



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 907**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06724286 .7**

96 Fecha de presentación : **12.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1874770**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Fenilacetaminas adecuadas como inhibidores de quinasa proteínica.**

30 Prioridad: **14.04.2005 GB 0507575**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.07.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Bold, Guido;**
Furet, Pascal;
Guagnano, Vito;
McCarthy, Clive y
Vaupel, Andrea

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 362 907 T3

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

DESCRIPCIÓN

Fenilacetaminas adecuadas como inhibidores de quinasa proteínica

5

La invención se relaciona con derivados de fenilacetil amida, su uso como inhibidores de la proteína quinasa, nuevas formulaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, dichos compuestos para uso en el diagnóstico o tratamiento terapéutico de animales, especialmente humanos, su uso en el tratamiento de enfermedades o en la manufactura de formulaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de las quinasas proteínicas, especialmente una o más seleccionadas del grupo consistente de tie-2 y/o más especialmente PDGFR, VEGFR-2, c-Abl, Flt3, Ret y kit, actividad, una formulación farmacéutica por ejemplo útil en el tratamiento de las enfermedades que responden a la modulación de la quinasa proteínica que comprende dicho compuesto, métodos de tratamiento que comprenden la administración de dichos compuestos a un animal de sangre caliente, especialmente un humano, y/o procesos para la manufactura de dichos compuestos.

15

Antecedentes de la invención

Entre las quinasas proteínicas, pueden distinguirse las quinasas tipo receptor y las quinasas tipo no receptor, así como las quinasas de tirosina y serina/treonina. Dependiendo de su localización, pueden distinguirse las quinasas nucleares, citoplasmáticas y asociadas a la membrana. Las quinasas de tirosina asociadas a la membrana frecuentemente son al mismo tiempo receptores para factores de crecimiento.

20

Las quinasas proteínicas (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos de serina, treonina o tirosina en las proteínas celulares. Estas modificaciones postraslacionales de las proteínas sustrato actúan como conmutador molecular como una etapa en la regulación de la proliferación, activación y/o diferenciación celular. Una actividad aberrante o excesiva o más generalmente inapropiada de PK se ha observado en varios estados de la enfermedad que incluyen desórdenes proliferativos benignos y malignos. En muchos casos, ha sido posible tratar enfermedades *En vitro* y en muchos casos *En vivo*, tales como trastornos proliferativos, haciendo uso de los inhibidores de PK.

25

El número de inhibidores de quinasa proteínica es alto. Además, existe una multitud de enfermedades proliferativas y otras relacionadas con PK. En algunos casos, las enfermedades tratadas desarrollan resistencia contra los agentes terapéuticos. También, en algunos pacientes se requieren tratamientos muy específicos. Así, hay una necesidad continua para proveer nuevas clases de compuestos que son útiles como inhibidores de PK y consecuentemente en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la tirosina quinasa proteínica (PTK), con el fin de añadir a la equipación actual de fármacos disponibles. Lo que se requiere son nuevas clases de compuestos inhibidores de PK farmacéuticamente ventajosos.

30

35

El cromosoma Filadelfia es un hito para la leucemia mielogenosa crónica (CML) y porta un gen híbrido que contiene exones N-terminales del gen bcr y la parte principal C-terminal (exones 2-11) del gen c-abl. El producto genético es una proteína de 210 kD (p210 Bcr-Abl). La parte Abl de la proteína Bcr-Abl contiene la abl-tirosina quinasa que se regula estrechamente en el c-Abl tipo silvestre, pero que se activa de forma constitutiva en la proteína de fusión Bcr-Abl. Esta tirosina quinasa desregulada interactúa con rutas de señalización celulares múltiples que llevan a la transformación y a la proliferación desregulada de las células (Lugo et al. Science 247, 1079 [1990]). También se han identificado las formas mutantes de la proteína Bcr-Abl. Se ha publicado una revisión detallada de las formas mutantes de Bcr-Abl, (Cowan-Jones et al, Mini Reviews En Medicinal Chemistry, 2004, 4 285- 299). El tratamiento mediante inhibidores de c-abl y sus mutaciones es útil contra las leucemias, por ejemplo, AML y CML.

40

45

La c-kit es un receptor de tirosina quinasa que pertenece a la familia de receptores PDGF y se activa por enlazamiento de su ligando SCF (factor de células madre). El patrón de expresión de c-kit ha sido estudiado por ejemplo en un panel de diferentes tumores sólidos primarios. Una expresión fuerte de kit podría encontrarse entre otras en sarcoma, tumores gastrointestinales estromales (GIST), seminomas y carcinoides (Weber et al., J. Clin. Oncol. 22 (14S), 9642 (2004). Los GIST son tumores no epiteliales, separados en cuanto a diagnóstico de otras formas comunes de cáncer de intestino. Muchos se presentan en el estómago, menos en el intestino delgado ni aún menos en el esófago. Puede observarse diseminación al hígado, al omentum y a la cavidad peritoneal. Los GISTS probablemente surgen de las células intersticiales Cajal (ICC) las cuales normalmente forman parte del sistema nervioso autónomo del intestino y toman

50

55

parte en el control de la motilidad. La mayor parte de los GIST (50-80%) surgen debido a una mutación del gen c-kit. En el intestino, una mancha positiva para c-kit/CD117 es probablemente un GIST. Las mutaciones del c-kit pueden hacer que la función del c-kit sea independiente de la activación por el SCF, llevando a una rata de división celular alta y posiblemente a inestabilidad genómica. Así, también en aberraciones de tumores de mastocitos de c-kit podría observarse, así como en la mastocitosis y en los síndromes mieloproliferativos asociados y en la urticaria pigmentosa. También pueden encontrarse una expresión y/o aberraciones de c-kit en anemia mieloica aguda (AML), y en linfomas malignos. También puede demostrarse una expresión de c-kit en pequeños carcinomas celulares bronquiales, seminomas, disgerminomas, neoplasias interepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, sarcoma de Ewing, algunos sarcomas de parte suave, así como carcinomas papilares/foliculares tiroideos (véase Schütte et al. innovartis 312001).

Las mutaciones heredadas del RET reordenado durante la transfección protooncogénica son conocidas por ejemplo por ser tumorigénicas en pacientes con neoplasia endocrina tipo 2 (MEN 2) lo que puede llevar a feocromocitoma, carcinoma tirodial medular y hiperplasia/adenoma paratiroideo (véase Huang et al. Cancer Res. 60, 6223-6 (2000)). En pacientes con min 2, las mutaciones de la línea germinal de RET son una duplicación a veces de un alelo RET mutante en trisomía 10 o pérdida del alelo silvestre tipo RET que se identifican comúnmente y se cree que se activan, esto es, causando una dimerización independiente del ligando del receptor.

Los receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como PDGFR-alfa y -beta también son receptores trans-membrana de la tirosina quinasa. Al enlazarse el ligando que se forma a partir de dos A, dos B o en los heterodímeros de un A y un B como cadenas (PDGF-A, PDGF-B o PDGF-AB) el receptor se dimeriza y se activa su tirosina quinasa. Esto lleva a una señalización corriente abajo y puede soportar el crecimiento tumoral. Las mutaciones de este gen permiten la activación del receptor independientemente del ligando que se esté enlazando y parecen ser las fuerzas conductoras de la oncogénesis (véase que GIST también puede ser caracterizado por la activación de mutaciones en el gen del receptor -alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGRF). Una expresión de PDGF, el factor de crecimiento que activa PDGFR, se observó en un cierto número de líneas celulares tumorales, entre ellas líneas celulares de mamas, colon, ovario, carcinoma prostático, sarcoma y glioblastomas. Entre los tumores, los tumores cerebrales y el carcinoma de próstata (incluyendo adenocarcinomas y metástasis en huesos) han demostrado especial interés. También existen datos interesantes con respecto a los gliomas malignos (astrocitomas/glioblastomas anaplásticos). También se han obtenido datos preclínicos interesantes en el tratamiento del Dermatofibrosarcoma protuberans, un tumor de parte suave que se caracteriza genéticamente por una fusión del colágeno Ia1 (COLIA1) tipo colágeno con el PDGF-A

Los VEGFRs (receptores de factor de crecimiento endotelial vascular) son conocidos por estar involucrados en el control de la aparición de la angiogénesis. Como tumores especialmente sólidos dependen de un buen suministro de sangre, la inhibición de VEGFRs y así la angiogénesis está bajo investigación clínica en el tratamiento de tales tumores, mostrando resultados prometedores. El VEGF también es un actor principal en las leucemias y en los linfomas y se expresa altamente en una variedad de tumores malignos sólidos, relacionándose bien con la progresión de enfermedades malignas. Ejemplos de enfermedades tumorales con expresión de VEGFR-2 (KDR) son carcinomas pulmonares, carcinomas de seno, linfomas No Hodgkin, carcinoma ovárico, cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno y melanomas. Además de su actividad angiogénica, el ligando de VEGFR, VEGF, puede promover el crecimiento tumoral por efectos pro supervivencia directos en las células tumorales. Diversas otras enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo, como se menciona más abajo.

El FLT3 es un miembro de la familia de tirosina quinasa receptores tipo III (RTK). El FLT3 (tirosina quinasa similar a fms) también se conoce como FLK-2 (quinasa 2 de hígado fetal). La expresión aberrante del gen FLT3 ha sido documentada entre otros tanto en leucemias de adultos como de infantes incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia trilineal (AMLIT-MDS), leucemia aguda linfoblástica (ALL), y síndrome mielodisplásico (MDS), así como MLL (leucemia de línea mixta). Las mutaciones que activan el receptor FLT3 han encontrado en aproximadamente 35% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (AML), y se asocian con una prognosis pobre. La mutación más común involucra una duplicación en marco dentro del dominio de la yuxtamembrana, con un 5-10% de los pacientes con una mutación puntual en la asparagina 835. Ambas mutaciones están asociadas con la activación constitutiva de la actividad de la tirosina quinasa de FLT3, y dan como resultado la proliferación y señales de viabilidad en la ausencia de ligando. Los pacientes que expresan la forma mutante del receptor han demostrado tener una oportunidad disminuida de cura. Así, hay una evidencia acumulante en cuanto al papel de la actividad hiperactivada (mutada) de la quinasa FLT3 en las leucemias y síndromes mielodisplásicos humanos.

Las angiopoyetinas (ligandos de Tie-2) y los Tie-2 están involucrados en la estabilización vascular y en la remodelación vascular. Se sabe que los Tie-2 son activados por uno de sus ligandos, la angiopoyetina-1, la cual es antagonizada por un segundo ligando, la angiopoyetina-2 (ang2). En sitios donde tiene lugar la angiogénesis, se sobregula el antagonista ang2.

5

Es un problema que será resuelto por la presente invención el proveer nuevos inhibidores de quinasas proteínicas, especialmente una o más de las descritas, y así añadir nuevos compuestos a los pocos compuestos disponibles que existen hasta ahora.

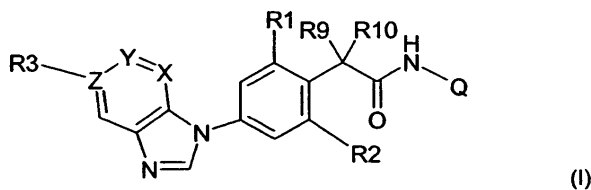
10 Descripción General de la Invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula I muestran inhibición de un cierto número de quinasas proteínicas. Los compuestos de la fórmula I, descritos más abajo en más detalle, muestran especialmente inhibición de una o más de las siguientes quinasas proteínicas: Tie-2, preferiblemente c-Abl, Bcr-Abl, c-Kit y el proto-oncógeno RET, receptores de factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDG-FRs), quinasa receptora de FLT3 y los receptores de los factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGFRs) tales como en particular VEGFR2. Los compuestos de la fórmula I también inhiben los mutantes de dichas quinasas. A la vista de estas actividades, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad aberrante o excesiva de tales tipos de quinasas, especialmente las mencionadas.

20

Descripción Detallada de la Invención

La invención se relaciona específicamente con uno o más compuestos de la fórmula I



25

donde

cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇alquilo;

R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido;

30

X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),

Y es CH o N,

Z es C o N, y

Q es una unidad estructural de la fórmula (A)



35

donde

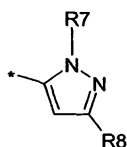
R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;

40

R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y

R6 es hidrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o (preferiblemente) sustituido;

o una unidad estructural de la fórmula (B)



(B)

donde

R7 es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y R8 es alquilo o cicloalquilo; donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH del grupo amida en la fórmula I; y

(a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₇-alquilo; o

(b) R9 y R10 representan juntos oxo; o

R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno;

o una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la fórmula I tal como se define más arriba o más abajo en el diagnóstico o tratamiento terapéutico de un animal, especialmente un animal de sangre caliente o un humano, especialmente de una enfermedad o trastorno que responde a la modulación, especialmente la inhibición, de una quinasa proteínica, preferiblemente una o más quinasas proteínicas seleccionado del grupo consistente de tie-2 y/o más especialmente PDGFR, VEGFR-2, c-Abl, Fit3, Ret y kit, y/o una o más formas alteradas o mutadas de cualquiera de estas.

Otra realización de la invención se relaciona con una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I tal como se define más arriba o más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un material vehicular farmacéuticamente aceptable.

Aún otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o desorden que depende de la actividad (especialmente inapropiada) de una quinasa proteínica, especialmente una tirosina quinasa proteínica, más especialmente una o más quinasas proteínicas seleccionadas del grupo consistente tie-2 y/o más especialmente PDGFR, VEGFR-2, c-Abl, Fit3, Ret y kit, y/o una o más formas alteradas o mutadas de cualquiera de una o más de estas; o el uso de dichos compuestos en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad (especialmente inapropiada) de una quinasa proteínica, especialmente una tirosina quinasa proteínica, especialmente tal como se acaba de definir.

La presente invención también se relaciona con un método para tratar una enfermedad dependiente de quinasa y/o proliferativa que comprende administrar un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal, preferentemente un animal de sangre caliente, especialmente un humano.

En la divulgación subsecuente pueden encontrarse realizaciones adicionales de la invención.

En la lista más abajo hay definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención así como su uso y síntesis, materiales de partida e intermedios y similares. Estas definiciones, bien sea reemplazando uno, más de uno o todas las expresiones generales o símbolos utilizados en la presente divulgación y produciendo así realizaciones preferidas de la invención, se aplican preferiblemente a los términos tal como se usan a lo largo de la especificación a menos que se limiten de alguna otra forma en casos específicos bien sea individualmente o como parte de un grupo mayor. En otros términos: independientemente uno de otro, una o más de las expresiones generales pueden reemplazarse por las definiciones más específicas, llevando así a realizaciones preferidas de la invención.

El término "inferior" o "C₁-C₇-" define una unidad estructural con hasta e incluyendo como máximo 7, especialmente hasta e incluyendo como máximo 4, átomos de carbono, siendo dicha unidad ramificada (una o más veces) o de cadena recta y enlazada a través de un carbono terminal o no terminal. C₁-C₇-alquilo o inferior, por ejemplo, es n-pentil, n-hexilo o n-heptilo o de manera preferible C₁-C₄-alquilo, especialmente como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo.

Halo o halógeno es de manera preferible fluoro, cloro, bromo o yodo, mayormente de manera preferible fluoro, cloro o bromo, si no se define otra cosa.

En arilo no sustituido o sustituido, arilo es de manera preferible sistema carbocíclico insaturado de no más de 20 átomos de carbono, especialmente no más de 16 átomos de carbono, es de manera preferible mono-, bi- o tri-cíclico, y es arilo no sustituido o, como arilo sustituido, de manera preferible por uno o más, de manera preferible hasta tres, e.g. uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de fenilo, naftilo, fenil- o naftil alquilo inferior, tal como benzilo;hidroxi alquilo inferior, tal como hidroximetilo; alcoxi inferior-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alquilo inferior alquilo, alcanilo inferior-alquilo inferior, haloalquilo inferior, tal como trifluorometilo; fenoxi- o naftiloxi alquilo inferior, fenil o naftil alquilo inferior-alquilo inferior, tal como benciloxi alquilo inferior; alcoxi inferior carboniloxi alquilo inferior, tal como tert-butoxicarboniloxi-alquilo inferior; fenil- o naftil-alcoxi inferiorcarboniloxi-alquilo inferior, tal como benciloxicarboniloxi-alquilo inferior; ciano-alquilo inferior, alquenilo inferior estando susituido o sustituido por hidrógeno no sustituido o sustituido, alquinilo inferior, alcanilo inferior, tal como acetilo; hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alquilo inferior alcoxi, fenoxi, naftiloxi, fenil- o naftil-alcoxi inferior, tal como benciloxi; amino-alcoxi inferior, alcanilo inferior, benzoiloxi, naftoiloxi, nitro, halo, especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, amino, amino mono o disustituido donde los sustituyentes amino son seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcanilo inferior, fenilo, naftilo, fenil- y naftil alquilo inferior; ciano, carboxi, alcoxi inferior carbonilo, e.g. metoxi carbonilo, n-propoxi carbonilo, iso-propoxi carbonilo o tertbutoxicarbonilo; fenil- o naftil-alcoxi inferiorcarbonilo, tal como benciloxicarbonilo; alcanilo inferior, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, tal como carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan dealquilo inferior e hidroxi alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenil- o naftiltio, fenil- o naftil-alquiltio inferior, feniltio alquilo inferior, naftiltio alquilo inferior, halógeno alquilo inferior mercapto, alquilsulfino inferior, fenil- o naftil-sulfino, fenil- o naftil-alquilsulfino inferior, alquil sulfino inferior, alquil naftilsulfino inferior, sulfo, alcano sulfono inferior, fenil- o naftilsulfono, fenil- o naftilalquilsulfono inferior, alquilfenilsulfono, halógenoalquilsulfono inferior, tal como trifluorometanosulfono; sulfonamida y benzosulfonamido; donde cada fenilo o naftilo (también En fenoxi o naftoxi) mencionado más arriba como sustituyente o parte de un sustituyente de arilo sustituido es en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, de manera preferible 1 o 2, sustituyentes seleccionados independientemente de halo, especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, haloalquilo inferior, tal como trifluorometilo, hidroxi, alcoxi inferior, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior y/o naftil-alquilo inferior)amino, nitro, carboxi, alcoxi inferiorcarbonilo carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo.

