6H, m), 5,80 (1H, s), 6,25 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,36 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES+ 543,3
I-46		160-161	0,80-0,85 (4H, m), 1,06 (3H, d), 1,80 (1H, quin), 2,67 (1H, br s), 3,65 (1H, m), 4,05 (1H, br s), 5,85 (1H, s), 6,25 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,30 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES+ 451,3
I-47		158-159	0,80-0,85 (4H, m), 1,82 (1H, quin), 2,35-2,45 (4H, m), 3,17 (2H, br s), 3,22-3,26 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,50-3,58 (6H, m), 5,85 (1H, s), 6,25 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,35 (1H, br s), 10,40 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES+ 564,3
I-48		-	0,70-0,82 (4H, m), 1,79 (1H, m), 2,36 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,48 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,19 (1H, br s), 7,24-7,35 (6H, m), 7,47 (2H, d), 7,63 (2H, d), 9,33 (1H, s), 10,34 (1H, s), 12,09 (1H, s)	ES+ 527,4 ES- 525,4

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-49		-	0,80-0,81 (4H, m), 1,80 (1H, m), 2,00(3H, s), 2,36-2,38 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,49 (2H, s), 5,42 (1H, s), 5,99 (1H, br s), 7,25-7,35 (5H, m), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,69 (1H, s).	ES+ 541,4 ES- 539,4
I-50		-	0,80 (4H, m), 0,93 (6H, d), 1,82 (1H, m), 2,20 (2H, t), 2,58 (2H, m), 3,79 (2H, m), 5,87 (1H, s), 6,23 (1H, br s), 7,40 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,74 (2H, d), 9,27 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,11 (1H, br s)	ES- 463,5 ES+ 465,4
I-51		-	1,10 (1H, t, J = 7,5 Hz), 2,36 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,32 (3H, s), 5,80 (1H, br s), 6,05 (1H, br s), 7,12-7,45 (6H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,48 (1H, br s), 10,11 (1H, s), 12,05 (1H, br s)	ES+ 446,31 ES- 444,34
I-52		-	0,75-0,89 (4H, m), 0,89-1,03 (6H, m), 1,74-1,88 (1H, m), 3,153,29 (4H, m), 5,89 (1H, br s), 6,18 (1H, br s), 7,42 (1H, br s), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,19 (1H, br s), 10,34 (1H, s), 12,10 (1H, br s)	ES+ 424,34 ES- 422,35
I-53		167-169	0,81-0,83 (4H, m), 1,00 (9H, s), 1,81 (1H, m), 2,47 (4H, m), 3,14 (4H, m), 5,82 (1H, s), 6,20 (1H, br s), 7,36 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, s), 10,37 (1H, s), 12,09 (1H, s)	ES+ 493,4 ES- 491,4
I-54		-	2,21 (3H, s), 2,27-2,40 (4H, m), 3,31-3,50 (4H, m), 5,90 (1H, s), 6,31 (1H, br s), 7,10-7,25 (3H, m), 7,35-7,50 (3H, m), 9,38 (1H, s), 12,14 (1H, br s)	ES+ 352,28 ES- 350,32

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-55		-	2,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,26-2,39 (4H, m), 3,36-3,46 (4H, m), 5,95 (1H, br s), 6,37 (1H, br s), 7,06 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,45 (1H, br s), 7,56 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,30 (1H, br s), 9,95 (1H, s), 12,12 (1H, s)	ES+ 409,31 ES- 407,37
I-56		Se oscurece 250 277-9		ES+ 485,3
I-57		-	1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,33-3,42 (4H, m), 3,59-3,68 (4H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,94 (1H, s), 6,40 (1H, br s), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, br s), 7,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,50 (1H, s), 12,20 (1H, br s).	ES+ 411,30 ES- 409,37
I-58		-	3,30-3,39 (4H, m), 3,60-3,65 (4H, m), 5,89 (1H, s), 6,25 (1H, br s), 7,15-7,50 (9H, m), 9,40 (1H, br s), 12,12 (1H, s).	ES+ 415,32 ES- 413,37
I-59		-	2,05 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,59-3,70 (4H, m), 5,94 (1H, s), 6,35 (1H, br s), 7,07 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (1H, br s), 7,58 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,40 (1H, s), 9,98 (1H, s), 12,13 (1H, br s).	ES+ 396,32 ES- 394,38
I-60		-	0,38-0,48 (2H, m), 0,79-0,89 (2H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 2,04 (3H, s), 3,34-3,40 (4H, m), 3,61-3,69 (4H, m), 5,46 (1H, s), 6,10 (1H, br s), 7,05 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,34 (1H, s), 9,99 (1H, s), 11,85 (1H, br s).	ES+ 436,36 ES- 434,41

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
I-61		238-239	0,85 (4H, s), 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, s), 3,35 (4H, s), 3,60 (4H, s), 5,43 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,30 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	ES+ 452,2
V-1 i	 <p style="text-align: center;">H-Cl</p>	-	0,81 (4H, d), 1,83 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,90-3,17 (4H, m), 4,09-4,33 (4H, m), 5,46 (1H, s), 6,06 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,35 (1H, s), 1,45 (1H, s), 10,62 (1H, s), 11,72 (1H, s)	-
V-1 iii		-	0,81-0,83 (4H, d), 1,81 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,82-2,83 (3H, m), 3,08-3,11 (4H, m), 3,42-3,47 (4H, m), 4,14-4,17 (br m, OH), 5,49 (1H, s), 6,04 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,53 (1H, s), 9,64(1H, s), 10,39 (1H, s)	-
V-1 iv		-	0,82 (4H, d), 1,80 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,69 (br s, OH), 3,01 (2H, s), 3,38-3,47 (8H, m), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,25 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-1 v		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,34-2,36 (4H, m), 3,36-3,38 (señal enmascarada 4H + OH), 5,45 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,61 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,18 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-1 vi		-	0,80-0,82 (4H, d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3, s), 2,21 (3H, s), 2,33-2,36 (4H, m), 2,41 (4H, s), 3,30-3,45 (señal enmascarada, 4H, m), 4,19 (1H, br s), 5,45 (1H, s), 6,03 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,18 (1H, s), 10,35 (1H, s), 11,70 (1H, br s)	-