En heterociclilo no sustituido o sustituido, heterociclilo es de manera preferible un radical heterocíclico que es insaturado, saturado o parcialmente saturado y es de manera preferible un monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención un anillo bicíclico o tricíclico; tiene 3 a 24, más de manera preferible 4 a 16, mayormente de manera preferible 4 a 10 átomos de anillo; donde uno o más, de manera preferible uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos de carbono de anillo son reemplazados por un heteroátommo seleccionado del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo el anillo de enlace de manera preferible 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anillo; donde heterociclilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de los sustituyentes definidos más arriba bajo "arilo sustituido"; y donde heterociclilo es especialmente un radical heterociclilo seleccionado del grupo consistente desoxiranilo, azirino, aziridinilo, 1,2-oxatolano, thienilo, furilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenanthridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenanthrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo y cromanilo, cada uno de estos radicales estando susituido o sustituido por uno a dos radicales seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, especialmente metilo, etilo, iso-propilo o tert-butilo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, y halo, especialmente bromo o cloro.

En el caso de R4, heterociclilo no sustituido o sustituido es de manera preferible no enlazado a través de un átomo de naftilo diferente a un nitrógeno de anillo, sino de manera preferible a través de un carbono Con el fin de evitar superposición con la definición de amino sustituido.

En cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo es de manera preferible a grupo hidrocarburo mono o bicíclico saturado con 3 a 16, más de manera preferible 3 a 9 átomos de anillo de carbono, e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y está sustituido por uno o más, de manera preferible uno a tres, sustituyentes seleccionados independientemente de los descritos para arilo sustituido o es (de manera preferible) no sustituido.

Hidrógeno no sustituido o sustituido es amino (-NH₂) o amino En el cual uno o dos átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo no sustituido o sustituido, especialmente como se describe más abajo, arilo no sustituido o sustituido, especialmente como se describe más arriba, heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente como se describe más arriba, cicloalquilo no sustituido o sustituido, especialmente como se describe más arriba, y/o acilo, especialmente como se describe más abajo (donde de manera preferible solo uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por acilo, el otro es hidrógeno o una unidad estructural de las que se acaban de mencionar diferentes al acilo), o amino sustituido En la forma de un heterociclilo no sustituido o sustituido como se define más arriba con al menos un átomo de nitrógeno del anillo el cual se enlaza a través de un (de manera preferible no cargado, esto es, incluyendo el enlazamiento por enlace terciario) átomo de nitrógeno del anillo al resto de la molécula (así el amino sustituido es uno de los sustituyentes de los cuales junto con el nitrógeno del amino forma un anillo heterociclilo correspondiente (no sustituido o sustituido posteriormente), especialmente seleccionado del grupo consistente de aziridinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, iisoindolilo, indolilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, decahidroquinolilo, octahidroisoquinolilo, de manera preferible un heterociclilo monocíclico saturado con al menos un átomo de nitrógeno de los que se acaban de mencionar; donde heterociclilo es no sustituido o sustituido por uno o más, de manera preferible de uno a dos radicales seleccionados independientemente de los mencionados como sustituyentes para arilo, de manera preferible del grupo consistente de alquilo inferior, especialmente metilo o tert-butilo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, y halo, especialmente bromo o cloro. Especialmente preferidos como hidrógeno no sustituido o sustituido son amino, N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, (no sustituido o sustituido con alquilo inferior)-piperidinilo, fenilo y/o fenil-alquilo inferior]-amino, tal como N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, 3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil]amino, 2-[N-(N,N-dimetilamino)-etilamino] o N-(N,N-dimetilamino)-metilamino, N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil]-N-(no sustituido o C₁-C₇-alquil)-amino, tal como N-3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil]-N-metil-amino, N-2-[N-(N,N-dimetilamino)-etil]-N-metil-amino o N-(N,N-dimetilamino)-metil-N-metilamino, N-piperidinilamino o N-alquilo inferior-N-piperidinilamino donde piperidinilo es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, e.g. N-alquilo inferior-N-(1-alquilo inferior-piperidin-4-il)-amino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-alquilo inferior piperazino, tal como 4-(metilo, etilo o isopropil)-piperazino, morfolino o tiomorfolino. Alquilo no sustituido o sustituido es de manera preferible C₁- to C₂₀-alquilo, más de manera preferible alquilo inferior, que puede ser ileal o ramificado una o más veces (dado el número de átomos de carbono permitidos) y que es no sustituido o sustituido por uno o más, de manera preferible hasta tres, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de heterociclilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, cicloalquilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, arilo no sustituido o sustituido como se define más arriba, especialmente fenilo o naftilo; de alqueno inferior, alqueno inferior, alcanilo inferior, tal como acetilo; hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alquilo inferior alcoxi, fenoxi, naftiloxi, fenil- o naftil-alcoxi inferior, tal como benciloxi; amino-alcoxi inferior, alcaniloxi inferior, benzoiloxi, naftoiloxi, nitro, halo, ciano, carboxi, alcoxi inferior carbonilo, e.g. metoxi carbonilo, n-propoxi carbonilo, iso-propoxi carbonilo o tert-butoxicarbonilo; fenil or naftil-alcoxi inferior carbonilo, tal como benciloxicarbonilo; alcanilo inferior, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, N-mono- o N,N-disustituido carbamoilo, tal como N-mono- o N,N-di-substituted carbamoilo donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo inferior e hidroxi alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenil- o naftiltio, fenil- o naftil-alquiltio inferior, feniltio alquilo inferior, naftiltio alquilo inferior, halógeno alquilo inferior mercapto, alquilsulfonilo inferior, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilsulfonilo inferior, alquil sulfonilo inferior, alquilnaftil inferior sulfonilo, sulfo, alcano sulfonilo inferior, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftilalquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógenoalquilsulfonilo inferior, tal como trifluorometanosulfonilo; sulfonamido, benzosulfonamido, amino, N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, piperidinilo, N-alquilo inferior piperidinilo donde piperidinilo es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino]-alquilo inferior, fenilo y/o fenilalquilo inferior)-amino, tal como N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, 3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil]amino, 2-[N-(N,N-dimetilamino)-etilamino] o N-(N,N-dimetilamino)-metilamino, pirrolidino, piperidino, no sustituido o N-alquilo inferior sustituido en piperidinilo enlazado a través de un átomo de carbono de anillo, tal como 1-isopropil-piperidin-4-ilo, piperazino, 4-alquilo inferior piperazino, tal como 4-(metilo, etilo o isopropil)-piperazino, morfolino o tiomorfolino; donde cada fenilo o naftilo (también En fenoxi o naftoxi) mencionado más arriba un sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido es en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, de manera preferible 1 o 2,

sustituyentes seleccionados independientemente de halo, especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, haloalquilo inferior, tal como trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior y/o naftil-alquilo inferior)-amino, nitro, carboxi, alcoxi inferior carbonilo carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo. Se prefieren especialmente alquilo inferior, haloalquilo inferior, tal como trifluorometilo, amino-alquilo inferior, tal como 3-aminopropilo, 2-aminoetilo o 2-aminometilo, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, piperidinilo, N-alquilo inferior piperidinilo, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, tal como 3-(N,N-dimetilamino)-propilo, 2-(N,N-dimetilamino)-etilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dietilaminometilo o N-metil-N-piperidin-4-il-amino-metilo, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, 1-alquilo inferior piperidin-4-il-alquilo inferior, piperazinoalquilo inferior, tal como piperazino-metilo, 4-alquilo inferior piperazino-alquilo inferior, tal como 4-(metilo, etilo o isopropil)-piperazino-metilo, o (morfolino o tiomorfolino)-alquilo inferior.

Acilo es de manera preferible una unidad estructural orgánica seleccionada de alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido, cada uno de manera preferible como se describe más arriba, enlazado a través de un grupo carbonilo ($-C(=O)-$) o sulfonilo ($-S(=O)_2-$) al resto de la molécula, esto es, una unidad estructural derivada de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico. Se prefieren alcanilo, especialmente alcanilo inferior, e.g. acetilo, benzoilo (= fenilcarbonil), naftoilo (= naftilcarbonil), fenil-C₁-C₇-alquilcarbonilo, naftil-C₁-C₇-alquilcarbonilo, fenilsulfonilo o alcano sulfonilo inferior, donde cada alcanilo inferior como acilo o cada fenilo o naftilo mencionado como parte de acilo son no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, de manera preferible 1 o 2, sustituyentes seleccionados independientemente de halo, especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, haloalquilo inferior, tal como trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior o naftil-alquilo inferior)amino, nitro, carboxi, alcoxi inferior carbonilo, carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo. Se prefieren alcanilo inferior, benzoilo, fenilsulfonilo o tolilsulfonilo.

En alqueno no sustituido o sustituido, alqueno tiene uno o más dobles enlaces y de manera preferible tiene 2 a 20, más de manera preferible hasta 12, átomos de carbono; puede ser lineal o puede ser ramificado una o más veces (dado el número de átomos de carbono permitidos). Se prefiere C₂-C₇-alqueno, especialmente C₃ o C₄-alqueno, tal como alilo o crotilo. Alqueno puede ser no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más, más especialmente hasta tres, de los sustituyentes mencionados más arriba como sustituyentes para el alquilo sustituido, asumiendo que N, S o O con un hidrógeno activo es de manera preferible no enlazado a un átomo de carbono desde el cual emerge un doble enlace (pues esto llevaría al tautomerismo). También también se excluyen preferiblemente otros sustituyentes que no son suficientemente estables. Se prefiere alqueno no sustituido, en particular C₂-C₇-alqueno.

Alquino no sustituido o sustituido es de manera preferible una unidad estructural con uno o más triples enlaces y de manera preferible tiene 2 a 20, más de manera preferible hasta 12, átomos de carbono; puede ser lineal o puede ser ramificado una o más veces (dado el número de átomos de carbono permitidos). Se prefiere C₂-C₇-alquino, especialmente C₃ o C₄-alquino, tal como etinilo o propin-2-ilo. Alquino puede ser no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más, más especialmente hasta tres, de los sustituyentes mencionados más arriba para alquilo sustituido. Sustituyentes tales como amino o hidroxilo (con hidrógeno libre disociable) de manera preferible no están enlazados a átomos de carbono que participan en un triple enlace, y también se excluyen preferiblemente otros sustituyentes que no son suficientemente estables. Se prefiere alquino no sustituido, en particular C₂-C₇-alquino, o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/o fenilo alquilo inferior)-C₃-C₇-alquino, tal como 3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-ino.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. Pueden formarse cuando grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos están presentes de forma que puedan existir en forma disociada y al menos parcialmente, por ejemplo, en un rango de pH de 4 a 10 en ambiente acuoso, o pueden aislarse especialmente en forma sólida.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halógenoados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metano o etano-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil, N-etil o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como el ácido ascórbico.

En la presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo, sales metálicas o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N-dimetilpiperazina.

5

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I también puede formar sales internas.

10 Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable comprendidos en preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estos son preferidos.

15 A la vista de la cercana relación entre los compuestos en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos" (incluyendo también materiales de partida e "intermedios") anteriormente y de aquí en adelante, especialmente a los compuestos de la fórmula I, se entiende que se refiere también a una o más sales de los mismos o una mezcla de un compuesto libre y una o más sales del mismo, cada una de las cuales se entiende que incluye cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de la fórmula I, o sal de una cualquiera o más de estas, según sea apropiado y expeditivo y si no se menciona explícitamente otra cosa. También se pueden obtener formas cristalinas y solvatos diferentes y estos también están incluidos.

20

25 Cuando se utiliza la forma plural para compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, se entiende que también indica un compuesto, sal, preparación farmacéutica, trastorno o similares individuales, donde "un" o "una" es utilizado lo que indica que se hace referencia al artículo indefinido o preferiblemente, a "uno".

30 En algunos casos, un compuesto de la presente invención puede comprender uno o más centros quirales en los sustituyentes o mostrar otro tipo de asimetría (lo que lleva a enantiómeros) o puede de alguna otra forma ser capaz de existir en la forma de más de un estereoisómero, por ejemplo, debido a más de un centro quiral o más de algún otro tipo de asimetría o debido a anillos o dobles enlaces que permiten un isomerismo (diastereómeros) Z/E (o cis-trans). La presente invención incluye ambas mezclas de dos o más de tales isómeros, tales como mezclas de enantiómeros, especialmente racematos, así como preferiblemente isómeros purificados, especialmente enantiómeros o mezclas enantiomericamente enriquecidas purificadas.

35

Los compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades dependientes de la quinasa, especialmente tie-2 y/o más especialmente PDGFR, VEGFR-2, c-Abl, Flt3, Ret y/o kit, tales como fármacos para tratar una o más enfermedades proliferativas.

40

Los términos "tratamiento" o "terapia" (especialmente de enfermedades o trastornos dependientes de la tirosina quinasa proteínica) hacen referencia a el tratamiento profiláctico (incluyendo preventivo, por ejemplo en pacientes donde se han encontrado mutaciones o cambios que indican que son o pueden ser susceptibles de desarrollar una enfermedad) o preferiblemente terapéutico (incluyendo pero no limitándose a paliativo, curativo, alivio de síntomas, reducción de síntomas, supresión de la enfermedad o síntoma, retardo de la progresión, regulación de la quinasa y/o inhibición de la quinasa) de dichas enfermedades, especialmente de una o más de las enfermedades mencionadas más abajo.

45

El término "curativo" tal como se utiliza aquí, indica la eficacia en el tratamiento de episodios progresivos que involucran (especialmente desregulados) la actividad del receptor de la tirosina quinasa.

50

El término "profiláctico", significa la prevención de la aparición o recurrencia de enfermedades que involucran la actividad desregulada del receptor de tirosina quinasa.

El término "retardo de la progresión" tal como se utiliza aquí significa especialmente la administración del compuesto activo a pacientes que están en una pre etapa o en una fase temprana de la enfermedad que se va a tratar, pacientes en los cuales se diagnostica por ejemplo una pre-forma de la enfermedad correspondientes o pacientes que están en una condición, por ejemplo, durante un tratamiento médico o una condición resultante de un accidente, bajo la cual es

55

probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente, o donde por ejemplo, pueda esperarse una metástasis en tratamiento.

5 Un animal es preferiblemente un animal de sangre caliente (o paciente), más preferiblemente un mamífero, especialmente un humano.

10 Cuando más adelante o anteriormente se menciona el término "uso" (como verbo o sustantivo) (con respecto al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), esto (si no se indica de forma diferente o se sugiere de forma diferente por el contexto) incluye una o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente (si no se establece otra cosa): el uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de una proteína quinasa (especialmente tirosina), el uso para la manufactura de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa proteínica, métodos de uso de uno o más compuestos de la fórmula I en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa proteínica y/o proliferativa, preparaciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I para el tratamiento de dicha enfermedad dependiente de la quinasa proteínica, y uno o más compuestos de la fórmula I del tratamiento de dicha enfermedad dependiente de la quinasa proteínica, tal como se ha apropiado y expeditivo si no se establece otra cosa. En particular, las enfermedades que se van a tratar son así preferidas para el "uso" de un compuesto de la fórmula I seleccionadas de (especialmente la tirosina) enfermedades dependientes de la quinasa proteínica ("dependiente" significa también "soportada", no solamente "únicamente dependiente", incluyendo también situaciones donde una enfermedad responde a la modulación, especialmente la inhibición, de una quinasa proteínica) mencionadas más abajo, especialmente enfermedades proliferativas mencionadas más abajo.

25 Cuando se menciona una quinasa proteínica, se relaciona con cualquier tipo de quinasa proteínica, especialmente serina/treonina y/o preferiblemente tirosina quinasas proteínicas, lo más preferiblemente una o más tirosina quinasas seleccionadas del grupo consistente de tie-2 y/o más especialmente PDGFR, VEGFR-2, c-Abl, Flt3, Ret y kit, incluyendo una o más formas alteradas o mutadas o alélicas de una cualquiera de estas (por ejemplo, las que dan como resultado la conversión del proto-oncogénico respectivo en un oncógeno, tal como mutantes constitutivamente activados, por ejemplo Bcr-Abl). Se abarca especialmente una forma altamente expresada de manera anormal, activada constitutivamente o de forma normal pero en el contexto dado de otro mecanismo regulatorio en un paciente relativamente sobrereactivo, y/o mutada.

30 La utilidad de los compuestos de presente invención en la modulación, especialmente como inhibidores, de quinasas proteínicas puede especial y paradigmáticamente demostrarse mediante los siguientes sistemas de prueba para las quinasas proteínicas mencionadas como se prefiere más arriba:

35 c-Abl, Bcr-Abl

La eficacia de los compuestos de la fórmula I como inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa proteínica c-Abl puede demostrarse como sigue:

40 Se lleva a cabo un ensayo enzimático *En vitro* en placas de 96 pozos como ensayo de enlazamiento de filtración tal como lo describe Geissler et al. En Cancer Res. 1992; 52:4492-4498, con las siguientes modificaciones. El dominio de quinasa etiquetado con His del c-Abl se clona y se expresa en el sistema baculovirus/Sf9 tal como lo describe Bhat et al. En J.Biol.Chem. 1997; 272:16170-16175. Se purifica una proteína de 37 kD (c-Abl quinasa) mediante un procedimiento en dos etapas sobre una columna de quelato de metal cobalto seguida por una columna de intercambio aniónico con un rendimiento de 1-2 mg/L de células Sf9 (Bhat et al. referencia citada).

45 La pureza de la c-Abl quinasa es > 90% tal como se estima por SDS-PAGE después de tinción con azul de Coomassie. La prueba contiene (volumen total de 30 µL): c-Abl quinasa (50 ng), 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 10 PM Na₃VO₄, 1 mM DTT y 0.06 µCi/assay [γ 33P]-ATP (5 µM ATP) utilizando 30 µg/ml de poli-Ala, Glu, Lys, Tyr-6:2:5:1 (Poly-AEKY, Sigma P1152) en presencia de DMSO al 1%. Las reacciones se terminan añadiendo 10 µL de EDTA 250 mM y 30 µL de la mezcla de reacción se transfieren sobre una membrana Immobilon-PVDF (Milipore, Bedford, MA, Estados Unidos), sumergida previamente durante 5 minutos en metanol, enjuagada con agua y luego sumergida durante 5 minutos con H₃PO₄ al 0,5% y montada sobre un repartidor al vacío con fuente de vacío desconectada.

50 Después de sembrar todas las muestras, se conecta al vacío y cada pozo se lava con 200 µL de H₃PO₄ al 0,5%. Las membranas se retiran y se lavan sobre un agitador con H₃PO₄ al 0.5% (4 veces) y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secar a temperatura ambiente, montándose sobre un marco Packard TopCount de 96 pozos, y

la adición de 10 de μL /pozo de Microscint TM (Packard). Utilizando este sistema de prueba, los compuestos de la fórmula I muestran valores IC_{50} de inhibición en el rango de 0.002 a 100 μM , usualmente entre 0.01 y 5 μM .

La inhibición de Bcr-Abl puede determinarse por una captura ELISA como sigue: La línea celular progenitora mieloide murínica 32Dd3 transfectada con el vector de expresión de p210 Bcr-Abl pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) se obtiene de J GriffEn (Bazzoni et al., J. CIEn Invest. 98, 521-8 (1996) , Zhao y otros, la sangre 90, 4687-9 (1997)). La célula expresa la proteína de fusión bcr-abl con una quinasa ABL constitutivamente activa y prolifera independiente del factor de crecimiento. Las células se expanden en un suero de ternera fetal al 10% RPMI 1640 (AMIMED; cat # 1-41F01), glutamina 2 mM (Gibco) ("medio completo"), y se prepara una solución de trabajo de reserva congelando alícuotas de 2×10^6 células por vial en un medio de congelación (suero fetal de ternera al 95%, 5% de dimetilsulfóxido (SIGMA, D-2650). Después de descongelar, las células se utilizan durante máximo 10-12 pasos para los experimentos. El dominio del anticuerpo anti-abl SH3 cat # 06 -466 de Upstate Biotechnology se utiliza para la ELISA. Para la detección de la fosforilación de bcr-abl, se utiliza el anticuerpo anti-fosfotirosina Ab PY20, etiquetado con una fosfatasa alcalina (PY10 (AP)) de ZIMED (cat. # 03-7722). Como comparación el compuesto de referencia, se utiliza (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-etilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina, en la forma de sal de metanosulfonato (monomesilato) (ST1571) (comercializada como Gleevec® o Glivec®, Novartis). Se prepara una solución de reserva de 10 mM en DMSO y se almacena a -20°C. Para las pruebas celulares, se diluye la solución de reserva en un medio completo en dos etapas (1:100 y 1:10) para producir una concentración de partida de 10 μM seguida por la preparación de tres diluciones seriadas en medio completo. No se encuentran problemas de solubilidad utilizando este procedimiento. Los compuestos de prueba de la fórmula I se tratan de forma análoga. Para el ensayo, se siembran 200.000 32D-bcr/abl células y 50 μl por pozo en placas de cultivos de tejidos de fondo redondo de 96 pozos. Se añaden 50 μl por pozo de las tres diluciones seriadas del compuesto de prueba en triplicado. Las concentración final del compuesto de prueba varía por ejemplo de 5 μM hasta 0.01 μM . Se utilizan como control células no tratadas. El compuesto se incuba junto con las células durante 90 minutos a 37°C, 5% de CO_2 , seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejidos a 1300 rpm (centrífuga Beckman GPR) y eliminación del sobrenadante por aspiración cuidadosa teniendo cuidado de no retirar ninguna de las células peletizadas. Las pellas de células se someten a lisis por adición de 150 μl de regulador para lisis (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 1% (detergente no iónico, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), orto-vanadato de sodio 2 mM, fenilmetil sulfonilfluoruro 1mM, aprotinina 50 $\mu\text{g/ml}$ y leupeptina 80 $\mu\text{g/ml}$), y bien se utilizaron inmediatamente para la ELISA o se almacenaron en congelación a -20°C hasta su uso. El anticuerpo del dominio anti-abl SH3 se recubre con 200 ng en 50 μl PBS por pozo para bloquear las placas ELISA (placas negras Packard HTRF-96; 6005207) durante la noche a 4°C. Después de lavar 3 veces con 200 μl /pozo de PBS que contiene 0.05% de Tween 20 (PBST) y 0.5% de TopBlock (Juro, cat. # TB 232010), se bloquean los sitios de enlace proteínico residuales con 200 μl /pozo de PBST, 3% de TopBlock durante 4 horas a temperatura ambiente, seguido por incubación con 50 μl de lisados de las células no tratadas o tratadas con compuestos de prueba (20 μg de proteína total por pozo) durante 3-4 horas a 4°C. Después de lavar 3 veces, 50 μl /pozo de PY20 (AP) (Zimed) se diluyen a 0.5 $\mu\text{g/ml}$ en regulador de bloqueo y se incuba durante la noche (4°C). Para todas las etapas de incubación, las placas se cubren con selladores de placas (Costar, cat. # 3095). Finalmente, las placas se lavan otras tres veces con regulador de lavado y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 μl /pozo del sustrato AP CPDStar RTU con Emerald II. Las placas se sellan ahora con selladores de placa Packard Top Sea™ -A (cat. # 6005185) se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y la luminiscencia se cuantifica midiendo los conteos por segundo (CPS) con un contador de centelleo de microplacas Packard Top count (Top count). Para la versión final optimizada de la ELISA, se transfieren 50 μl de los lisados de las células cultivadas, tratadas y lisadas en placas de cultivo de tejido de 96 pozos, y se transfieren directamente desde estas placas a las placas de ELISA que están recubiertas con 50 ng/pozo del dominio AB 06-466 policlonal de conejo ant-abl-SH3 de Upstate. La concentración de la AB PY20 (AP) antifosfotirosina puede reducirse a 0.2 $\mu\text{g/ml}$. El lavado, bloqueo e incubación con el sustrato luminiscente son como se mencionó más arriba. La cuantificación se logra como sigue: La diferencia entre las lecturas de ELISA (CPS) obtenida con los lisados de las células no tratadas 32D-bcr/abl y las lecturas de la muestra de ensayo (todos los componentes, pero sEn lisado celular) se calcula y se toma como 100% reflejando la proteína constitutivamente fosforilada bcr-abl presente en estas células. La actividad del compuesto en la actividad de la bcr-abl quinasa se expresa como porcentaje de reducción de la fosforilación de bcr-abl. Los valores para IC_{50} se determinan a partir de estas curvas de respuesta por inter o extrapolación gráfica.

RET

La inhibición de la RET quinasa puede determinarse como sigue:

Clonación y expresión: El vector donador del baculovirus pFB-GSTX3 se utiliza para generar un baculovirus recombinante que expresa la región de aminoácidos 658-1072 (Swiss prot No. Q9BTBO) del dominio citoplasmático de la quinasa del RET-MEN2A humano que corresponde con el dominio de la quinasa tipo silvestre de RET (wtRET) y RET-Men2B, que difiere del wtRET por la mutación activadora en el circuito de activación M918T. La secuencia de codificación para el dominio citoplasmático del wtRET se amplifica mediante PCR a partir de una biblioteca de ADNc utilizando cebadores específicos. El RET-Men2B se genera a través de mutagénesis dirigida al sitio que da como resultado la mutación M918T. Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pFB-GSTX3 se hacen compatibles por ligamiento por digestión con Sall y KpnI. El ligamiento de estos fragmentos de ADN da como resultado los plásmidos donadores de baculovirus pFB-GX3-RET-MEN2A y pFB-GX3-RET-Men2B, respectivamente.

Producción de virus: Los plásmidos donadores de baculovirus que contienen los dominios de quinasa se transfectan en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y las células transfectadas son sembradas sobre placas de agar selectivas. Las colonias sEn inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (portado por la bacteria) son azules. Las colonias individuales blancas se seleccionan y el ADN viral (bacmid) se aísla a partir de las bacterias mediante procedimientos estándar de purificación de plásmidos. Las células Sf9 o las células Sf21 (American Type Culture Collection) se transfectan entonces en matraces de 25 cm² con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin.

Expresión proteínica en células Sf9: Los medios que contienen virus se recolectan a partir de los cultivos de células transfectadas y se utilizan para la infección para incrementar su título. Los medios que contienen virus obtenidos después de dos rondas de infección se utilizan para la expresión proteínica a gran escala. Para la expresión proteínica a gran escala se siembran placas de cultivos de tejido redondas de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectan con 1 mL de los medios que contienen el virus (aproximadamente 5 MOIs). Después de 3 días, las células se raspan de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Las pellas de células de 10-20, placas de 100 cm² se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis enfriado con hielo (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1%, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos y luego se centrifugan a 5,000 rpm durante 20 minutos.

Purificación de proteínas etiquetadas con GST: El lisado de células centrifugadas se carga sobre una columna de 2 ml de glutatona-sefarsosa (Pharmacia) y se lava 3 veces con 10 ml de Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Las proteínas etiquetadas con GST se eluyen entonces mediante 10 aplicaciones (cada una de 1 ml) de Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, glutatona reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y se almacenan a -70°C.

Medición de la actividad enzimática: Las pruebas de tirosina quinasa proteínica con las proteínas GST-wtRET o GST-RET-Men2B purificadas se llevan a cabo en un volumen final de 30 µL que contiene 15 ng bien sea de GST-wtRET o GST-RET-Men2B en su estado de proteína, Tris-HCl 20 mM, pH 7.5, MnCl₂ 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 3 µg/ml de poli (Glu, Tyr) 4:1, 1% de DMSO, ATP (γ-[³³P] ATP 0.1 µCi) 2.0 µM. La actividad se prueba en presencia o ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ³³P a partir de [γ³³P] ATP en poli (Glu, Tyr) 4:1. La prueba se lleva a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo condiciones descritas más arriba y se termina mediante la adición de 20 µL de EDTA 125 mM. Subsecuentemente, se transfieren 40 µL de la mezcla de reacción sobre una membrana Immobilon-PVDF (Milipore) previamente sumergida durante 5 minutos en metanol, enjuagada con agua, luego sumergida durante 5 minutos en H₃PO₄ al 0.5% y montada sobre un repartidor al vacío con fuente de vacío desconectada. Después de sembrar todas las muestras, se conecta al vacío y cada pozo se enjuaga con 200 µL de H₃PO₄ 0.5%. Las membranas se retiran y se lavan 4 veces sobre un agitador con H₃PO₄ al 1.0%, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secarse a temperatura ambiente, se montan sobre un marco de 96 pozos Packard TopCount, y la adición de 10 de µL/pozo de Microscint TM (Packard). Los valores IC₅₀ se calculan mediante análisis por regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, a 4 concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 µM). Una unidad de actividad de quinasa proteínica se define como un nmol de ³³P transferido a partir de [γ³³P] ATP al sustrato proteína/minuto/mg de proteína a 37°C. Los compuestos de la fórmula I aquí muestran valores de IC₅₀ en el rango comprendido entre 0.07 y 20 µM, especialmente entre 0.1 y 5 µM.

PDGFR

La eficacia de los compuestos de la fórmula I como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de c-Kit y PDGFR puede demostrarse como sigue:

La BaF3-Tel-PDGFRbeta es un derivado celular del linfoma de células proB murínicas BaF3 [la línea celular BaF3 está disponible a partir de la German Collection de Microorganisms y Cell Cultures (DSMZ), Braunschweig, Alemania] que se hace independiente de IL-3 mediante transducción estable con PDGFR-β activada por fusión con Tel tipo silvestre (Golub T.R. et al., Cell 77 (2):. 307-316, 1994), o c-kit activado por mutación de D816V, respectivamente. Las células se

cultivan en RPMI-1640 (Animed # 1-14F01-I), complementado con L-glutamina al 2% (Animed # 5-10K50-H) y 10% de suero de ternera fetal (FCS, Animed # 2-01F16-I). Las células de BaF3 tipo silvestre no transfectadas se mantienen en el medio anterior más 10 U/ml de IL-3 (interleucina-3 de ratón, Roche # 1380745).

- 5 Las células se diluyen en medio fresco hasta una densidad final de 3×10^5 células por ml y se siembran alícuotas de 50 μ l en placas de 96 pozos (1.5×10^4 células por pozo). Se añaden 50 μ l de soluciones de compuesto 2 veces. Como control interno, se utiliza rutinariamente el inhibidor de quinasa PKC412. Las células de control tratadas con DMSO (concentración final 0.1%) sirven como referencia de crecimiento (definida como 100% de crecimiento). Además, se determina un valor blanco en placa rutinariamente en un pozo que contiene solamente 100 μ l de medio y no contiene
- 10 células. Las determinaciones de IC_{50} se llevan a cabo con base en ocho diluciones seriales 3 veces del compuesto de prueba, comenzando a 10 μ M. Después de la incubación de las células durante 48 horas a 37°C y CO₂ al 5%, se establece el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad de las células mediante la prueba de reducción del colorante de sal de sodio de resazurina (conocida comercialmente como prueba de AlamarBlue), básicamente, como se ha descrito anteriormente (O'Brien J. et al., Eur. J. Biochem 267: 5421-5426, 2000). Se añaden 10 μ l. de AlamarBlue por pozo y las
- 15 placas se incuban durante 6 horas a 37°C y CO₂ al 5%. Después de lo anterior, se mide la fluorescencia utilizando un lector de placas de 96 pozos Gemini (Molecular Devices) con los siguientes parámetros: excitación 544 nm y emisión 590 nm. Los datos originalmente adquiridos se exportan en un formato de archivo Excel. Para el análisis de datos, se sustrae el valor de la placa de blanco para todos los puntos de datos. El efecto antiproliferativo de un compuesto mediante la lectura AlamarBlue se calcula entonces como porcentaje del valor de las células de control definido como
- 20 100%. Los valores IC_{50} se determinan utilizando el programa de *software* XLfit. Los compuestos de la fórmula I muestran un IC_{50} para el PDGFR- β en el rango de 0.001 a 20 μ M, especialmente entre 0.002 y 0.1 μ M.

El c-Kit puede medirse de forma análoga utilizando derivados de células del linfoma proB murínicas BaF3-KitD816V.

25 Quinasa del receptor FLT3

Para buscar los compuestos que apuntan al FLT3, pueden emplearse dos clases diferentes de ensayos:

- 30 La actividad de la Flt3 quinasa se determina como sigue: El vector del donador de baculovirus pFbacG01 (GIBCO) se utiliza para generar un baculovirus recombinante que expresa la región de aminoácidos de los aminoácidos 563-993 del dominio de la quinasa citoplásmica del Flt3 humano. La secuencia de codificación para el dominio citoplasmático del Flt3 se amplifica mediante PCR a partir de bibliotecas humanas de ADNc (Clontech). Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pFbacG01 se hacen compatibles para ligamiento por digestión con BamH1 y HindIII. El ligamiento de estos fragmentos de ADN da como resultado el plásmido del donador de baculovirus Flt-3 (1.1). La
- 35 producción de los virus, la expresión de las proteínas en las células Sf9 y la purificación de la proteína fusionada con GST se lleva a cabo como sigue:

Producción de virus: vector de transferencia (pFbacG01-FLT-3) que contiene el dominio Flt3-quinasa se transfecta en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y las células transfectadas se siembran sobre placas de agar selectivas. Las colonias

40 sEn inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (llevado a cabo por las bacterias) son azules. Se seleccionan las colonias blancas individuales y se aísla el ADN viral (bacmid) de las bacterias mediante procedimientos estándar de purificación de plásmidos. Las células Sf9 o Sf21 (American Type Culture Collection) se transfieren entonces en matraces con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin.

- 45 *Determinación de la expresión proteínica a escala pequeña de células Sf9:* El medio que contiene el virus se recolecta del cultivo de células transfectadas y se utiliza para la infección con el fEn de incrementar su título. El medio que contiene el virus obtenido después de dos rondas de infección se utiliza para expresión proteínica a gran escala. Para la expresión proteínica a gran escala, se siembran placas de cultivo de tejido redondas de 100 cm² con 5×10^7 células/placa y se infectan con 1 ml de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOIs). Después de 3 días, se
- 50 raspan las células de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Las pellas de células de 10-20 placas cada una con 100 cm² se resuspenden en 50 ml de regulador de lisis enfriado con hielo (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1%, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos y luego se centrifugan a 5000 rpm durante 20 minutos. *Purificación de la proteína etiquetada con GST:* El lisado de células centrifugadas se carga sobre una columna de 2 ml de glutatona-sefaroza (Pharmacia) y se lava tres veces con 10 ml de Tris-HCl 25 mM,
- 55 pH 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM; NaCl 200 mM. La proteína etiquetada con GST se diluye entonces mediante 10 aplicaciones (de 1 ml cada una), de Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, glutatona reducida a 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y se almacena a -70°C.