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
V-1 vii		-	0,81-0,83 (4H, d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,11-3,45 (señal enmascarada, 8H, m), 5,45 (1H, s), 6,07 (3H, s), 7,48 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,36 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,75 (1H, br s)	-
V-1 viii		-	0,81-0,82 (4H, d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,43 (4H, m), 3,38-3,47 (señal enmascarada, 4H, m), 4,20 (2H, s), 5,45 (1H, s), 6,04 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,36 (1H, s),	-
V-1 ix		-	0,81-0,83 (4H, d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,03-3,13 (4H, m), 3,36-3,75 (señal enmascarada, 6H, m), 4,12-4,15 (2H, m), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,37 (1H, s), 9,61 (1H, br s), 10,38 (1H, s)	-
V-1 x		-	0,81-0,82 (4H, d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,54-2,68 (8H, m), 3,40-3,45 (señal enmascarada, 4H, m), 4,32 (1H, br s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,24 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
v-1 xi		-	0,80-0,82 (4H, d), 1,80 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,50 (señal enmascarada, 4H), 3,36-3,47 (4H, m), 4,88 (br m, OH), 5,45 (1H, s), 6,04 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-20 i	<p>Sal de HCl</p>	-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,38 (2H, q), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,40 (2H, d), 4,10 (2H, d), 5,41 (1H, s), 6,06 (1H, br s), 7,48 (2H, d), 7,73 (2H, d), 9,42 (1H, s), 10,15 (1H, s), 10,64 (1H, br s), 11,77 (1H, br s)	ES- 451,4 ES+ 453,4 (M+H) <sup>+</sup>

No.	Estructura	p.f.	<sup>1</sup> H-NMR	Espectro de Masas
V-20 ii	 <p>Sal de H<sub>3</sub>C-SO<sub>3</sub>H</p>		1,09 (3H, t), 2,0 (3H, s), 2,35 (5H, m), 2,81 (3H, s), 3,09 (4H, m), 3,44 (2H, d), 4,12 (2H, d), 5,41 (1H s), 6,02 (1H, br s), 7,48 (2H, d), 7,73 (2H, d), 9,44 (1H, s), 9,70 (1H, br s), 10,10 (1H, s), 11,80 (1H, br s)	ES- 451,4 ES+ 453,4 (M+H) <sup>+</sup>

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

La actividad de los compuestos de esta invención como inhibidores de quinasas se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasas o actividad de ATPasas de enzimas Aurora y/o FLT-3 activadas. Ensayos alternativos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para enlazarse a Aurora y/o FLT-3 y se puede medir marcando radiactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/Aurora y/o inhibidor/FLT-3 y determinando la cantidad de marcador radiactivo enlazado, o realizando un experimento de competición donde se incuban nuevos compuestos con Aurora y/o FLT-3 enlazados a radioligandos conocidos. Se puede usar cualquier tipo de isoforma de Aurora, dependiendo de qué tipo o isoforma de Aurora se ha de inhibir. Los detalles de las condiciones usadas para ensayos enzimáticos se describen en los ejemplos mencionados a continuación.

### Ejemplo 10

#### Determinación de K<sub>i</sub> para la Inhibición de Aurora

Se exploraron compuestos de la siguiente manera, para su capacidad de inhibir Aurora usando un ensayo enzimático acoplado estándar (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). A una disolución tampón madre para el ensayo que contenía HEPES 7,5 0,1 M, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 mM, 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 40mM, y péptido (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) 800 μM, se añadió una disolución en DMSO de un compuesto de la presente invención a una concentración final de 30 μM. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 minutos. La reacción se inició por la adición de 10 μL de disolución madre de Aurora para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Los porcentajes de reacción se obtuvieron monitorizando la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de K<sub>i</sub> se determinaron a partir de los datos porcentuales como una función de la concentración de inhibidor.

Se descubrió que los compuestos de fórmula V de la presente invención son inhibidores de Aurora-1, Aurora-2, y Aurora-3.

### Ejemplo 11

#### Determinación de K<sub>i</sub> para la Inhibición de FLT-3

Se exploraron compuestos para su capacidad de inhibir la actividad de FLT-3 usando un ensayo radiométrico de unión en filtro. Este ensayo monitoriza la incorporación de <sup>33</sup>P a un sustrato de poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se realizaron en una disolución que contenía HEPES (pH 7,5) 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 90 μM y 0,5 mg/ml de pE4Y (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de un compuesto de la presente invención es generalmente de entre 0,01 y 5 μM. Típicamente, se realizó una valoración de 12 puntos preparando diluciones de compuesto de prueba en disolución madre de DMSO 10 mM. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Se prepararon dos disoluciones de ensayo. La disolución 1 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 180 μM (que contenía 0,3 μCi de [γ-<sup>33</sup>P]ATP para cada reacción). La disolución 2 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y FLT-3 3 nM. El ensayo se realizó sobre una placa de 96 pocillos mezclando 50 μl de Disolución 1 y 2,5 ml de los compuestos de la presente invención. La reacción se inició con Disolución 2. Tras incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50 μl de TCA al 20% que contenía ATP 0,4 mM. Todo el volumen de reacción se transfirió a una placa filtrante y se lavó con TCA al 5% por un Harvester 9600 de TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de <sup>33</sup>P incorporado al pE4y se analizó por medio de un contador de centelleo Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Meridem, CT). Los datos se ajustaron usando un programa informático Prism para obtener una IC<sub>50</sub> o K<sub>i</sub>.

Se descubrió que los compuestos de fórmula V de la presente invención son inhibidores de FLT-3.

**Ejemplo 12**Determinación de IC50 para la Inhibición de Aurora en un Ensayo Celular Colo205

Se ensayaron también compuestos para la inhibición de la proliferación celular. En este ensayo se preparó un medio completo añadiendo suero de bovino fetal al 10%, disolución de L-glutamina y penicilina/estreptomicina a medio RPMI 1640 (Sigma). Se añadieron células de cáncer de colon (línea celular COLO-205) a una placa de 96 pocillos a una densidad de siembra de  $1,25 \times 10^4$  células/pocillo/150  $\mu$ L. Se preparó una disolución de compuesto en medio completo por dilución seriada, la disolución de compuesto de prueba (50  $\mu$ L) se añadió a cada pocillo.

Cada placa contenía una serie de pocillos en los que solamente se añadió medio completo (200  $\mu$ L) para formar un grupo control con el fin de medir proliferación máxima. Un grupo vehicular control se añadió también a cada placa. Las placas se incubaron a 37°C durante 2 días. Una disolución madre de  $^3\text{H}$ -timidina (1 mCi/mL, Amersham, Pharmacia UK) se diluyó a 20  $\mu$ Ci/mL en medio RPMI, después 25  $\mu$ L de esta disolución se añadieron a cada pocillo. Las placas se incubaron adicionalmente a 37°C durante 3 horas, después se recogieron y analizaron para la absorción de  $^3\text{H}$ -timidina usando un contador de centelleo líquido.

Se descubrió que los compuestos de fórmula **V** de la presente invención son inhibidores de la proliferación de células cancerosas Colo205.

**Ejemplo 13**Medida de Proliferación Celular en un Panel de Tipos de Células Tumorales y Normales: Ensayo de Incorporación de  $^3\text{H}$ -Timidina

Se eligió el ensayo de incorporación de  $^3\text{H}$ -timidina como un método bien caracterizado para determinar la proliferación celular. Se eligieron células de tejidos normales y de una amplia variedad de diferentes tipos de tumores para análisis. Muchas de las células tumorales se seleccionaron porque expresan altos niveles de proteínas Aurora (por ejemplo, MCF-7, PC3, A375, A549) (Ver sección 5.3.5 y Bischoff et al EMBO J. 1998 17, 3052-3065 ) y/o son capaces de formar tumores en ratones o ratas atímicos (por ejemplo HCT116, MCF-7 y MDA-MB-231)-

Se incubaron células de crecimiento logarítmico con compuesto durante 96 horas. Para medir la proliferación celular, 3 horas antes del final del experimento se añadieron a cada pocillo 0,5  $\mu$ Ci de  $^3\text{H}$ -timidina. Las células se recogieron, se lavaron y se contó la radiactividad incorporada en un contador beta de microplacas Wallac. Para determinar la inhibición de la proliferación, se representaron las cpm frente a la concentración de compuesto, y se determinó la IC<sub>50</sub> logarítmicamente.

La tabla 5 incluye a continuación las líneas celulares utilizadas en el ensayo de proliferación celular anteriormente descrito. Para cada línea celular se determinó la inhibición de la proliferación celular y la incorporación de  $^3\text{H}$ -timidina.

Tabla 5. Líneas Celulares

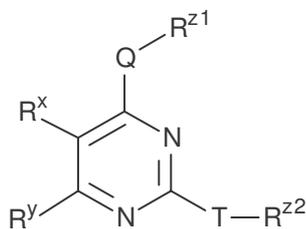
Origen	Línea Celular
Acenocarcinoma colorrectal	HCT-116
Adenocarcinoma colorrectal	LS174T
Leucemia	HL60
Adenocarcinoma de glándulas mamarias	MDA-MB-231
Adenocarcinoma de glándulas mamarias	ZR-75-1
Adenocarcinoma de glándulas mamarias	MCF-7
Adenocarcinoma de próstata	PC3
Pancreático	MIA-Pa-Ca-2
Melanoma	A375
Linfocitos primarios humanos estimulados por PHA	Blastos PHA

Aunque se ha descrito un número de realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos se pueden cambiar para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por

tanto, se comprenderá que el alcance de esta invención se ha de definir por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula I:



## I

donde:

- 5 Q y T cada uno independientemente se selecciona de oxígeno, azufre o N(R);

cada R independientemente se selecciona de hidrógeno o un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, donde:

- 10 dos R enlazados al mismo átomo de nitrógeno se unen opcional y conjuntamente con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno unido a ellos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>x</sup> es U-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, R, o Ar;

cada U independientemente se selecciona de un enlace de valencia o una cadena de alquilideno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde:

- 15 hasta dos unidades metilénicas de U se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -N(R)CON(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)N(R)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -C(R)=NN(R)-, o -C(R)=N-O-;

- 20 cada Ar independientemente se selecciona de un anillo opcionalmente sustituido, seleccionado de un anillo de 3-7 miembros monocíclico, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>y</sup> es -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, o -SR<sup>1</sup>;

- 25 cada R<sup>1</sup> independientemente se selecciona de R o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y donde:

cada R<sup>1</sup> se sustituye opcional e independientemente con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>2</sup>;

- 30 cada R<sup>2</sup> independientemente se selecciona de -R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR(R<sup>3</sup>), OC(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>);

cada R<sup>3</sup> independientemente se selecciona de R o Ar;

- 35 R<sup>z1</sup> se selecciona de un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde:

R<sup>z1</sup> se sustituye con 0-4 grupos R<sup>2</sup> independientemente seleccionados;

$R^{z2}$  es un grupo alifático ( $C_1-C_6$ ) o un anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde:

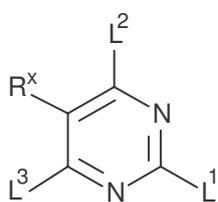
$R^{z2}$  se sustituye con 0-4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo o  $U-R^5$ ;

5 comprendiendo dicho procedimiento:

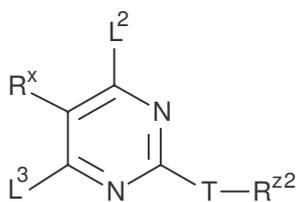
una primera etapa de combinar un compuesto de fórmula **IV** con un compuesto de fórmula  $R^{z2}-T-H$  en un primer medio adecuado para obtener un compuesto de fórmula **III**,

después de la primera etapa, una segunda etapa de combinar el compuesto de fórmula **III** con un compuesto de fórmula  $R^{z1}-Q-H$  en un segundo medio adecuado para obtener un compuesto de fórmula **II**, y

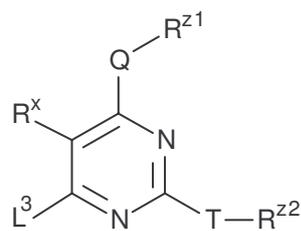
10 después de la segunda etapa, una tercera etapa de combinar el compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula  $R^y-H$  en un tercer medio adecuado.



**IV**



**III**



**II**



15 donde el primer medio adecuado, el segundo medio adecuado, y el tercer medio adecuado independientemente comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
- ii) opcionalmente, una base adecuada, y

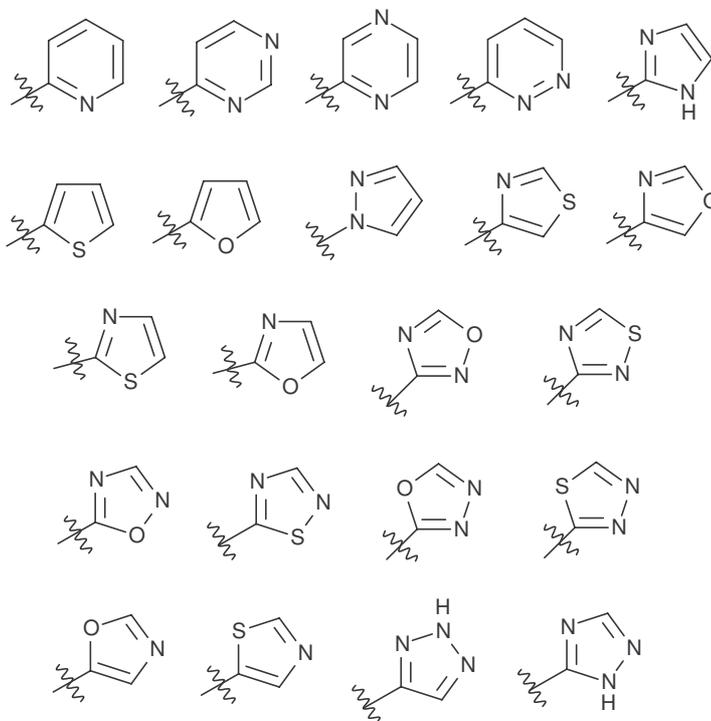
donde  $L^1$ ,  $L^2$  y  $L^3$  independientemente es un grupo eliminable adecuado.