Medición de la actividad enzimática: las pruebas de tirosina quinasa proteínica purificadas con GST-Flt2 se llevan a cabo en un volumen final de 30 µl que contiene 200-1800 ng de la proteína enzimática (dependiendo de la actividad específica), Tris-HCl 20 mM, pH 7.6, MnCl₂ 3 mM, MgCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 10 µM, 3 µg/ml de poli (Glu, Tyr) 4:1, DMSO al 1%, ATP 6.0 µM y [γ ³³P] ATP 1 µCi. La actividad se prueba en presencia o ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ³³P a partir de [γ ³³P] ATP en el sustrato poli (Glu-Tyr). La prueba (30 µl por pozo) se lleva a cabo sobre placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo condiciones descritas más abajo y se termina mediante la adición de 20 µl de EDTA 125 mM. Subsecuentemente, se transfieren 40 µl y cada mezcla de reacción sobre una membrana Immobilon-PVDF (Milipore, Bedford, MA, Estados Unidos), sumergida previamente durante 5 minutos en metanol, enjuagada con agua y luego sumergida durante 5 minutos con H₃PO₄ al 0.5% y montada sobre un repartidor al vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de sembrar todas las muestras, se conecta el vacío y cada pozo se enjuaga con 200 µl de H₃PO₄ al 0.5%. Las membranas se retiran y se lavan 4 veces sobre un agitador con H₃PO₄ al 1.0%, una vez con metanol. Las membranas se cuentan entonces individualmente después del secado a temperatura ambiente, se montan sobre un marco de 96 pozos de Packard TopCount y la adición de 10 µl/pozo de Microscint TM (Pakard). Los valores IC₅₀ se calculan por análisis por regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, a cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 µM). Una unidad de quinasa proteínica se define como un nmol de ³³P ATP transferido a partir de [γ ³³P] ATP al polipéptido sustrato por minuto por mg de proteína a 37°C. Los compuestos de la fórmula I aquí muestran valores de IC₅₀ en el rango comprendido entre 0.03 y 100 µM, preferiblemente entre 0.2 y 10 µM.

Adicionalmente, puede utilizarse una prueba basada en células para identificar los inhibidores de los receptores mutantes FLT3 de tirosina quinasa. La técnica general involucra la comparación de los efectos de los inhibidores posibles sobre las líneas celulares que dependan del FLT3 mutante para la proliferación, versus las líneas celulares que no dependan del FLT3 mutante para la proliferación. Se utilizan líneas celulares que expresan dos formas diferentes de FLT3 mutante activado:

- Células Ba/F3-FLT3-ITD que expresan un mutante FLT3 con una "duplicación interna en tándem (ITD) con el dominio yuxtamembrana del receptor.

- Células Ba/F3-FLT3-D835Y que expresan un receptor FLT3 que contiene una mutación que convierte la asparagina en la posición 835 en tirosina.

Los compuestos de prueba de la fórmula I pueden demostrar la capacidad de inhibir la proliferación tanto de las células Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-D835Y mientras que por otro lado usualmente no inhiben el crecimiento de las células Ba/F3 no transformadas en concentraciones de hasta 500 nM, y los efectos inhibidores del crecimiento de un compuesto de la fórmula I sobre células Ba/F3-FLT3-ITD puede ser revertido mediante la adición de altas concentraciones de IL-3 para proveer una señal de viabilidad alternativa. En las concentraciones requeridas para inhibir la proliferación de las líneas celulares dependiente de FLT3, los compuestos de la fórmula I pueden demostrar ser no citotóxicos contra varias líneas celulares humanas de leucemia y linfoma que no tienen los receptores FLT3 mutantes (quinasas hiperactivadas), sugiriendo que el fármaco tiene un alto grado inesperado de especificidad como agente citotóxico. Globalmente estos resultados indican que los compuestos de la fórmula I pueden ser potentes inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa del receptor mutante FLT3 y que es un candidato promisorio para el uso en el tratamiento de pacientes con receptores mutantes FLT3. En particular los compuestos ensayados de la fórmula I pueden mostrar la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa del receptor FLT3 en concentraciones en el rango de 0.00015 a 1.0 µM.

Autofosforilación de VEGF-R (KDR)

La inhibición del autofosforilación del receptor inducido por VEGF puede confirmarse en experimentos *En vitro* en células tales como células CHO transfectadas, las cuales expresan de forma permanente el VEGF-R2 (KDR) humano, se siembran en medio de cultivo completo (con 10% de suero de ternera fetal = FCS) en placas de cultivo de células de 6 pozos y se incuban a 37°C bajo CO₂ al 5% hasta que muestran aproximadamente un 80% de confluencia. Los compuestos que se van a probar se diluyen en medio de cultivo (sEn FCS, con 0.1% de albúmina de suero bovino) y se añaden a las células. (Los controles comprenden medio sEn compuestos de prueba). Después de dos horas de incubación a 37°C, se añade VEGF recombinante, la concentración final de VEGF es 20 ng/ml. Después de cinco minutos adicionales de incubación a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS enfriado por hielo (solución salina regulada con fosfato) e inmediatamente se someten a lisis en 100 µl de regulador de lisis por pozo. Los lisados se centrifugan entonces para eliminar los núcleos celulares, y las concentraciones de las proteínas en los sobrenadantes

se determinan utilizando una prueba comercial para proteína (BIORAD). Los lisados pueden entonces ser usados inmediatamente o, si es necesario, se pueden almacenar a -20°C.

Se lleva a cabo un ELISA en sándwich para medir la fosforilación de VEGF-R2: se inmoviliza un anticuerpo monoclonal a VEGF-R2 (por ejemplo Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin, Novartis o anticuerpos monoclonales comparables) sobre placas de ELISA negras (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Entonces se lavan las placas y los sitios de enlace libres a la proteína restantes se saturan con TopBlock® al 3% (Juro, cat. # TB232010) en solución salina regulada con fosfato con Tween 20® (monolaurato de polioxietilén (20) sorbitano, ICI/Uniquema) (PBST). Los lisados celulares (20 µg de proteína por pozo) se incuban entonces en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20: AP de Zimed). Las placas se lavan de nuevo y los enlazamientos de los anticuerpos de antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestran utilizando un sustrato AP luminiscente (CDP-Star, listo para su uso, con Emerald II; Applied Biosistemas). La fluorescencia se mide en un Contador de Centelleo de Microplacas Packard Top Count. La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF) y el del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación del VEGF-R2 inducida por VEGF (= 100%). La actividad de las sustancias probadas se calcula como porcentaje de inhibición de la fosforilación de VEGF-R2 inducida por VEGF, donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como el IC₅₀ (dosis inhibidora para 50% de inhibición). Los compuestos de la fórmula I aquí muestran un IC₅₀ en el rango de 0.01 a 20 µM, especialmente entre 0.1 y 1.0 µM.

VEGF-R1

La inhibición de VEGF-R1 puede demostrarse como sigue: la prueba se lleva a cabo utilizando tirosina quinasa receptor de Flt-1 VEGF. El procedimiento detallado es como sigue: Se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente 30 µl de solución de quinasa (dominio de quinasa de FLT-1, Shibuya et al., Oncogen 5, 519-24 [1990], de acuerdo con la actividad específica, con el fin de alcanzar una actividad de 4000-6000 recuentos por minuto [CPM] en la muestra sin inhibidor) en 20 mM de Tris.HCl pH 7.5, dicloruro de manganeso (MnCl₂) 3 mM, cloruro de magnesio (MgCl₂) 3 mM y 3 mg/ml de poli (Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Suiza), 8 µM [³³P] ATP (0.2 µCi/lote), sulfóxido de dimetilo al 1%, y 0 a 50 µM del compuesto que se va a probar se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina mediante la adición de 10 µl de etilendiaminotetraacetato (EDTA) 0.25 M pH 7. Utilizando un dispensador multicanal (LAB SISTEMAS, Estados Unidos), se aplica una alícuota de 20 µl a una membrana Immobilon P PVDF (= difluoruro de polivinilo) (Milipore, USA), el cual se incorpora en un distribuidor de filtro de microtítulo Milipore, y se conecta a un vacío. Después de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava cuatro veces sucesivamente en un baño que contiene ácido fosfórico al 0.5% (H₃PO₄), se incuba durante 10 minutos cada vez con agitación, y luego se monta en un distribuidor Hewlett Packard TopCount y la radiactividad se mide después de la adición de 10 µl de Microscint® (líquido contador de β-centelleo; Packard USA.). Los valores IC₅₀ se determinan mediante análisis por regresión lineal de los porcentajes de la inhibición de cada compuesto en tres concentraciones (como regla 0.01, 0.1, y 1 µM).

La eficiencia de los compuestos de la fórmula I como inhibidores del crecimiento de tumores puede demostrarse utilizando diversos modelos *En vivo*, por ejemplo, como sigue:

Por ejemplo, con el fin de probar si un compuesto de la fórmula I, por ejemplo, de acuerdo con uno de los ejemplos dados más abajo, inhibe la angiogénesis mediada por VEGF *En vivo*, se prueba su efecto sobre la respuesta angiogénica inducida por VEGF en un modelo de implante de factor de crecimiento en ratones: Se llena una cámara de teflón porosa (volumen 0.5 mL) con 0.8% p/v de agar que contiene heparina (20 unidades/ml) con o sin factor de crecimiento (2 µg/ml de VEGF humano) que se implanta subcutáneamente en el flanco dorsal de ratones C57/C6. Los ratones se tratan con el compuesto de prueba (por ejemplo, 25, 50 o 100 mg/kg p.o una vez al día) o con vehículo iniciando el día de la implantación de la cámara y continuando durante 4 días después. Al final del tratamiento, los ratones son sacrificados y se retiran las cámaras. El tejido vascularizado que crece alrededor de la cámara se retira cuidadosamente y se pesa, y se establece el contenido de sangre midiendo el contenido de hemoglobina del tejido (método Drabkins; Sigma, Deisenhofen, Alemania). Se ha demostrado previamente que estos factores de crecimiento inducen el incremento dependiente de la dosis en el peso y en el contenido de sangre de este tejido que crece (caracterizado histológicamente por contener fibroblastos y pequeños vasos sanguíneos) alrededor de las cámaras y que esta respuesta se bloquea mediante anticuerpos que neutralizan específicamente el VEGF (véase Wood JM et al., Cancer Res. 60 (8), 2178-2189, (2000); y Schlaeppli et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 125, 336-342, (1999)).

Con tales tipos de modelo es posible mostrar la inhibición del crecimiento tumoral con compuestos de la fórmula I cuando se prueban.

Autofosforilación del receptor Tie-2

5

La inhibición de la autofosforilación del receptor Tie-2 puede confirmarse mediante un experimento *En vitro* en células tales como células COS transfectadas (Número ATCC: CRL-1651), las cuales expresan de forma permanente el Tie-2 humano (SwissProt AccNo Q02763), que se siembran en un medio de cultivo completo (con 10% de suero de ternera fetal = FCS) en placas de cultivo celular de 6 pozos y se incuban a 37°C bajo CO₂ al 5% hasta que muestran aproximadamente un 90% de confluencia. Los compuestos que se van a probar se diluyen entonces en medio de cultivo (sEn FCS, con 0.1% de albúmina de suero bovino) y se agregan a las células. Los controles comprenden medios sEn compuestos de prueba. Después de 40 minutos de incubación a 37°C, se añade orto vanadato para dar la concentración final de 10 mM. Después de una incubación adicional durante 20 minutos a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS enfriado con hielo (solución salina regulada con fosfato) e inmediatamente se someten a lisis en 100 µl de regulador de lisis por pozo. Los lisados se centrifugan entonces para eliminar los núcleos celulares, y se determinan las concentraciones de proteína de los sobrenadantes utilizando una prueba comercial de proteína (BioRad). Los lisados pueden entonces ser utilizados inmediatamente o, si es necesario, almacenados a -20°C.

Se lleva a cabo una prueba de ELISA en sándwich para medir la fosforilación de Tie-2: Se inmoviliza un anticuerpo monoclonal al Tie-2 (por ejemplo anti-TIE2 clon AB33, Upstate, Cat N° 05-584, o un anticuerpo monoclonal comparable) usando 0.1 ml de una solución de 2µg/ml sobre placas de ELISA negra (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Entonces se lavan las placas y los sitios de enlace de proteína libres remanente se saturan con un 3% TopBlock® (Juro, cat. # TB232010) en solución salina regulada con fosfato con Tween 20® (monolaurato de polioxietilén (20) sorbitano, ICI/Uniquema) (PBST). Los lisados celulares (100 µg de proteína por pozo) se incuban entonces en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20: AP de Zimed). Las placas se lavan de nuevo y el enlazamiento del anticuerpo antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestra entonces utilizando un sustrato AP luminiscente (CDP-Star, listo para su uso, con Emerald II; Applied Biosistemas). La luminiscencia se mide en un Contador de Cintilación de microplaca Packard Top Count. La diferencia entre la señal y el control positivo (estimulado con vanadato) y la del control negativo (no estimulado) corresponde a la fosforilación máxima de Tie-2 (= 100%). La actividad de la sustancia probada se calcula como porcentaje de inhibición de la fosforilación de Tie-2 máxima, y la concentración de sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como el IC₅₀ (la dosis inhibidora para 50% de inhibición). Para los compuestos de la fórmula I, pueden encontrarse preferiblemente valores IC₅₀ en el rango de 0.05 a 20 µM, por ejemplo, más preferiblemente de 0.1 a 10 µM. A la vista de sus propiedades moduladoras de la quinasa proteínica (especialmente inhibición) y/o la posibilidad de otros mecanismos aún no conocidos, el uso de los presentes compuestos en el tratamiento de una variedad de enfermedades proliferativas, incluyendo aquellas mencionadas más abajo, y/o enfermedades que dependen de la actividad de quinasa proteínica (especialmente inapropiada) se considera posible.

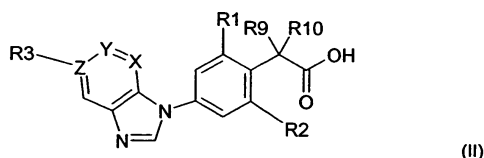
Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de leucemias (de tipo adulto o infantil), especialmente leucemia mielogenosa crónica (CML), AML (leucemia aguda mieloide), AML con mielodisplasia trilineal (AMLITMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), síndrome mielodisplástico (MDS), así como MLL (leucemia de línea mixta); tumores sólidos diferentes (especialmente primarios, pero también derivados), (incluyendo tipos benignos o especialmente malignos) tales como sarcoma (por ejemplo, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi o sarcomas de parte suave tales como Dermatofibrosarcoma protuberans), tumores estromales gastrointestinal (GIST), seminoma, carcinoides, tumores de mastocitos, carcinomas de pulmón, tales como carcinoma de células pulmonares grandes o pequeñas, carcinomas bronquiales, tales como carcinoma bronquial de células pequeñas, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma de tiroides papilar/folicular, linfomas malignos, linfomas No Hodgkin, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), feocromocitoma, carcinoma de tiroides, por ejemplo, carcinoma de tiroides medular, hiperplasia/adenoma de paratiroides, carcinoma de mama, cáncer de colon, adenoma colorrectal, cáncer ovárico, carcinoma de próstata, glioblastoma, tumores cerebrales, carcinoma de próstata (incluyendo también adenocarcinomas y metástasis ósea), gliomas malignos (astrocitoma/glioblastomas anaplásticos), cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma del riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, estómago (especialmente tumores gástricos), recto, vagina, cervix, endometrio, mieloma múltiple, tumores del cuello y cabeza, por ejemplo, carcinoma escamoso de la cabeza y cuello, incluyendo neoplasias, especialmente de carácter epitelial, por ejemplo en el caso del carcinoma mamario, nefroesclerosis maligna; o de otras hiperplasias o enfermedades proliferativas tales como mastocitosis, síndrome mieloproliferativo asociado, urticaria pigmentosa, una hiperproliferación epidérmica (diferente a cáncer),

especialmente psoriasis, hiperplasia prostática, enfermedades inflamatorias tales como enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, especialmente artritis, tales como artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónico, aterosclerosis arterial o post trasplante, otras enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, proliferación de músculo suave en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis (por ejemplo inducida por injertos) después de una angioplastia; retinopatías (por ejemplo isquémicas), degeneración de la mácula (por ejemplo, en relación con la edad), otras enfermedades del ojo, tales como retinopatía diabética y glaucoma neovascular; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis; nefropatía diabética; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la enfermedad de Crohn, síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos a trasplantes (por ejemplo, crónicos) y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado, enfermedades proliferativas de células mesangiales y/o lesiones del tejido nervioso. Además pueden utilizarse como inmunosupresores, como una ayuda en la curación de heridas libres de cicatriz y para el tratamiento de manchas por la edad y dermatitis por contacto.

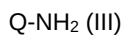
A pesar de los mecanismos mencionados en "Antecedentes de la invención", sorprendentemente también la inhibición del tie-2 puede mostrarse como útil contra las enfermedades proliferativas, especialmente los tumores sólidos.