20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $L^3$  se selecciona de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde  $L^3$  es fluoro, cloro, bromo yodo, paratoluensulfonilo, metanosulfonilo, paranitrofenilsulfonilo, parabromofenilsulfonilo, o trifluorometanosulfonato.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, donde  $L^3$  es cloro o yodo.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $L^2$  es halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde  $L^2$  es fluoro, cloro, bromo, yodo, paratoluensulfonato, metanosulfonato, paranitrofenilsulfonilo, parabromofenilsulfonilo, o trifluorometanosulfonato.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde  $L^2$  es cloro o yodo.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $L^1$  es halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde  $L^1$  es alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde  $L^1$  es metanosulfonilo.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q es N(R).
12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde T es oxígeno o azufre.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde T es azufre.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^y$  es  $-OR^1$  o  $-N(R^1)_2$ .
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde  $R^y$  es  $-N(R^1)_2$ , y donde:  
 $R^1$  se selecciona de R o un anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:  
cada  $R^1$  es R tal que los dos R en el mismo átomo de nitrógeno se unen conjuntamente para formar un anillo saturado de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene hasta dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y donde:  
cada  $R^1$  es opcional e independientemente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$ , o  $-NR^3CO_2(R^3)$ .
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, donde  $R^y$  es  $N(R^1)_2$ , donde:  
cada  $R^1$  independientemente se selecciona de R, donde R es hidrógeno o un grupo alifático ( $C_1$ - $C_4$ ) opcionalmente sustituido.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 15, donde  $R^y$  es  $N(R^1)_2$ , donde:  
cada  $R^1$  es R tal que los dos grupos grupos R se unen conjuntamente para formar un anillo saturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, que tiene hasta dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde  $R^y$  se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, diazepanilo, o tetrahidroisoquinolinilo, donde cada anillo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(CH_2)_2SO_2CH_3$ , ciclopropilo,  $CH_2$ ciclopropilo,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CO_2t$ -butilo,  $CH_2$ fenilo, fenilo,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , isopropilo, propilo, t-butilo,  $(CH_2)_2CN$ , o  $(CH_2)_2C(O)$ morfolin-4-ilo.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^{z1}$  es un anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde dicho anillo está opcional e independientemente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$ , o  $-NR^3CO_2(R^3)$ .
20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, donde  $R^{z1}$  es un anillo de 5-6 miembros completamente insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, donde dicho anillo se sustituye opcional e independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,

$-\text{SR}^3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , oxo, halógeno,  $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^3)$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ , o  $-\text{NR}^3\text{CO}_2(\text{R}^3)$ .

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, donde  $\text{Rz}1$  es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazol o cualquiera de los anillos siguientes de 5-6 miembros:



5

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, donde  $\text{R}^{21}$  es un anillo de pirazol que tiene hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados de  $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{OR}^3$ , o un grupo alifático ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ).

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, donde  $\text{R}^{21}$  es un pirazol opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, o fenilo.

10 24. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $\text{R}^{22}$  es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^3)$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ , o  $-\text{NR}^3\text{CO}_2(\text{R}^3)$ .

15

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, donde:

$\text{R}^{21}$  se selecciona de fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, o isoquinolinilo,

20 donde:

$\text{R}^{22}$  se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONHEt}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHAc}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{n-propilo})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{isopropilo})$ ,  $-\text{NHCOEt}$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCO}(\text{ciclopropilo})$ ,  $-\text{NHCO}(\text{isopropilo})$ ,  $-\text{NHCO}(\text{isobutilo})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2(\text{morfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2(\text{morfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{morfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{NHCO}_2(\text{t-butilo})$ ,  $-\text{NH}(\text{ciclohexilo})$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ , metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, o t-butilo.

25

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, donde  $\text{R}^{22}$  tiene un sustituyente seleccionado de  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , donde:

cada  $\text{R}^3$  independientemente se selecciona de R o Ar, y donde:

30 R es hidrógeno o un grupo alifático ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) opcionalmente sustituido.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho disolvente adecuado es un disolvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un hidrocarburo aromático, un disolvente aprótico polar o no polar, o cualquiera de sus mezclas.
28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, donde dicho disolvente es un alcohol alquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) lineal o ramificado, éter, o un disolvente aprótico polar o no polar.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha base adecuada se selecciona de una amina orgánica, un carbonato de metal alcalinotérreo, un hidruro metálico alcalinotérreo, o un hidróxido de metal alcalinotérreo.
30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, donde dicha base adecuada se selecciona de una trialkilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, o hidróxido potásico.
31. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho método se usa para preparar un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos de la Tabla 1 y Tabla 2:

Tabla 1

No. V-	Estructura	No. V-	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

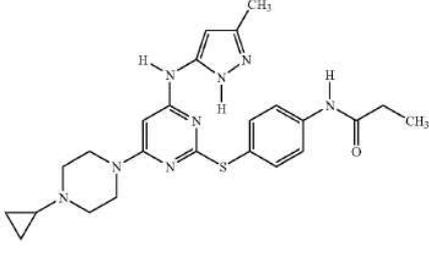
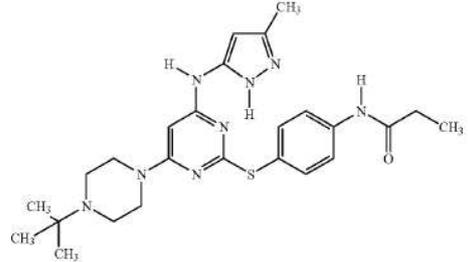
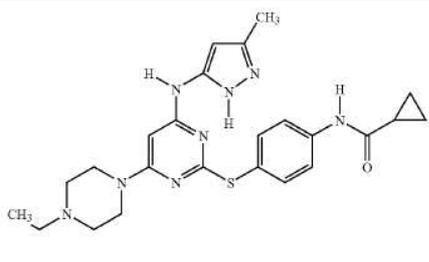
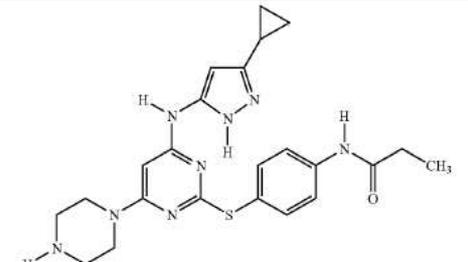
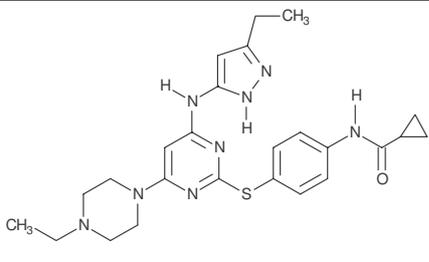
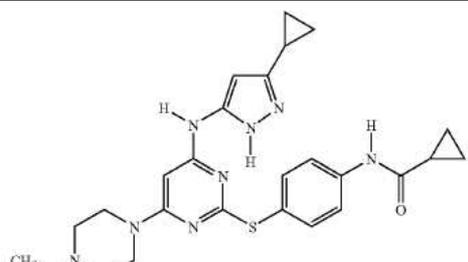
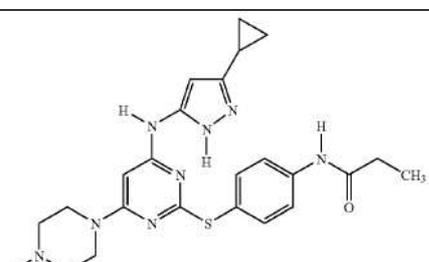
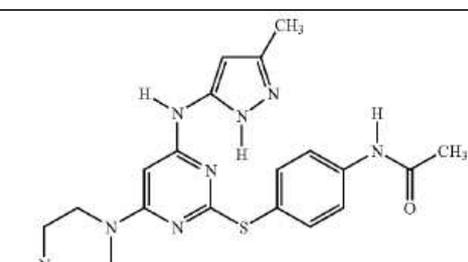
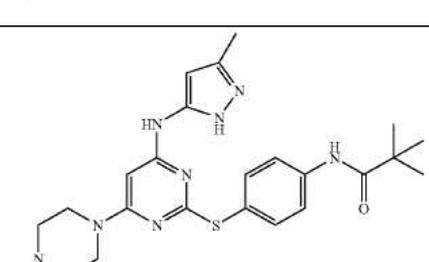
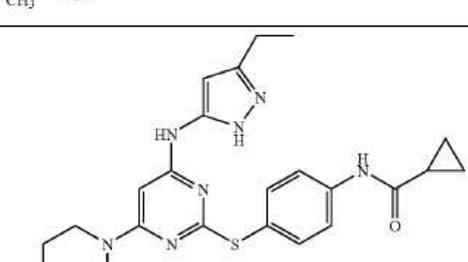
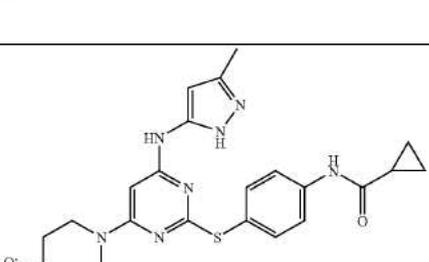
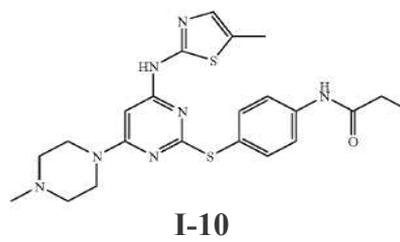
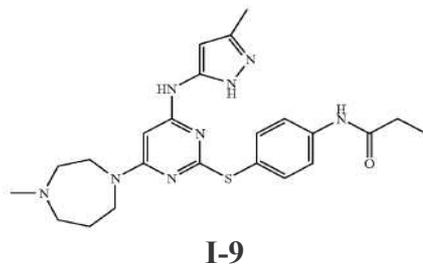
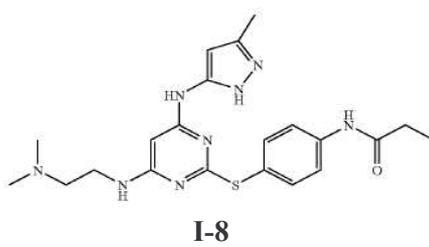
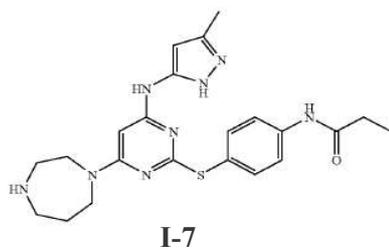
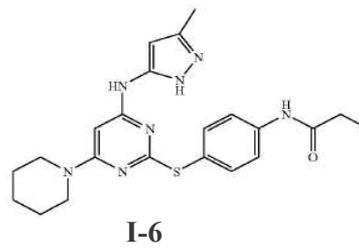
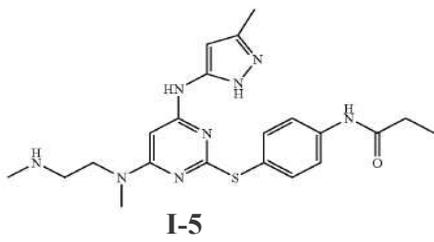
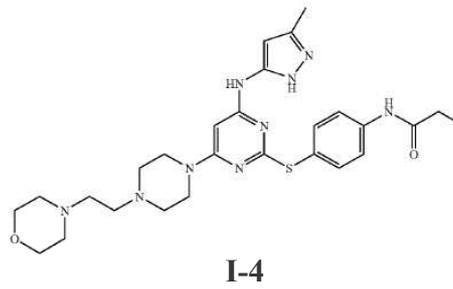
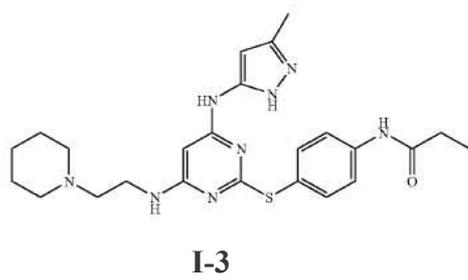
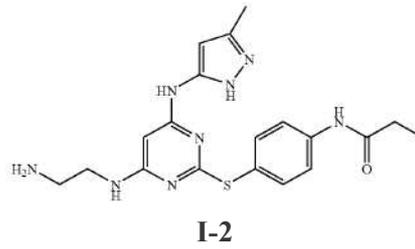
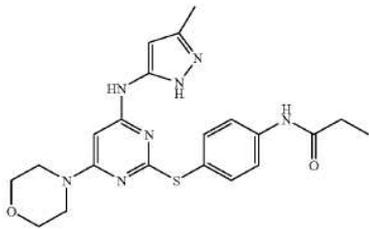
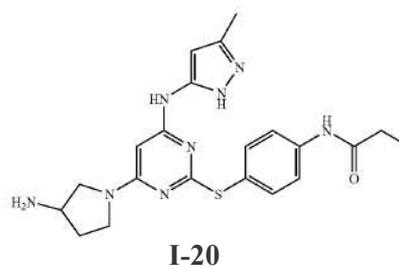
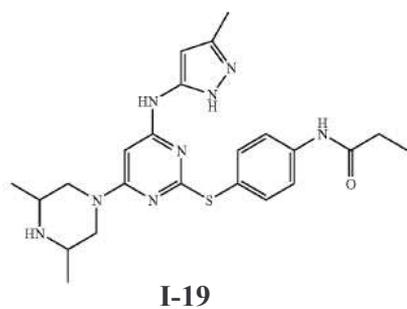
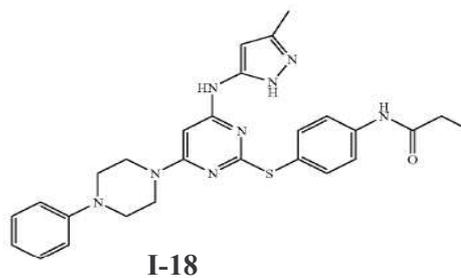
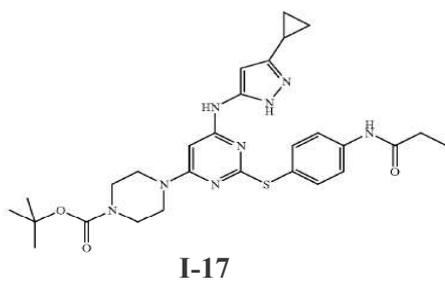
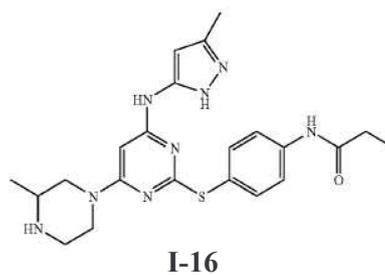
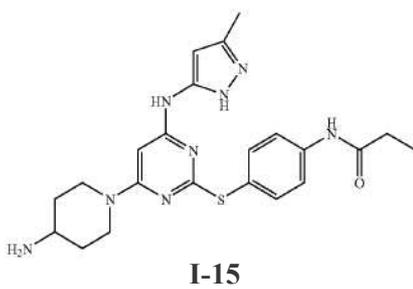
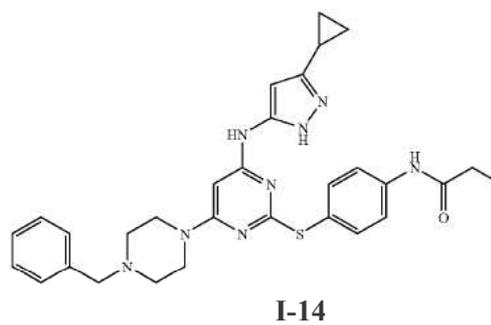
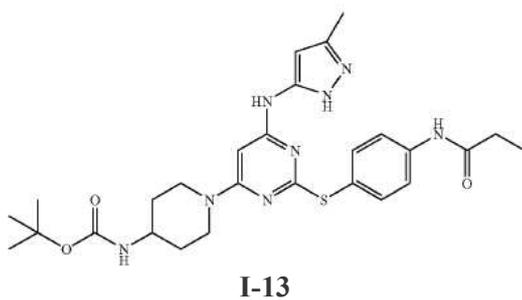
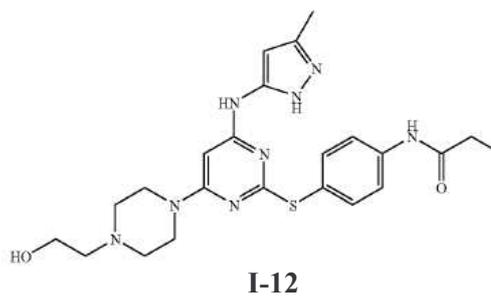
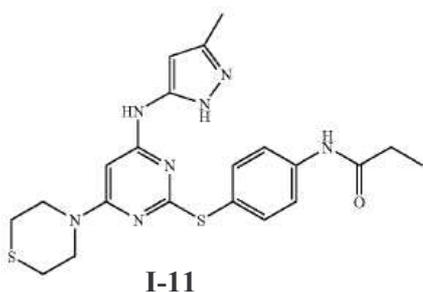
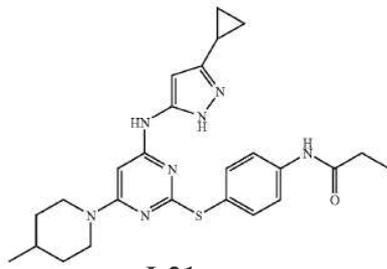
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19			