Proceso de Manufactura

Un compuesto de la fórmula I puede prepararse de forma análoga a los métodos que para otros compuestos, son conocidos en principio en la técnica, de modo que para los nuevos compuestos de la fórmula I el proceso es novedoso como proceso de analogía, preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula II:



o un derivado reactivo del mismo, donde R1, R2, R3, R9, R10, X, Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto amino de la fórmula III,



donde Q es como se definió para un compuesto de la fórmula I, y, si se desea, transforma un compuesto obtenible de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, transformando una sal de un compuesto obtenible de la fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, transformando un compuesto libre obtenible de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separando una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de la fórmula I en isómeros individuales; donde cualquiera o ambos materiales de partida de la fórmula 2 y/o los grupos funcionales 3 que no toman parte en la reacción pueden estar presentes en forma protegida y los grupos protegidos se retiran para obtener un compuesto de la fórmula I.

La condensación de un ácido de la fórmula II, o un derivado reactivo de la misma, bajo () preferiblemente tiene lugar bajo condiciones de condensación habituales, donde entre los derivados reactivos posibles de un ácido de la fórmula II se prefieren ésteres reactivos (tales como el hidroxibenzotriazol (HOBt), pentafluorofenil, 4-nitrofenil o N-hidroxisuccinimida éster), ácidos halógenouros (tales como el ácido clorhídrico o bromhídrico) o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanóicos inferiores o anhídridos simétricos). Los derivados de ácido carbónico reactivos también pueden y preferiblemente se forman *En situ*. La reacción puede llevarse a cabo disolviendo los compuestos de las fórmulas II y III en un solvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halógenoado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, una mezcla de dos o más de tales solventes, o mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, diisopropilietilamina (DIEA) o N-metilmorfolina y, si el reactivo derivado del ácido de la fórmula II se forma *En situ*, un agente de acoplamiento adecuado que forma un derivado reactivo preferido del ácido carbónico de fórmula III *En situ*, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/ HOBt); Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCI); O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilo; uronio tetrafluoroborato (TPTU); O-benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tetrametilo; uronio tetrafluoroborato (TBTU); (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio-hexafluorofosfato (PyBOP), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilo; carbodiimida hidrocloreuro/hidroxibenzotriazol o 1-hidrox-7-azabenzotriazol (EDC/HOBt o EDC/HOAt) o HOAt solo, o con (1-cloro-2-

metil-propenil)-dimetilamina. Para revisión de algunos otros agentes acoplantes posibles, véase por ejemplo, Klauser; Bodansky, *Synthesis* 1972, 453-463. La mezcla de reacción se agita preferiblemente a temperatura ambiente desde aproximadamente -20 a 50°C, especialmente desde -5°C a 30°C, por ejemplo a 0°C hasta temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón. Si se requiere, tiene lugar la eliminación subsecuente de los grupos protectores. La eliminación subsecuente de un grupo protector, tal como tert-butoxicarbonilo, metoximetilo, bencilo, 2-(trimetilsililo)-etoxicarbonilo o tert-butildimetilsililo, si se requiere, tiene lugar bajo condiciones estándar, habiéndose también en la literatura mencionada más abajo bajo las condiciones generales del proceso.

10 Reacciones y Conversiones Opcionales

Los compuesto de la fórmula I, o formas protegidas de los mismos obtenidos directamente de acuerdo con el procedimiento precedente o después de introducir grupos protectores nuevos, los cuales se incluyen subsecuentemente como materiales de partida para conversiones aún si no se mencionan específicamente, pueden convertirse en compuestos diferentes de la fórmula I de acuerdo con procedimientos conocidos, cuando se requiere la eliminación subsiguiente de grupos protectores.

Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I, donde Q es arilo que está sustituido por yodo o bromo y posiblemente uno o más sustituyentes adicionales, tales como trifluoro, por ejemplo, donde Q es 4-yodo-3-trifluorometilfenilo, el bromo o yodo pueden ser remplazados con fenilo sustituido o no sustituido, tal como 4-cianofenilo, por reacciones de acoplamiento con el ácido fenilborónico sustituido o no sustituido correspondiente de la fórmula IV.



donde Phe es arilo no sustituido o sustituido, en presencia de un catalizador, especialmente PdCl_2 (dppf) preferiblemente también una base, tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio, en un solvente o mezcla de solventes apropiados, por ejemplo, tolueno/agua, a, por ejemplo, temperaturas elevadas, por ejemplo, entre 30°C y la temperatura de reflujo (preferida).

Las sales de los compuestos de la fórmula I que tienen al menos un grupo formador de sales pueden prepararse de una manera conocida per se. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la fórmula I que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos, o hidrógenoocarbonatos, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrógenoocarbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o con una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal como componente preferido. Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I se obtienen de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o con un reactivo adecuado de intercambio aniónico. Las sales internas de los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hasta el punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.

Una sal del compuesto de la fórmula I puede convertirse de forma habitual en el compuesto libre; las sales metálicas y de amonio pueden convertirse, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con agente básico adecuado. En ambos casos, pueden utilizarse intercambiadores de iones adecuados.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereómeros, pueden separarse de sus isómeros correspondientes de una manera conocida per se por medio de métodos de separación apropiados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes y procedimientos similares. La separación puede tener lugar bien al nivel de uno de los compuestos de partida o en un compuesto de la fórmula I por sí mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, por formación de sales con un ácido quiral enantiomericamente puro o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando substratos cromatográficos con ligandos quirales.

Los intermedios y productos finales pueden manipularse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización y similares.

Materiales de Partida

5

Los materiales de partida, incluyendo intermedios para los compuestos de la fórmula I, tales como los compuestos de las fórmulas If y III, pueden prepararse por ejemplo, de acuerdo con métodos que son conocidos en la técnica, de acuerdo con métodos descritos en los ejemplo o métodos análogos a los descritos en los ejemplos, y/o son conocidos o comercialmente disponibles.

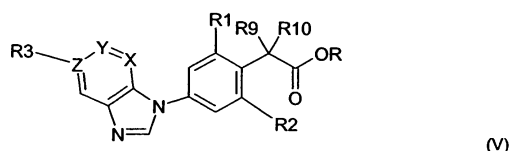
10

En la descripción subsiguiente de materiales de partida e intermedios y sus síntesis, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X, Y y Z y Q tienen los significados dados más arriba en los ejemplos para los materiales de partida o intermediarios respectivos, si no se indica otra cosa directamente o por el contexto. Los grupos protectores, si no se mencionan específicamente, pueden introducirse y eliminarse en la etapas apropiadas con el fin de prevenir de grupos funcionales, cuyas reacciones no se desean en la etapa o etapas de reacción correspondientes, empleando grupos protectores, métodos para su introducción y su eliminación tal como se describen más arriba o más adelante, por ejemplo, en las referencias mencionadas bajo "condiciones generales de procesos". La persona experimentada en la técnica será capaz fácilmente de decidir si y cuáles de esos grupos protectores son útiles o requeridos.

15

20

Un material de partida de la fórmula II puede prepararse, por ejemplo, a partir de un éster correspondiente (el cual, si es un éster activo, puede ser utilizado directamente como derivado reactivo de un compuesto de la fórmula II en el proceso de manufactura de un compuesto de la fórmula I) de la fórmula V,



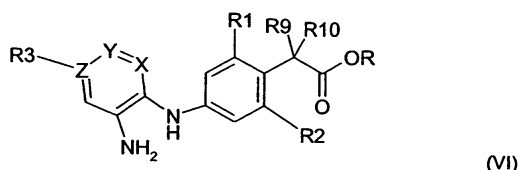
donde R es el resto de un alcohol, e.g. alquilo o fenil-alquilo inferior, tal como metilo, etilo o bencilo, por hidrólisis, e.g.

25

En la presencia de bases, tal como un hidróxido de metal alcalino, e.g. hidróxido de litio, en un solvente apropiado, tal como un éter, e.g. tetrahidrofurano, a temperaturas habituales, e.g. de 20 a 50°C, o En en presencia de ácidos, tal como ácidos hidrohalegenados, e.g. ácido clorhídrico, en un solvente apropiado, tal como agua, a temperaturas habituales, e.g. desde 50°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

30

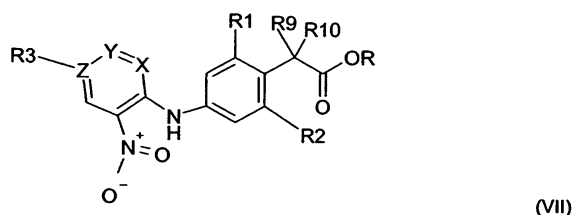
Un compuesto de la fórmula V puede, por ejemplo, prepararse a partir de un compuesto amino de la fórmula VI,



donde R es como se definió para un compuesto de la fórmula V, por reacción con una forma apropiada de ácido fórmico, especialmente tri-alquilo inferior ortoformiato, tal como trietilo ortoformiato, de manera preferible a temperaturas elevadas, e.g. bajo condiciones de reflujo, y En la presencia o de manera preferible la ausencia de un solvente apropiado.

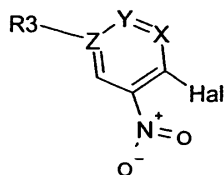
35

Un compuesto amino de la fórmula VI puede, por ejemplo, prepararse reduciendo un nitro precursor correspondiente de la fórmula VII,



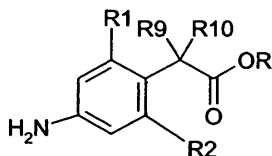
donde R es como se definió para un compuesto de la fórmula V, de manera preferible por hidrógenoación catalítica, e.g. con hidrógeno en la presencia de un catalizador Raney, tal como níquel Raney, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, e.g. metanol, a temperaturas habituales, e.g. desde 0 a 50°C.

- 5 Un compuesto nitro de la fórmula VII puede, por ejemplo, prepararse haciendo reaccionar un compuesto halo de la fórmula VIII,



(VIII)

donde Hal es halo, especialmente fluoro, cloro o bromo, bajo condiciones de sustitución con una amina de la fórmula IX,



(IX)

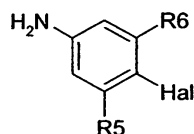
- 10 donde R es como se definió para un compuesto de la fórmula V, bajo condiciones apropiadas - e.g., donde Z es N y cada uno de Y y X es CH y Hal es Cloro o bromo. En un compuesto de la fórmula VIII, de preferencia a temperaturas elevadas, e.g. desde 30°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, en un solvente apropiado, tal como un alcohol y/o un éter, e.g. metanol y/o dioxano; En the case donde X es N, Y es CH y Z es C, en la presencia o (especialmente if R2 es halo) ausencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un solvente apropiado, tal como un alcohol y/o un éter, e.g. metanol y/o dioxano, de manera preferible a temperaturas elevadas, e.g. desde 30°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción; o donde X y Y are CH y Z es C y Hal es F en un compuesto de la fórmula VIII, en la presencia o de manera preferible ausencia de un solvente apropiado a temperaturas elevadas, e.g. En un tubo sellado 100 a 150°C; o usando variaciones de estas condiciones de reacción. Un compuesto de la fórmula VII puede prepararse también como se describe en WO 97/21665 la cual, con respecto especialmente a esta síntesis, se incluye aquí preferiblemente como referencia.

Los materiales de partida de la fórmula III pueden prepararse mediante o en analogía con métodos que están descritos en la literatura, e.g. En WO 03/099771 o WO 00/09495 las cuales, especialmente con respect a la manufactura de tales materiales de partida, se incluyen aquí preferiblemente como referencia.

- 25 Los materiales de partida de la fórmula III donde Q es una unidad estructural de la fórmula (A) dados más arriba donde R4 es arilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido puede prepararse bajo condiciones de acoplamiento comunes, e.g., bajo condiciones de acoplamiento según Suzuki. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula X,

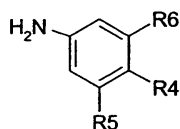


- 35 donde R4 es tal como se acaba de definir, especialmente arilo no sustituido o sustituido, y BA₂ es B(OD)₂ donde D es hidrógeno o alquilo inferior, 9-borabicyclo[3.3.1]nonanilo o B(CHCH₃CH(CH₃)₂)₂, puede hacerse reaccionar en presencia de un catalizador apropiado, e.g. Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(dppf), en la presencia de una base, e.g. un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio, un alcoholato de metal alcalino, e.g. etanolato de sodio, un hidróxido, tal como TIOH, una amina terciaria, tal como trietilamina, o un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato de potasio, en un solvente apropiado, tal como tolueno y/o agua, de manera preferible a temperaturas elevadas, e.g. bajo condiciones de reflujo, con un compuesto de la fórmula XI,



(XI)

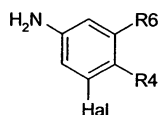
donde Hal es halo, especialmente bromo; esto da como resultado un compuesto de la fórmula XII,



(XII)

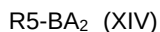
donde R4 es como se describe para un compuesto de la fórmula X, el cual es un compuesto de la fórmula III.

- 5 Un compuesto de la fórmula III donde Q es una unidad estructural de la fórmula (A) dados más arriba donde R5 es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido, puede prepararse bajo condiciones de acoplamiento comunes, e.g., bajo condiciones de acoplamiento según Suzuki, e.g. tal como se describe para la reacción de un compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI, por reacción de un compuesto de la fórmula XIII,



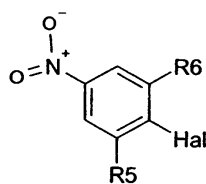
(XIII)

- 10 donde Hal es halo, especialmente bromo, y R4 es como se describe para un compuesto de la fórmula I, de manera preferible es hidrógeno, con un compuesto de la fórmula XIV,



- 15 donde R5 es tal como se describe y BA₂ es como se describe para un compuesto de la fórmula X.

Un compuesto de la fórmula III donde Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde R4 es hidrógeno no sustituido o sustituido puede prepararse e.g. a partir de un compuesto de la fórmula XV,

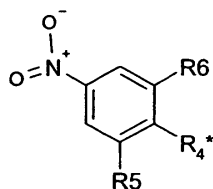


(XV)

- 20 donde Hal es halo, especialmente bromo, con un compuesto amino de la fórmula XVI,



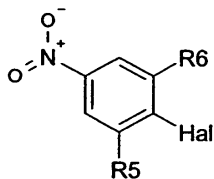
- 25 donde R₄* es no sustituido o (de manera preferible) amino sustituido, en la presencia o de manera preferible ausencia de un solvente apropiado, de manera preferible a temperaturas elevadas, e.g. desde 100 a 150°C, e.g. en un tubo sellado, dando como resultado un compuesto de la fórmula XVII,



(XVII)

- 30 donde R₄* es como se describe para un compuesto de la fórmula XVI; el grupo nitro en este compuesto puede ser reducido para dar un compuesto amino correspondiente de la fórmula III, e.g. por hidrogenación catalítica, por ejemplo en la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, e.g. un catalizador Raney, tal como Raney-Ni, o un catalizador de un metal noble, e.g. paladio, de manera preferible sobre un soporte, tal como carbón, en un solvente apropiado, e.g. un alcohol, tal como metanol o etanol, a temperaturas e.g. desde 0 a 50°C.

- 35 Un compuesto de la fórmula XI (que también cae bajo un compuesto un compuesto de la fórmula III) donde Hal es halo, especialmente yodo, puede, por ejemplo, prepararse por reducción del grupo nitro en un compuesto nitro de la fórmula XVIII,



(XVIII)

donde Hal es halo, especialmente yodo, al grupo amino, e.g. bajo condiciones como se describe para la hidrogenación de un compuesto de la fórmula XVII. Un compuesto de la fórmula XVIII (e.g. donde R5 es trifluorometilo, Hal es yodo y R6 es hidrógeno) puede obtenerse, por ejemplo, como o en analogía al método descrito en WO 00/09495 el cual, especialmente con respect a esta síntesis, se incorpora de manera preferible aquí.

Otros materiales de partida, por ejemplo, aquellos de las fórmulas VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI y XVIII son conocidos en la técnica, están disponibles comercialmente y/o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos o estándar, por ejemplo, en analogía con o por métodos descritos en los ejemplos.

Condiciones Generales de Proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente y de aquí en adelante, a la vez que se prefieren condiciones de reacción específicamente mencionadas anteriormente o más adelante:

En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente y de aquí en adelante, pueden utilizarse grupos protectores cuando sea apropiado o deseado, aún si esto no se menciona específicamente, para proteger grupos funcionales que no deberían tomar parte en una reacción dada, y pueden ser introducidos y/o retirados en la etapas apropiadas o deseadas. Las reacciones que comprenden el uso de los grupos protectores por lo tanto se incluyen como reacciones posibles cuando sea necesario. En mención específica de la protección y/o desprotección descrita en esta especificación.

Dentro del alcance de esta divulgación solamente un grupo fácilmente retirable que no sea un constituyente del producto final particular deseado de la fórmula I se designa como "un grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y las reacciones apropiadas para su eliminación son descritos por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups En Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups En Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods de Organic Chemistry), Houben Weilo, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y En Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry de Carbohydrates: Monosaccharides y Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente (esto es, en la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo, por solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante ruptura enzimática).

Todas las etapas de proceso antes mencionadas pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, preferiblemente las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente solventes y diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo, intercambiadores iónicos tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un rango de temperatura que va desde aproximadamente $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, de forma preferible desde aproximadamente $-80^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo desde $-80^{\circ}C$ hasta $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, desde -20 hasta $40^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

Los solventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción en particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o

- tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halógenoados, por ejemplo tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metil pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanoicos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético,
- 5 hidrocarburos cíclicos lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosas en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes pueden también utilizarse para manipular por ejemplo, mediante cromatografía o partición.
- Los intermedios y productos finales pueden manipularse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo
- 10 utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, destilación (bajo presión normal o reducida), destilación por vapor y similares.
- La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del
- 15 proceso, el cual un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesan adicionalmente En situ. En el proceso de la presente invención se utilizan aquellos materiales de partida preferiblemente que dan como resultado compuestos de la fórmula I descritos como preferidos. Se da preferencia especial a las condiciones de reacción que sean idénticas o
- 20 análogas a las mencionadas en los ejemplos. La invención también se relaciona con intermediarios novedosos así como sales de los mismos donde están presentes los grupos formadores de sal, así como su síntesis.