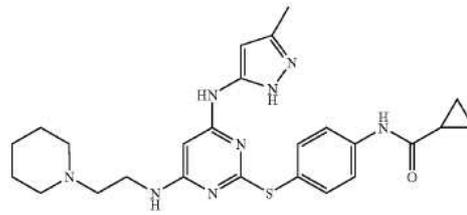
Tabla 2.



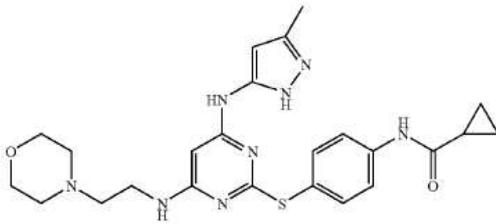




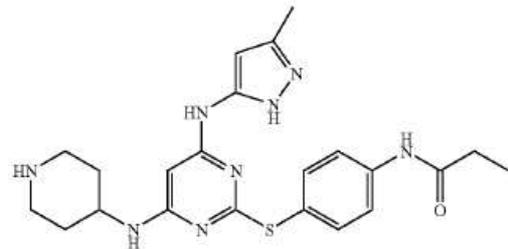
**I-21**



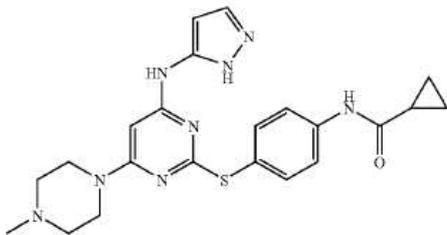
**I-22**



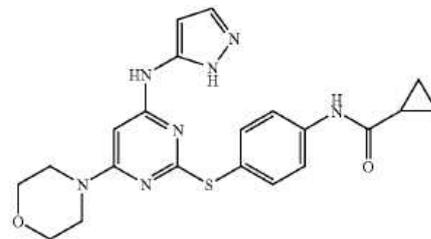
**I-23**



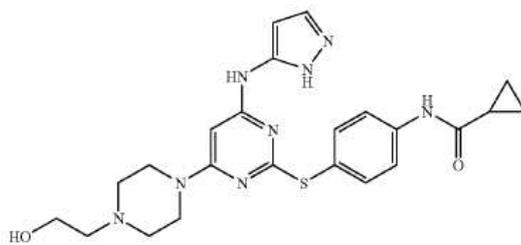
**I-24**



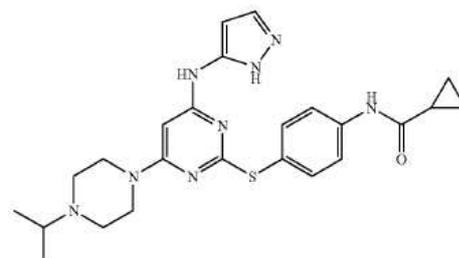
**I-25**



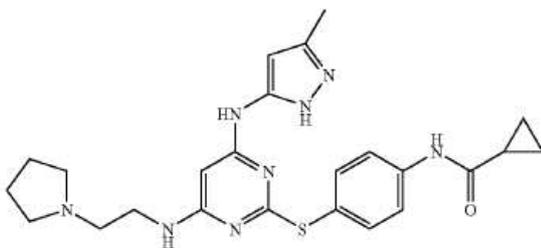
**I-26**



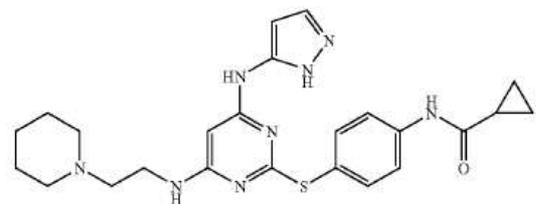
**I-27**



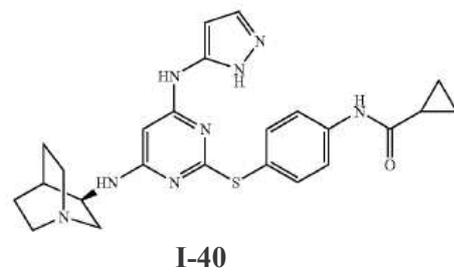
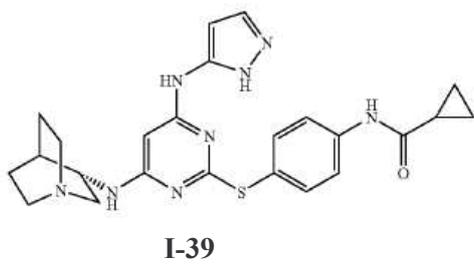
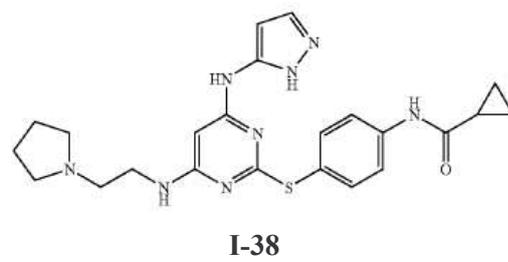
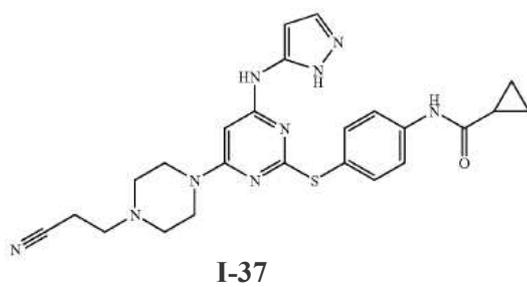
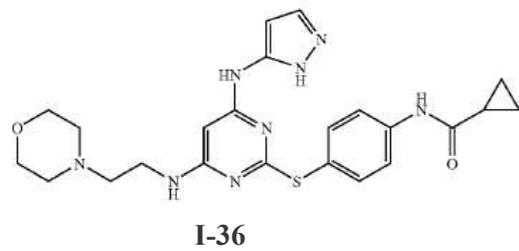
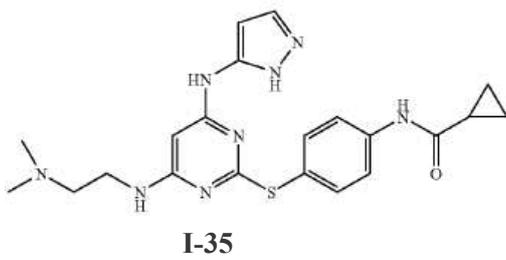
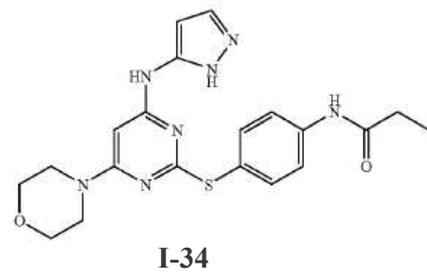
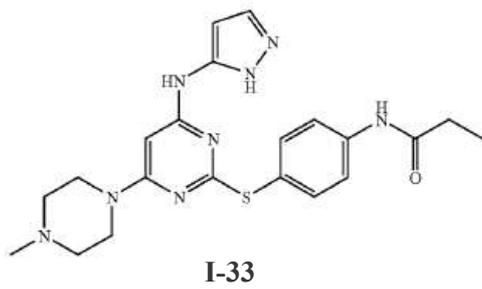
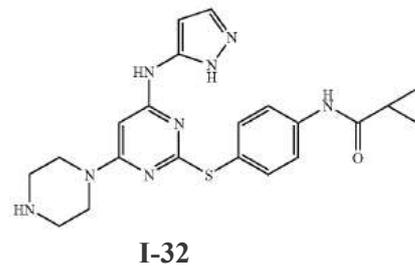
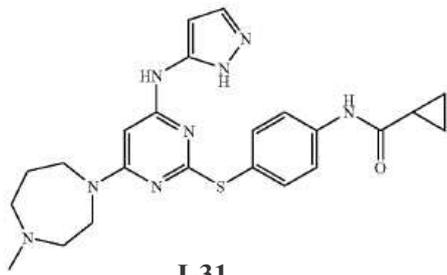
**I-28**