Realizaciones preferidas de acuerdo con la invención

- 25 En las siguientes realizaciones así como en las realizaciones precedentes y siguientes de alcance más general, cualquiera o más o todas las expresiones generales pueden ser remplazadas por las definiciones más específicas correspondientes provistas anteriormente y más adelante, produciendo así realizaciones preferidas más fuertes de la invención.
- 30 La invención se relaciona en particular con un compuesto de la fórmula I donde cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo; R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido;
- R9 y R10 representan ambos hidrógeno; y
- 35 X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),
- Y es CH o N,
- Z es C o N,
- y
- Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
- 40 R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;
- R5 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y
- R6 es cicloalquilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o (preferiblemente) sustituido;
- 45 o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
- R7 es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y R8 es alquilo o cicloalquilo;
- donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH del grupo amida en la fórmula I.
- 50 La invención se relaciona especialmente con un compuesto de la fórmula I donde cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo;
- R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;
- R9 y R10 representan ambos hidrógeno y
- 55 X es N,
- Y es CH,
- Z es C o N,

y

Q es una unidad estructural de la fórmula (A)

donde R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;

5 R5 es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido; y

R6 es no sustituido o de manera preferible alquilo sustituido;

o una unidad estructural de la fórmula (B)

donde

R7 es arilo no sustituido o sustituido y

10 R8 es alquilo;

o una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo.

De manera preferible la invención se relaciona particularmente con un compuesto de la fórmula I, donde

R1 es hidrógeno, halo, especialmente cloro, o C₁-C₇-alquilo,

15 R2 es hidrógeno, halo, especialmente cloro, o C₁-C₇-alquilo,

R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno, fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, e.g. metilo, halo, e.g. cloro o bromo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi, y ciano, de manera preferible por hasta tres unidades estructurales hasta tres C₁-C₇-alcoxi,

20 R9 y R10 representan ambos hidrógeno,

X es N o CH,

Y es CH,

Z es C o N,

Q is

25 una unidad estructural de la fórmula (A) donde

R4 es hidrógeno, halógeno, especialmente yodo, fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, e.g. metilo, halo, e.g. cloro o bromo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi, y ciano; N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquilo, especialmente N,N-dimetilaminometilo o N,N-dietilaminometilo, N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil]-N-C₁-C₇-alquilamino, tal como N-3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil-N-metil-amino, N-2-[N-(N,N-dimetilamino)-etil-N-metil-amino o N-(N,N-dimetilamino)-metil-N-metil-amino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino, 1-C₁-C₇-alquilpiperidin-4-ilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, tal como pirrolidinometilo, piperidino-C₁-C₇-alquilo, tal como piperidinometilo, piperazino-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-C₁-C₇-alquilo, tal como 4-metil-, 4-etil- o 4-isopropil-piperazino-C₁-C₇-alquilo, morfolino-C₁-C₇-alquilo, tiomorfolino-C₁-C₇-alquilo, N-piperidin-(2, 3 o de manera preferible 4)-il-amino, NC₁-C₇-alquil-N-piperidin-il-amino donde piperidinilo se enlaza a través de un carbono de anillo y es no sustituido o sustituido por

35 alquilo inferior, e.g. e.g. N-alquilo inferior-N-(1-alquilo inferior piperidin-(2, 3 o de manera preferible 4)-il)-amino, o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/ o fenilo alquilo inferior-C₃-C₇-alquinilo, tal como 3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-inilo; R5 es hidrógeno o fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, e.g. metilo, halo, e.g. cloro o bromo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi, y ciano; y

40 R6 es C₁-C₇-alquilo, C₃-C₈-cicloalquilo o especialmente halo-C₁-C₇-alquilo, de manera preferible trifluorometilo, o una unidad estructural de la fórmula

(B) donde

R7 es fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. hasta tres, unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, e.g. metilo, halo, e.g. cloro o bromo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi, y ciano; y

45 R8 es C₃-C₈-cicloalquilo o especialmente C₁-C₇-alquilo, de manera preferible isobutilo;

o una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Muy especialmente, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I donde

De manera preferible la invención se relaciona particularmente con un compuesto de la fórmula I, donde

50 R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno o halo, especialmente cloro,

R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C, es hidrógeno, fenilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi,

R9 y R10 representan ambos hidrógeno,

55 X es N o CH,

Y es CH,

Z es C o N,

Q is

una unidad estructural de la fórmula (A) donde

R4 es hidrógeno, halógeno, especialmente yodo, fenilo que es no sustituido o sustituido por halo, e.g. cloro o bromo, o ciano; N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil]-N-C₁-C₇-alquilamino, tal como N-3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil-N-metil-amino, N-2-[N-(N,N-dimetilamino)-etil-N-metil-amino o N-(N,N-dimetilamino)-metil-N-metil-amino, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, tal como pirrolidinometilo, piperidino-C₁-C₇-alquilo, tal como piperidinometilo, piperazino-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-C₁-C₇-alquilo, tal como 4-metil-, 4-etil- o 4-isopropil-piperazino-C₁-C₇-alquilo, N-C₁-C₇-alquil-N-piperidin-ilamino donde piperidinilo se enlaza a través de un carbono de anillo y es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, e.g. N-alquilo inferior-N-(1-alquilo inferior piperidin-(2, 3 o de manera preferible 4)-il)-amino, o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/ o fenilo alquilo inferior)-C₃-C₇-alquinilo, tal como 3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-inilo; R5 es hidrógeno, y

R6 es halo-C₁-C₇-alquilo, de manera preferible trifluorometilo,

o una unidad estructural de la fórmula (B) donde

R7 es fenilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, e.g. metilo; y

R8 es C₁-C₇-alquilo, de manera preferible isobutilo;

o una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Una realización adicional de la presente invención de manera preferible se relaciona con un compuesto de la fórmula I donde

cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo;

R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;

X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),

Y es CH,

Z es C o N, y

Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde

R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;

R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y

R6 es hidrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o (preferiblemente) sustituido;

o una unidad estructural de la fórmula (B) donde

R7 es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y R8 es alquilo o cicloalquilo;

donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH del grupo amida en la fórmula I; y

(a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₇-alquilo; o

(b) R9 y R10 representan juntos oxo; o

R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno;

o una sal de los mismos.

En tal realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, donde

cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo;

R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;

X es N(nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),

Y es CH,

Z es C o N, y

Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde

R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;

R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y

R6 es hidrógeno o sustituido alquilo;

- o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
 R7 es arilo no sustituido o sustituido y
 R8 es alquilo o cicloalquilo;
 donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH
 5 del grupo amida en la fórmula I; y
 (a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₇-alquilo; o
 (b) R9 y R10 representan juntos oxo; o
 R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y
 10 C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno.

- En tal realización, son aún más preferidos compuestos de fórmula I, donde
 cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-
 C₇alquilo;
 15 R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;
 X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),
 Y es CH,
 Z es C o N, y
 Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
 20 R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o
 sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o alquínilo no
 sustituido o sustituido;
 R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o
 heterociclilo no sustituido o sustituido; y
 25 R6 es hidrógeno o sustituido alquilo;
 o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
 R7 es arilo no sustituido o sustituido y
 R8 es alquilo o cicloalquilo;
 donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH
 30 del grupo amida en la fórmula I; y
 (a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y
 C₁-C₇-alquilo; o
 (b) R9 y R10 representan juntos oxo; o
 R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y
 35 C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno.

- Además de lo precedente, en la fórmula I se prefieren los siguientes significados independientemente, colectivamente o
 en cualquier combinación o subcombinación:
 (a) Y es de manera preferible CH;
 40 (b) R1 es de manera preferible hidrógeno o halo, de manera preferible cloro, o junto con R9 forma un grupo - C(O)-CH₂-
 o -CH₂-CH₂-;
 (c) R2 es de manera preferible hidrógeno, halo, de manera preferible cloro, o C₁-4alquilo, de manera preferible metilo;
 (d) R3 es de manera preferible absent, alcoxi inferior fenilo o hidrógeno, mayormente de manera preferible hidrógeno;
 (e) R4 es de manera preferible hidrógeno, halógeno, especialmente fluoro o yodo, fenilo que es no sustituido o sustituido
 45 por halo, e.g. cloro o bromo, o ciano; N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquilo; N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-
 amino)-C₁-C₇-alquil]-N-C₁-C₇alquilamino, tal como N-3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil-N-metil-amino, N-2-[N-
 (N,Ndimetilamino)-etil-N-metil-amino o N-(N,N-dimetilamino)-metil-N-metil-amino, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, tal como
 pirrolidinometilo, piperidino-C₁-C₇-alquilo, tal como piperidinometilo, piperazino-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇alquilpiperazino-C₁-
 C₇alquilo, tal como 4-metil-, 4-etil- o 4-isopropil-piperazino-C₁-C₇-alquilo, N-C₁-C₇-alquil-N-piperidin-ilamino donde
 50 piperidinilo se enlaza a través de un carbono de anillo y es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, e.g. N-alquilo
 inferior-N-(1-alquilo inferior piperidin-(2, 3 o de manera preferible 4)-il)-amino, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-, o N,N-di-(alquilo
 inferior, fenilo y/ o fenilo alquilo inferior)-C₃-C₇-alquínilo, tal como 3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-inilo;
 (f) R5 es de manera preferible hidrógeno, alcoxi inferior fenilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino, N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-
 C₇alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, tal como pirrolidinometilo, imidazolilo, 2-C₁-C₇-alquilo imidazolilo, 2,4-di(C₁-C₇-alquil)
 55 imidazolilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-C₁-C₇-alquilo; más de manera preferible hidrógeno;
 (g) R6 es de manera preferible trifluorometilo o hidrógeno;

(h) R7 es de manera preferible fenilo estando opcionalmente mono- o di-sustituido por C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilo, trifluorometilo, halo, especialmente fluoro o cloro, morfolinilo C₁-C₄-alquilo, di-(C₁-C₄-alquil)amino C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alquilo piperazinilo C₁-C₄-alquilo;

(i) R8 es de manera preferible C₁-C₇-alquilo, más de manera preferible metilo o tert-butilo, o C₃-C₄-cicloalquilo;

5 (j) R9 es de manera preferible hidrógeno, C₁₋₄alquilo, de manera preferible metilo, hidroxilo, junto con R1 forma un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, o junto con R10 representa oxo, y

(k) R10 es de manera preferible hidrógeno o C₁₋₄alquilo, de manera preferible metilo, o junto con R9 representa oxo.

10 Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I, o las (especialmente las farmacéuticamente aceptables) sales de los mismos, materiales de partida novedosos y procesos novedosos mencionados en los ejemplos.

Composiciones Farmacéuticas

15 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, con el uso de un compuesto de la fórmula I en el tratamiento terapéutico (en un aspecto más amplio de la invención también profiláctico) o un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno que depende de (especialmente inapropiados) o de la actividad de la quinasa proteínica o responde a la modulación, inhibición especialmente, de tal quinasa proteínica, especialmente los trastornos o enfermedades mencionados, preferidos anteriormente, con los compuestos para dicho uso y como las preparaciones farmacéuticas y su manufactura, especialmente para dichos usos. Más en general, las

20 preparaciones farmacéuticas son útiles en el caso de compuestos de la fórmula I, los cuales también pueden estar presentes en la forma de sus sales (especialmente farmacéuticamente aceptables), y son así una realización de la invención.

Los compuestos farmacológicamente activos de la fórmula I pueden estar presentes en o ser empleados, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la

25 fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo, como ingredientes activos juntos o en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos), (materiales transportadores).

La invención se relaciona también con una composición farmacéutica que es adecuada para administrar a un animal de

30 sangre caliente, especialmente un humano (o a células o líneas celulares derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, por ejemplo, linfocitos), para el tratamiento de una enfermedad (esto, en un aspecto más amplio de la invención, incluye también la prevención de la misma (= profilaxis contra la misma)) que responde a la inhibición de la actividad de una quinasa proteínica, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente en un cantidad que es efectiva contra dicha enfermedad, junto

35 con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas para administración enteral, tales como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intraarticular, intramuscular o intravenosa a animales de sangre caliente

40 (especialmente un humano) que comprende una dosis farmacéuticamente efectiva del ingrediente farmacológicamente activo, solo o junto con una cantidad significativa de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, el peso corporal, la edad y la condición del individuo, los datos farmacocinéticos individuales, la enfermedad que se va a tratar y el modo de administración.

La invención también se relaciona con un método para el tratamiento de un enfermedad que responde a la inhibición de

45 una enfermedad que depende de la actividad (especialmente inapropiada de una quinasa proteínica; que comprende la administración de una cantidad profiláctica o especialmente terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal, especialmente a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que, teniendo en cuenta una o más de las enfermedades mencionadas, está en necesidad de tal tratamiento.

50 La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se va a administrar a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, va preferiblemente desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 10 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.5 g, lo más preferiblemente desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1.000

55 mg/persona/día, dividida preferiblemente en 1-3 dosis individuales las cuales pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis del adulto.

Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 96%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 95%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en una forma de dosificación unitaria, tal como la forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

5

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución, liofilización, mezclado, granulación o confección.

10

Las soluciones de los ingredientes activos, y también las suspensiones, y especialmente las soluciones o suspensiones acuosas isotónicas se utilizan preferiblemente, siendo posible, por ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo monitol, que tales soluciones o suspensiones sean producidas antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo preservativos, estabilizantes, agentes de humectación y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores, y se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución o liofilización. Las dichas soluciones o suspensiones pueden comprender sustancias que incrementan la viscosidad, tales como carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa, dextrano, polivinil pirrolidona o gelatina.

15

20

Las suspensiones en aceite, comprenden como componente oleoso aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para propósitos de inyección. Pueden mencionarse, tales especialmente los ésteres líquidos de ácidos grasos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-tert-butil-4-hidroxitolueno. El componente alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tienen un máximo de 6 átomos de carbono y es un mono o polihidroxi alcohol, por ejemplo un mono, di o tri-hidroxi alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Los siguientes ejemplos de ésteres de ácidos grasos deben mencionarse por lo tanto: oleato de etilo, miristrato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (polioxietilén trioleato de glicerol, Gattefossé, Paris), "Migliol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de C8 a C12, Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales, tales como aceite de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de castor, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de chufa.

25

30

Las composiciones para inyección o infusión se preparan de manera habitual bajo condiciones estériles; lo mismo aplica también para introducir las composiciones en ampollas o viales y sellar los contenedores.

35

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, para formar tabletas, núcleos de grageas o capsulas. También es posible incorporarlas en vehículos plásticos que permiten que los ingredientes activos se difundan o sean liberados en cantidades medidas.

40

45

Los vehículos adecuados son especialmente agentes de relleno, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo trifosfato de calcio o hidrógeno fosfato de calcio y enlazantes, tales como pastas de almidón que utilizan por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y/o polivinil pirrolidona, y/o, si se desea, agentes de desintegración tales como los almidones antes mencionados y/o carboximetil almidón, polivinil pirrolidona entrecruzada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilén glicol. Los núcleos de grageas se proveen con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, utilizándose, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de etil celulosa oftalato de hidroxipropil metil celulosa. Las capsulas son cápsulas llenadas en seco hechas de gelatina y las cápsulas blandas selladas se hacen de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenadas en seco pueden comprender el ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo con agentes de relleno, tales como lactosa, enlazantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y si se desea con estabilizantes. En las cápsulas flexibles el

50

55

ingrediente activo se disuelve o suspende preferiblemente en excipientes oleosos adecuados, tales como ácidos grasos, aceite de parafina o polietilén glicoles líquidos, siendo posible también que se agreguen estabilizantes y/o agentes antibacterianos. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas o a las envolturas de las cápsulas, por ejemplo, para propósitos de identificación o para identificar diferentes dosis del ingrediente activo.

5

Un compuesto de la fórmula I también puede utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aromataza, antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; agentes activos microtubulares; agentes alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que apuntan (disminuyen una proteína o la actividad de una quinasa lipídica o compuestos adicionalmente antiangiogénicos; compuestos que apuntan, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de la gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores de proteasomas; agentes utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp 90; y temosolomida (TEMODALR).

Para el tratamiento de una leucemia mieloide aguda (AML), pueden utilizarse los compuestos de la fórmula I en combinación con terapias estándar para la leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en combinación con por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC 412.

La estructura de los agentes activos identificados por los números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Los compuestos antes mencionados, los cuales pueden utilizarse en combinación con un compuesto de la fórmula I, pueden prepararse y administrarse como se describe en la técnica tal como en los documentos citados anteriormente. Un compuesto de la fórmula I también puede utilizarse ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación especialmente.

Un compuesto de la fórmula I puede en particular utilizarse como un radio sensibilizador especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radio terapia.

Por "combinación" se entiende bien sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria o un kit de partes para la administración combinada cuando un compuesto de la fórmula I y un asociado en combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o separadamente dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los asociados de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o haciendo uso de programaciones de administración que representen cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, las combinaciones también pueden estar presentes en la forma de un conjunto de partes, esto es, un producto que permita la administración simultánea, secuencial y/o independiente de al menos un compuesto de la fórmula I y uno o más diferentes asociados de combinación, por ejemplo, seleccionados de los agentes antiproliferativos mencionados anteriormente.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma.