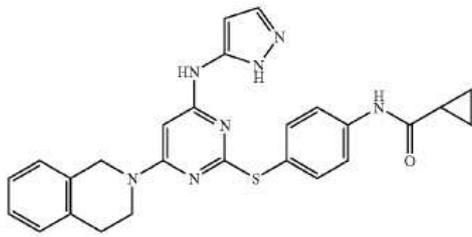
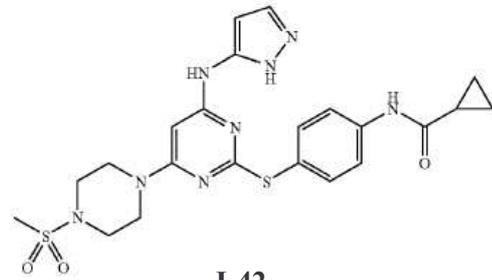
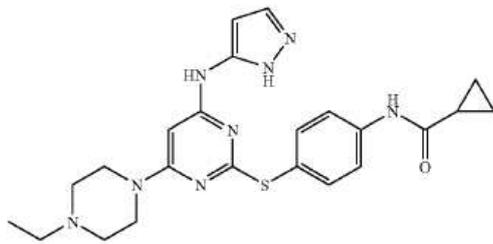
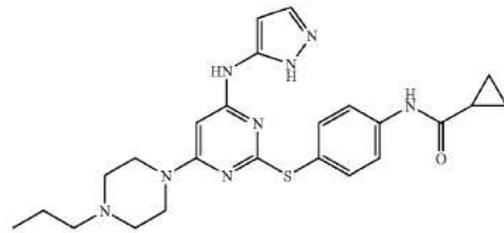
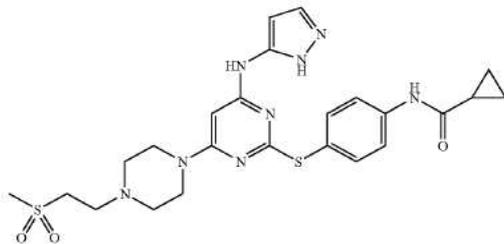
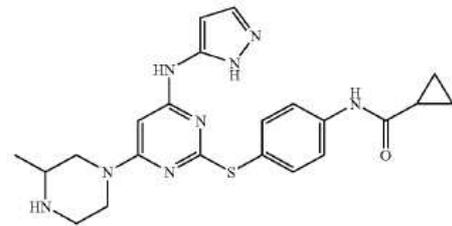
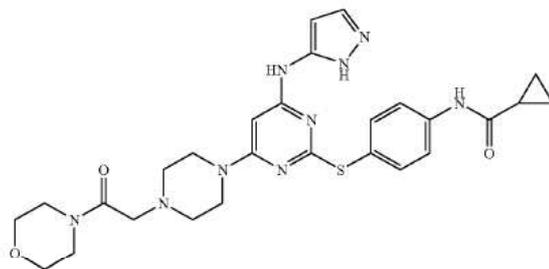
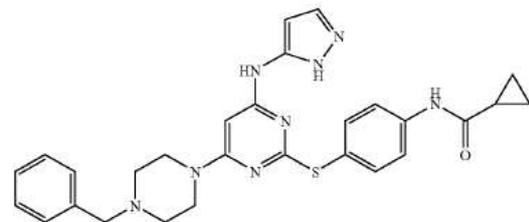
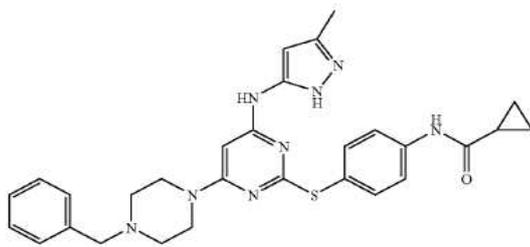
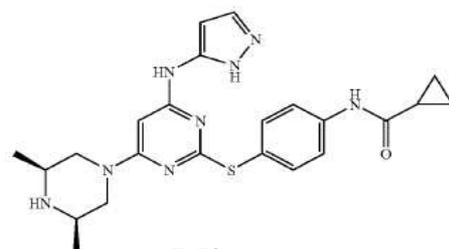


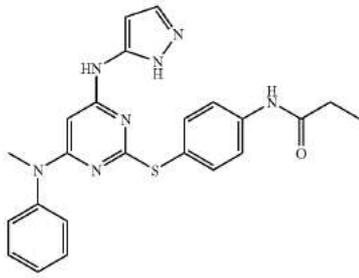
**I-29**



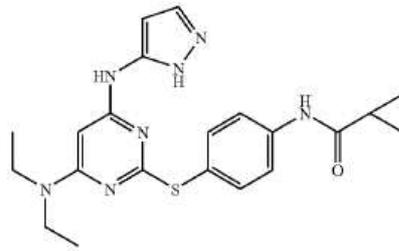
**I-30**



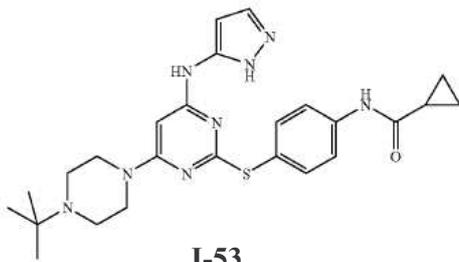
**I-41****I-42****I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50**



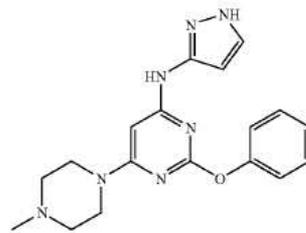
**I-51**



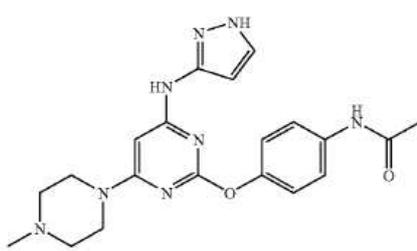
**I-52**



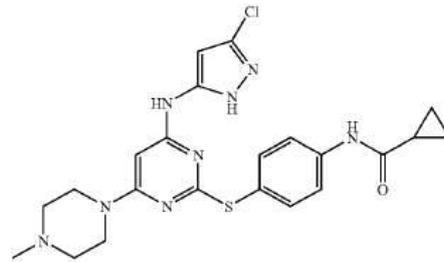
**I-53**



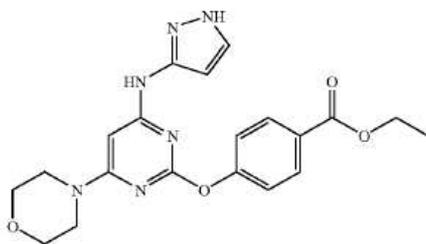
**I-54**



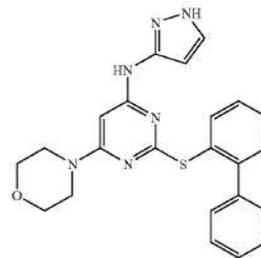
**I-55**



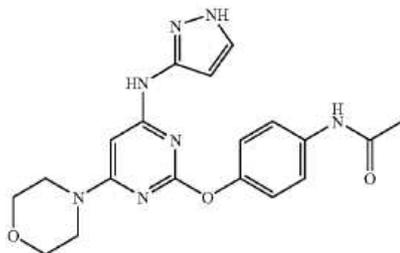
**I-56**



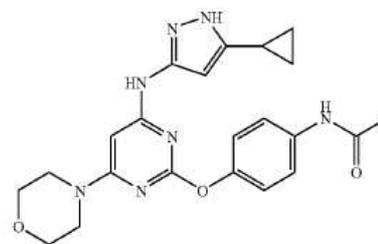
**I-57**



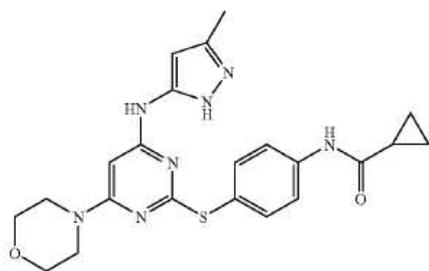
**I-58**



**I-59**



**I-60**

**I-61**

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, donde dicho método se usa para preparar un compuesto de fórmula V-1.