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

Condiciones de TLC: los valores R_f que indican la relación de la distancia recorrida por cada sustancia frente a la distancia recorrida por el frente del eluyente se determinan sobre placas de capa delgada de sílica gel de 5 x 10 cm, sílica gel F₂₅₄ (Merck, Darmstadt, Alemania) por cromatografía de capa fina utilizando los sistemas de solventes indicados más abajo.

Condiciones analíticas de HPLC:

Sistema 1

5 Gradiente lineal 20-100% CH₃CN En 5 min + 1.5 min 100% CH₃CN (0.1%TFA); detección a 215 nm, rata de flujo 1 mL/mEn at 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0mm)

Sistema 2

10 Gradiente lineal 5-95% CH₃CN En 2.20 min + 0.5 min 95% CH₃CN (0.1%TFA); detección a 215 nm, rata de flujo 2 mL/mEn at 35°C. Columna: Sun Fire (aguas) 3.5Pm C18 (3.0x20mm)

Sistema 3

15 Gradiente lineal 5-100% CH₃CN En 8 min + 1.8 min 100% CH₃CN (0.1%HCOOH); detección a 215 nm, rata de flujo 2 mL/mEn at 40°C. Columna: XERRA-MS (aguas) 5Pm C18 (50 x 4.6mm)

Sistema 4

20 Gradiente lineal 20-100% CH₃CN En 5 min + 1 min 100% CH₃CN (0.1%TFA); detección a 215 nm, rata de flujo 1 mL/mEn at 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0mm)

Abreviaturas y acrónimos:

ACN	acetonitrilo (CH ₃ CN)
AcOH	ácido acético
salmuera	solución saturada de NaCl En agua
t-Bu ₃ P	tri-tert-butilfosfina
conc.	Concentrado
CuI	yoduro de cobre (I)
DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
DIE	Diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetil formamida
DMP	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv	equivalente(s)
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ NH	diethylamina
Et ₂ O	diethyléter
EtOAc	acetato de etilo

EtOH	etanol
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
L	litro(s)
Me	metilo
MeOH	metanol
mL	mililitro(s)
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de media presión
MS	espectro de masas
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
NMP	1-metil-2-pirrolidona
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	bis(benzonitrilo)paladio(II) cloruro
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
Ph	fenilo
i-Pr ₂ NH	diisopropilamina
R _f	relación de frentes (TLC)
rt	room temperature
TBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilo;uronio tetrafluoroborato
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
tR	tiempo de retención (HPLC)

Marcas

5 Celita = Celite® (The Celite Corporation) = auxiliar de filtración con base en tierra de diatomáceas.
Nucleosil = NuGeosil®, marca de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales de HPLC.

Ejemplo 1: 2-(4-Imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

10 Se agrega DIEA (0.15 mL, 0.87 mmol, 4.0 equivalente) gota a gota a una mezcla en frío (0°C) de ácido (4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acético (55 mg, 0.22 mmol), 3-aminobenzotrifloruro (39 mg, 0.24 mmol, 1.1 equivalente), y TBTU (77

- mg, 0.24 mmol, 1.1 equivalente) en DMF (0.5 mL). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante dos horas, se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía en columna en sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 94:6) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ES-MS: 397.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.52 min (Sistema 1); R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH, 94:6).
El material de partida se prepara como sigue:

Etapla 1.1: (4-Imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-ácido acético

- Una mezcla de (4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-ácido acético metil éster (0.349 g, 1.31 mmol) y una solución acuosa 6 N de HCL (3.5 mL) se agitan y se someten a reflujo durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo* para proporcionar la sal de ácido clorhídrico del compuesto del título ES-MS: 254.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 1.20 min
(Sistema 1).

Etapla 1.2: (4-Imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-ácido acético metil éster

- Una mezcla de [4-(3-amino-piridin-4-ilamino)-fenil]-ácido acético metil éster (0.356 g, 1.39 mmol) y ortoformiato de trietilo (9.2 mL, 55.4 mmol, 40 equiv) se agita y se somete a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra *in vacuo* para proveer el compuesto del título en forma de un sólido color beige: ES-MS: 268.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R 2.03 min (Sistema 1).

Etapla 1.3: [4-(3-Amino-piridin-4-ilamino)fenil]-ácido acético metil éster

- Se agita una mezcla de 4-cloro-3-nitro-piridina (0.500 g, 3.06 mmol) (LANCASTER) y ácido(4-aminofenil)-acético (0.467 g 3.06 mmol) (Aldrich) en MeOH/dioxano (10 mL, 1/1 v/v) y se somete a reflujo durante 6 horas. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto [4-(3-nitro-piridin-4-ilamino)-fenil]-acético crudo. Una suspensión del éster crudo (0.569 g) y Ni Raney (0.140 g) en MeOH (15 mL) se agita durante 21 horas a temperatura ambiente, bajo una atmosfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celita y se concentra. La trituración del residuo en CH₂Cl₂ produce el compuesto del título en forma de un sólido beige: ES-MS: 258.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 2.54 min (Sistema 1).

Ejemplo 2: 2-(4-Imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-Acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 1 pero utilizando 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 031099771). Compuesto del título: ES-MS: 506.9 [M-H]⁻; pico sencillo a t_R = 2.32 min (Sistema 1).

Ejemplo 3: N-(3'-Cloro-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazof4,5-clpiridin-1-il-fenil)-acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero utilizando 3'-cloro-2-trifluorometil-bifen-4-ilamina. El compuesto: ES-MS: 507.2 [M]⁺; pico sencillo a t_R = 4.39 min (Sistema 1); R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

El material de partida se prepara como sigue:

Etapla 3.1: 3'-Cloro-2-trifluorometil-bifenil-4-amina

- Una mezcla de 5-amino-2-bromobenzotrifluoruro (Dakwood Products, Inc.) (500 mg, 2.1 mMol), ácido 3-clorofenilborónico (970 mg, 6.2 mmol, 3 equiv) (Aldrich), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.018 mmol, 0.03 equiv), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 5 mL, 10 mmol, 4.76 equiv), y tolueno (14 mL) se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un paño de Celita, lavando la torta del filtro con CH₂Cl₂ y H₂O. Las capas se separan y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo*. La purificación por MPLC (CH₃CN/H₂O/TFA) del material crudo produce el compuesto del título: MS: 270.0 [M-2]⁻; HPLC ^Dt_{Ret} = 4.9.

Ejemplo 4: N-(3'-Bromo-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando 3'-bromo-2-trifluorometil-bifen-4-ilamina (véase etapa 3.1). Compuesto del título: ES-MS: 552.8 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 4.50 min (Sistema 1); R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH, 94:6).

Ejemplo 5: N-{4-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando 4-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina. Compuesto del título: ES-MS: 511.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 2.72 min (Sistema 1); R_f = 0.12(CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

El material de partida se prepara como sigue:

15 Etapa 5.1: 4-[(3-Dimetilamino-propil)metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina

Una suspensión de N,N,N'-trimetil-N'-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-propano-1,3-diamina (1 g, 3.28 mmol) y Ni Raney (~

0.300 g) en MeOH (200 mL) se agita durante 2 horas 40 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celita y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un aceite color marrón: ES-MS: 276.2 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 1.30 min (Sistema 1).

Etapa 5.2: N,N,N'-Trimetil-N'-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-propano-1,3-diamina

Una mezcla de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro (ALFA ACSAR) (1 g, 3.70 mmol) y N,N,N'-trimetilpropilen diamina (ALDRICH) (0.65 mL, 4.40 mmol, 1.2 equiv) se agita en un tubo sellado a 130°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se tritura con Et₂O y se filtra. El filtrado se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El residuo en el filtro se purifica mediante cromatografía de columna con sílica (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 97:3) para producir una cantidad adicional del compuesto del título para un rendimiento combinado: ES-MS: 306.1 [M+H]⁺; R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 97:3).

Ejemplo 6: N-{4-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-aminol-3-trifluorometil-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando 4-[(2-dimetilaminoetil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina. Compuesto del título: ES-MS: 497.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R 2.53 min (Sistema 1); R_f = 0.12(CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 6.1: 4-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 5.1 pero partiendo de 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-3-trifluorometil-anilina. Compuesto del título: ES-MS: 262.3 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 1.20 min (Sistema 1).

Etapa 6.2: N,N,N'-Trimetil-N'-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-etano-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 5.2 pero usando N,N,N'-trimetiletilen diamina (Fluka). Compuesto del título: ES-MS: 292.1 [M+H]⁺; t_R= 3.19 min (Sistema 1); R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Ejemplo 7: N-(3'-Bromo-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-Fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando 3'-bromo-2-trifluorometil-bifen-4-ilamina y (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético. Compuesto del título: ES-MS: 552.8 [M+H]⁺; t_R= 5.24 min (Sistema 1); R_f = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4).

El material de partida se prepara como sigue:

Etapla 7.1: (4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acéticoProcedimiento A

5

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 1.1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético metil éster. Compuesto del título: ES-MS: 254.0 [M+H]⁺; t_R = 2.35 min (Sistema 1).

Procedimiento B

10

Una mezcla de ácido 4-yodofenilacético (400 mg, 1.53 mmol), 4-azabencimidazol (273 mg, 2.29 mmol, 1.5 equiv), trans,trans-dibencilidenacetona (17.9 mg, 0.0763 mmol, 0.05 equiv) 1,10-penanolina (303 mg, 1.53 mmol), complejo de cobre (I) trifluorometanosulfonato benceno (19.2 mg, 0.0763 mmol, 0.05 equiv), y Cs₂CO₃ (547 mg, 1.68 mmol) en xileno (1.5 mL) se agita durante 80 horas a 125°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en una solución acuosa de NaOH 1N y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se hace ácida mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1N y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante MPLC de fase reversa (CH₃CN/H₂O/TFA) para proporcionar el compuesto del título.

15

Etapla 7.2: (4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético metil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 1.2 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético metil éster. Compuesto del título: ES-MS: 268.0 [M+H]⁺; t_R = 3.20 min (Sistema 1).

Etapla 7.3: [4-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético metil éster

25

Una suspensión de éster metílico del ácido [4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-acético (2 g, 9.50 mmol) y Ni Raney (-0.600 g) en MeOH (40 mL) se agita durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celita y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color gris: ES-MS: 258.0 [M+H]⁺; t_R 2.30 min (Sistema 1); R_f = 0.15 (Hexano/EtOAc, 1:1).

30

Etapla 7.4: [4-(3-Nitro-cyridin-2-ilamino)-chenil]-ácido acético metil éster

Una mezcla de 2-cloro-3-nitro-piridina (5.0 g, 31.4 mmol), ácido (4-amino-fenil)-acético (4.75 g 31.4 mmol), y una solución 4 N de HCl en dioxano (7.85 mL, 31.4 mmol) en MeOH/dioxano (100 mL; 1:1, v/v) se agitó y se sometió a reflujo durante 30 horas. Se agregó ácido (4-Amino-fenil)-acético (4.75 g 31.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 18 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 85:15 → 60:40) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo: ESMS: 288.0 [M+H]⁺; t_R = 4.71 min (Sistema 1); R_f = 0.20 (Hexano/EtOAc, 4:1).

35

40

Etapla 7.5: 3'-Bromo-2-trifluorometil-bifenil-4-amina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ej. 3 (Etapla 3.1) para 1-(3'-cloro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-{4-[2-(4-dimetilamino-butilamino)-pirimidin-4-iloxi]-2-metil-fenil}-urea pero usando ácido 3-bromofenilborónico (Aldrich). El compuesto del título: MS: 315.9 [M-1]⁻; HPLC ^Dt_{Ret} = 4.9; R_f = 0.16 (Hexano/EtOAc, 4:1).

45

Ejemplo 8: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

50

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapla 7.1) y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 509.0 [M+H]⁺; t_R = 3.07 min (Sistema 1); R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

55

Ejemplo 9: N-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 523.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.00 min (Sistema 1); R_f = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

5 Ejemplo 10: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) 3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 03/099771).
10 Compuesto del título: ES-MS: 537.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.08 min (Sistema 1); R_f = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

15 Ejemplo 11: N-{4-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina (Etapa 5.1). Compuesto del título: ES-MS: 511.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.33 min (Sistema 1).

20 Ejemplo 12: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(4-yodo-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 4-yodo-3-trifluorometil-fenilamina. Compuesto del título: ES-MS: 522.7 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 4.72 min (Sistema 1); R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

25 El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 12.1: 4-yodo-3-trifluorometil-fenilamina

Una suspensión de 1-yodo-4-nitro-2-trifluorometil-benceno (véase WO 00/09495) (0.500 g, 1.58 mmol) y Ni Raney (aproximadamente 0.100 g) en MeOH (10 mL) se agita durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celita y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón: ES-MS: 285.8 [M-H]⁻; pico sencillo a t_R= 4.49 min (Sistema 1); R_f = 0.33 (Hexano/CH₂Cl₂, 2:3).

35 Ejemplo 13: N-(4'-Ciano-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

Una mezcla de ácido 4-cianofenilborónico (62 mg, 0.42 mmol, 2 equiv) en EtOH (0.2 mL) se añade gota a gota a una mezcla de 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(4-yodo-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Ejemplo 12) (110 mg, 0.21 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (5 mg, 0.01 mmol, 0.03 equiv), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 0.42 mL, 0.84 mmol, 4 equiv) en tolueno (1 mL) en reflujo. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 1 hora, se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y concentra in vacuo. La purificación por cromatografía de columna en sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: ES-MS: 495.9 [M-H]⁻; pico sencillo a t_R= 4.68 min (Sistema 1); R_f = 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4).

45 Ejemplo 14: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(4'-metoxi-5-trifluorometil-bifen-3-il)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 4'-metoxi-5-trifluorometil-bifen-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 502.9 [M+H]⁺; t_R= 5.00 min (Sistema 1); R_f = 0.21 (Hexano/EtOAc, 1:4).
50 El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 14.1: 4'-Metoxi-5-trifluorometil-bifen-3-ilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 13 pero usando 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (RYAN SCIENTIFIC) y ácido 4-metoxifenilborónico (Aldrich). Compuesto del título: ES-MS: 266.0 [M-H]⁻; pico sencillo a t_R= 4.61 min (Sistema 1); R_f = 0.20 (Hexano/EtOAc, 3:1).

Ejemplo 15: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-aminol-3-trifluorometilfenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-3-trifluorometil-fenilamina. Compuesto del título: ES-MS: 523.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.33 min (Sistema 1); R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

El material de partida se prepara como sigue:

10 Etapa 15.1: 4-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-3-trifluorometil-fenilamina

Una suspensión de metil-(1-metil-piperidin-4-il)-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)amina (0.812 g, 2.56 mmol) y Pd/C (10%) (0.200 g) en EtOH (20 mL) se agita durante 1 h 25 min a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celite y se concentra para producir el compuesto del título : ES-MS: 288.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 1.50 min (Sistema 1).

Etapa 15.2: Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)amina

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 5.2 pero usando 1-metil-4-(metilamino)-piperidina (Aldrich). Compuesto del título: ES-MS: 318.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.44 min (Sistema 1); R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

Ejemplo 16: 2-(2-Cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético y 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro metilfenil amina (véase WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 570.9 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.46 min (Sistema 1); R_f = 0.26 (CH₂C)₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 16.1: (2-Cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético

Una mezcla de éster etílico del ácido (2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acético (0.325 g, 1.03 mmol), solución acuosa 0.5 N de LiOH (2 mL), y THF (2 mL) se agita durante 1 hora a 40°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se acidifica mediante la adición de solución acuosa de HCl 0.5 N. El precipitado resultante se recoge por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: ES-MS: 288.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.00 min (Sistema 1).

40 Etapa 16.2: (2-Cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético etil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 1.2 pero usando [4-(3-amino-piridin-2-ilamino)-2-clorofenil]-ácido acético etil éster. Compuesto del título: ES-MS: 316.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 4.24 min (Sistema 1); R_f = 0.16 (Hexano/EtOAc, 1:1).

45 Etapa 16.3: [4-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-2-cloro-fenil]-ácido acético etil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 7.3 pero usando [2-cloro-4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético etil éster y EtOH como solvente. La mezcla de reacción se agita durante 22 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ES-MS: 306.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.06 min (Sistema 1); R_f = 0.16 (Hexano/EtOAc, 1:1).

Etapa 16.4: [2-Cloro-4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético etil éster

Una mezcla de 2-cloro-3-nitro-piridina (0.600 g, 3.80 mmol) (Aldrich) y ácido(4-amino-2-clorofenil)-acético éster metílico (véase WO 97/21665) (0.800 g 3.80 mmol) en EtOH/dioxano (20 mL; 1:1, v/v) se agita y somete a reflujo durante 72 horas. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El material crudo se purifica

mediante cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 7/3) para producir un sólido de color rojo, el cual por trituración con Et₂O proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja: ES-MS: 336.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 5.59 min (Sistema 1); R_f = 0.39 (Hexano/EtOAc, 7:3).

5 Ejemplo 17: 2-(2-Cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilfenil)-ácido acético (Etapa 16.1) y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 03/099771).
 10 Compuesto del título: ES-MS: 542.9 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.31 min (Sistema 1); R_f = 0.16 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

15 Ejemplo 18: 2-(2-Cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-etilo;1-piperazin-1 ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilfenil)-ácido acético (Etapa 16.1) y 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 03/099771).
 20 Compuesto del título: ES-MS: 556.9 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.36 min (Sistema 1); R_f = 0.13 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

25 Ejemplo 19: 2-(2-Cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-[(3-dimetilaminopropil)-metil-aminol-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilfenil)-ácido acético (Etapa 16.1) y 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina (Etapa 5.1).
 30 Compuesto del título: ES-MS: 544.9 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.66 min (Sistema 1); R_f = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

35 Ejemplo 20: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (véase WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 508.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 2.84 min (Sistema 1); R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

35 El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 20.1: (4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético

Procedimineto A

40 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 1.1 pero usando (4-benzoimidazol-1-il-fenyl)-ácido acético metil éster. El compuesto del título: ES-MS: 253.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 2.36 min (Sistema 1).

Procedimiento B

45 Una mezcla de éster metílico del ácido (4-benzoimidazol-1-il-fenil)-acético (0.535 g, 2.01 mmol), una solución acuosa de LiOH (1 N, 2 mL, 2.00 mmol), y THF (2 mL) se agita durante 3 horas a 45°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se acidifica a pH 5 mediante la adición de HCl acuoso 0.5 N. El precipitado blanco resultante se recoge por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título: ES-MS: 253.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 2.36 min (Sistema 1).

Procedimiento C

55 Una mezcla de ácido 4-yodofenilacético (4.4 g, 16.8 mmol), benzoimidazol (2.98 g, 25.2 mmol, 1.5 equiv), trans,trans-dibencilidenacetona (197 mg, 0.840 mmol, 0.05 equiv) 1,10-fenantrolina (3.33 g, 16.8 mmol), complejo de cobre (I) trifluorometanosulfonato benceno (211 mg, 0.840 mmol, 0.05 equiv), y Cs₂CO₃ (6 g, 18.5 mmol) en xileno (12 mL) se agita durante 88 horas a 125°C. la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra in

vacuo. El residuo se disuelve en una solución acuosa de NaOH 1 N y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se hace ácida mediante la adición acuosa de HCl 1 N. El precipitado resultante (lote 1) se recoge por filtración al vacío. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y concentra. El residuo (lote 2) Se combina con el lote 1 y se tritura en Et₂O para producir 3.58 g del compuesto del título.

5

Etapla 20.2: (4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético metil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 1.2 pero usando [4-(2-amino-fenilamino)-fenil]-ácido acético metil éster. El compuesto del título: ES-MS: 267.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.00 min (Sistema 1).

10

Etapla 20.3: [4-(2-Amino-fenilamino)-fenil]-ácido acético metil éster

Una suspensión de éster metílico del ácido [4-(2-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (0.700 g, 2.45 mmol) y Pd/C (10%) (0.240 g) en MeOH (20 mL) se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celita y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color negro: ES-MS: 257.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.04 min (Sistema 1).

15

Etapla 20.4: [4-(2-Nitro-fenilamino)-fenil]-ácido acético metil éster

Una mezcla de ácido [4-(2-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (1.0 g, 3.68 mmol) y HCl concentrado (0.4 mL) en MeOH (20 mL) se agita y se somete a reflujo durante 1 hora, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y se concentra in vacuo. El residuo se diluye con CH₂Cl₂, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O, y salmuera, luego se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía de columna en Sílica gel (Hexano/EtOAc, 4:1) del producto crudo produce el compuesto en forma de un aceite de color rojo: ES-MS: 287.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 5.01 min (Sistema 1); R_f= 0.20 (Hexano/EtOAc, 4:1).

25

Etapla 20.5: [4-(2-Nitro-fenilamino)-fenil]-ácido acético

Una mezcla de 2-nitrofluorobenceno (1.5 mL, 14.2 mmol, 1.5 equiv) (Aldrich), ácido 4-aminofenil acético (1.44 g, 9.5 mmol), y KF (0.550 g, 9.5 mmol) se agita a 170°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se deja entonces enfriar hasta temperatura ambiente, se tritura en CH₂Cl₂/MeOH (95:5) y se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna en Sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 → 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo: ES-MS: 273.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 4.44 min (Sistema 1); R_f = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

35

Ejemplo 21: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-{4-fmetil-(1-metil-piperidin-4-il)-aminol-3-trifluorometil-fenil}-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético (Etapla 20.1) y 4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-3-trifluorometil-fenilamina (Etapla 15.1). Compuesto del título: ES-MS: 522.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.15 min (Sistema 1); R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

40

Ejemplo 22: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-{4-[(3-dimetilamino-propil)metil-aminol-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético (Etapla 20.1) y 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina (Etapla 5.1). Compuesto del título: ES-MS: 510.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.12 min (Sistema 1); R_f = 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

45

Ejemplo 23: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-aminol-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético (Etapla 20.1) y 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenilamina (Etapla 6.1). Compuesto del título: ES-MS: 496.0 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.00 min (Sistema 1); R_f = 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

50

Ejemplo 24: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-(4'-ciano-2-trifluorometil-bifen-4-il)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-benzoimidazol-1-il-fenil)-ácido acético (Etap 20.1) y 4'-amino-2'-trifluorometil-bifenil-4-carbonitrilo. Compuesto del título: ES-MS: 496.9 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 4.37 min (Sistema 1); R_f = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4).

5 El material de partida se prepara como sigue:

Etap 24.1: 4'-Amino-2'-trifluorometil-bifenil-4-carbonitrilo

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 13 pero usando 5-amino-3-bromobenzotrifluoruro (OAKWOOD PRODUCTS; Inc.) y 1.5 equiv de ácido 4-cianofenilborónico (MATRIX SCIENTIFIC). La purificación por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 4:1) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ES-MS: 262.0 [M-H]⁻; pico sencillo a t_R = 4.37 min (Sistema 1); R_f = 0.09 (Hexano/EtOAc, 4:1).

15 Ejemplo 25: 2-[4-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil]-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando {4-[5-(4-metoxifenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil}-ácido acético y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 613.9 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.56 min (Sistema 1); R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).
El material de partida se prepara como sigue:

Etap 25.1: {4-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil}-ácido acético

25 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 20.1 (Procedimiento B) pero usando {4-[5-(4-metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil}-ácido acético etil éster. El compuesto del título: ES-MS: 359.3 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 3.60 min (Sistema 1); R_f = 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Etap 25.2: {4-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil}-ácido acético etil éster

30 Una mezcla del éster etílico del ácido [4-(5-bromo-benzoimidazol-1-il)-fenil]-acético (0.300 g, 0.84 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (0.152 g, 1.00 mmol, 1.2 equiv), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0.025 mmol, 0.03 equiv), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 1.7 mL, 3.34 mmol, 4 equiv) en tolueno/EtOH (12 mL; 5:1, v/v) se agita y somete a reflujo durante 2 horas. Después de la adición posterior de ácido borónico (0.100 g, 0.66 mmol) en EtOH (1 mL), la mezcla de reacción se agita y se somete a reflujo durante 30 minutos, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, y se
35 filtra a través de un paño de Celita. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y concentra in vacuo. La purificación por cromatografía de columna en Sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ES-MS: 387.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R = 4.27 min (Sistema 1); R_f = 0.24 (Hexano/EtOAc, 3:1).

40 Etap 25.3: [4-(5-Bromo-benzoimidazol-1-il)-fenil]-ácido acético etil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 1.2 pero usando [4-(2-amino-4-bromo-fenilamino)-fenil]-ácido acético etil éster. El compuesto del título: ES-MS: 361.0 [M+2]⁺; pico sencillo a t_R = 4.16 min (Sistema 1).

45 Etap 25.4: [4-(2-Amino-4-bromo-fenilamino)-fenil]-ácido acético etil éster

Una suspensión de [4-(4-bromo-2-nitro-fenilamino)-fenil]-ácido acético etil éster (1.0 g, 2.64 mmol) y Ni Raney (-0.300 g) en EtOH (20 mL) se agita durante 2.5 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celite y se concentró. La purificación por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 7:3) Celite y se concentró el compuesto del título en forma de un sólido color rosa: ES-MS: 351.0 [M+2]⁺; pico sencillo a t_R = 4.82 min (Sistema 1); R_f = 0.16 (Hexano/EtOAc, 7:3).
50

Etap 25.5: [4-(4-Bromo-2-nitro-fenilamino)-fenil]-ácido acético etil éster

55 Una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenzoceno (MATRIX SCIENTIFIC) (10.7 g, 48.7 mmol) y 4-aminofenilácido acético etil éster (8.7 g, 48.7 mmol) en NMP (50 mL) se agita durante 48 h a 110°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente se diluye con EtOAc y H₂O. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa con EtOAc. La fase

orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. La purificación por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 4:1) Celite y se concentró el compuesto del título en forma de un aceite color naranja: ES-MS: 380.9 $[\text{M}+2]^+$; pico sencillo a $t_R = 5.75$ min (Sistema 1); $R_f = 0.27$ (Hexano/EtOAc, 4:1).

5 Ejemplo 26: N-[4-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-3-trifluorometil-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

Se agrega Anhídrido propilfosfónico (50% En DMF; 0.69 mL, 1.19 mmol, 2 equiv) a una solución de (4-imidazo [4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) (0.150 g, 0.59 mmol), 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-trifluorometil-fenilamina (0.138 g, 0.57 mmol, 0.95 equiv), DMAP (10 mg), y Et₃N (0.82 mL, 5.93 mmol, 10 equiv) en DMF (2.0 mL), a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se diluye con EtOAc y se lava con H₂O. Se extrae la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. El residuo se purifica por fase reversa MPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ES-MS: 477.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pico sencillo a $t_R = 3.20$ min (Sistema 1); $R_f = 0.06$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (2 N En MeOH), 95:5).

El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 26.1: 4-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-3-trifluorometil-fenilamina

Una mezcla de dimetil-[3-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-prop-2-inil]-amina (2.0 g, 7.4 mmol), polvo de hierro (1.65 g, 29.4 mmol, 4 equiv), AcOH (5 mL), H₂O (10 mL), y EtOH (40 mL) se agita durante 30 min a 80°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se basifica por adición de una solución acuosa 1 M de NH_3 , y se filtra a través de Celite. El filtrado es parcialmente concentrado y extraído con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (2 N En MeOH), 95:5) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite marrón: ES-MS: 243.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pico sencillo a $t_R = 2.49$ min (Sistema 1); $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (2 N En MeOH), 95:5).

Etapa 26.2: Dimetil-[3-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-prop-2-inil]-amina

t-Bu₃P (0.25 M En dioxano, 8.9 mL, 2.2 mmol, 0.2 equiv), 3-dimetilamino-1-propino (FLUKA) (1.65 mL, 15.6 mmol, 1.4 equiv), y *i*-Pr₂NH (2.0 mL, 14.4 mmol, 1.3 equiv) se agregan secuencialmente a una mezcla de 5-nitro-2-bromobenzotrifluoruro (ALDRICH) (3 g, 11.1 mmol), CuI (0.148 g, 0.78 mmol, 0.07 equiv), y Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.427 g, 1.1 mmol, 0.1 equiv) en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agita durante 48 h a temperatura ambiente. Luego, se agrega Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.100 g) es. Después de agitar por un periodo adicional de 24 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y H₂O y se filtra a través de un paño de Celite. El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4 se filtra y concentra. La purificación del material crudo por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (2 N En MeOH), 95:5) produce el compuesto del título en forma de un aceite marrón: ES-MS: 273.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pico sencillo a $t_R = 3.06$ min (Sistema 1); $R_f = 0.13$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (2 N En MeOH), 95:5).

40 Ejemplo 27: N-(5-tert-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-Fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 7.1) y 5- tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (véase J. Med. Chem. 45, 2994-3008 (2002)). Compuesto del título: ES-MS: 465.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ¹H NMR (CDCl_3) 8.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H). 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.39 (s, 1H, NH), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Ejemplo 28: N-(5-tert-Butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-propionamida

Una solución de (R/S-2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido propiónico (etapa 28.1) en 0.5 ml de DMF se añade a una solución de HATU (42 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) y Et₃N (50 μL , 0.36 mmol, 3 equiv) en 1 mL de DMF y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añade entonces una solución de 5-tert-Butil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina (0.1 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas luego se calienta a 60°C durante 3 horas. Se agrega una porción adicional de HATU (42 mg, 0.11 mmol, 1.1 equivalentes) y Et₃N (50 μL , 0.36 mmol, 3 equivalentes) en 1 mL de DMF y la mezcla se agita durante 18 horas a 35°C. La mezcla de reacción se filtra entonces a través de un cartucho SPE de alúmina básica y se purifica mediante HPLC preparativa. El compuesto del título: ES-MS: 465.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 4.6$ min

(Sistema 3)

Etapas 28.1

5

El éster metílico del ácido R/S-2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-propionico se disuelve en MeOH (2 mL) y se añade LiOH 1M (1 mL). La mezcla se agita a 60°C durante 30 minutos. Se evapora el solvente y el residuo se acidifica a pH 4 y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante MPLC en fase reversa utilizando ACN/agua. El ácido (R/S-2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-propionico se obtiene en forma de un sólido incoloro. Compuesto del título: ES-MS: 268.24: [M+H]⁺; t_R = 1.3 min (Sistema 2).

10

Etapas 28.2: R/S-2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido propiónico metil éster y 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-2-metil-ácido propiónico metil éster

15

Una solución del ácido (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)acético (Etapas 7.1) (1 g, 3.95 mmol), KOH pulverizado (900 mg, 13.8 mmol) y yodometano (743 µL, 11.8 mmol) en DMSO (30 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agrega una porción adicional de yodometano (743 µL, 11.8 mmol) y se agita durante 2 horas. La reacción se concentra in vacuo, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y se seca, filtra y concentra. Los productos crudos se purifican por MPLC utilizando EtOAc/Hexano (1/1) para dar el éster metílico del ácido R/S-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-propionico y éster metílico del ácido 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-2-metil-propionico.

20

R/S-2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido propiónico metil éster: ES-MS: 282.32 [M-H]⁺; t_R = 1.3 min (Sistema 2).

R/S-2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido propiónico metil éster: ES-MS: 282.32 [M-H]⁺; t_R = 1.3 min (Sistema 2).

25

2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-2-metil-ácido propiónico metil éster: ES-MS: 296.28 [M+H]⁺; t_R = 1.5 min (Sistema 2).

Ejemplo 29: N-(5-tert-Butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)isobutiramida

30

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-2-metil-ácido propiónico. Compuesto del título: ES-MS: 479.05 [M+H]⁺; t_R = 4.9 min (Sistema 3).

Etapas 29.1: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-2-metil-ácido propiónico

35

El compuesto del título se prepara como en la etapa Etapa 28.1 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-2-metil-ácido propiónico metil éster. Compuesto del título: ES-MS: 282.38 [M+H]⁺; t_R = 1.5 min (Sistema 2).

Ejemplo 30: (S/R)-N-(5-tert-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

40

N-(5-tert-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-2-oxo-acetamida (Ejemplo 31) (28 mg, 0.059 mmol) Se disuelve en MeOH (5 mL) y se agrega una solución de NaBH₄ (9.2 mg, 0.23 mmol) en agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo N₂ durante 1 hora. La reacción se enfría entonces a 0°C y se agrega HCl 1 N (0.25 mL). El producto crudo se extrae con EtOAc y se lava con LiOH 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y concentra para producir el (S/R)-N-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida en forma de un sólido incoloro. Compuesto del título: ES-MS: 481.07 [M+H]⁺; t_R = 1.6 min (Sistema 2).

45

Ejemplo 31: N-(5-tert-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-2-oxo-acetamida

50

Una solución de ácido (4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-oxo-acético, entre HATU (104 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv) y trietilamina (0.102 mL, 0.73 mmol) en DMF (4 mL) se agita durante 5 minutos bajo N₂. Se agrega entonces 5-tert-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina y después de 2 horas, se agrega 1.2 equivalentes adicionales de HATU y después de 2 horas 1.2 equivalentes adicionales de HATU. Después de 4 horas, se retira el DMF y el residuo se toma en EtOAc y se lava con HCl 1 N, NaOH 1 N y finalmente con salmuera. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante MPLC sobre fase reversa con ACN/agua para dar N-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-2-oxo-acetamida en forma de un aceite de color amarillo. Compuesto del título: 479.05 [M+H]⁺; t_R = 1.9 min (Sistema 2).

55

Etapas 31.1: (4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-oxo-ácido acético

5 Una mezcla de (4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-oxo-ácido acético etil éster (123 mg, 0.417 mmol) y 1 N LiOH (0.5 mL, 0.5 mmol) en THF (4 mL) se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se agrega entonces HCl 1 M (500 µL) y se retira el precipitado por filtración. (4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-oxo-ácido acético se obtiene en forma de un sólido gris. Compuesto del título: ES-MS= 268.05 [M+H]⁺; t_R=0.8 min (Sistema 2).

Etapas 31.2: (4-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-oxo-ácido acético etil éster

10 A solution de [4-(3-amino-piridin-2-ilamino)-fenil]oxo-ácido acético etil éster (195 mg, 0.547 mmol) en trietilo orthformate (5 mL) se calienta a 144°C durante 5 h. La mezcla de reacción se deja en el refrigerador durante la noche y luego se somete a reflujo durante un periodo adicional de 5 h. Se retira el solvente y el producto se purifica por MPLC en fase reversa con ACN/agua para producir (4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-oxo-ácido acético etil éster. ES-MS: 296.10 [M+H]⁺; t_R = 1.4 min (Sistema 2).

Etapas 31.3: [4-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxo-ácido acético etil éster

20 10% Pd/C (9 mg) se agrega a una solución de [4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]oxo-ácido acético etil éster (267 mg, 0.847 mmol) en etanol (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h bajo H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el solvente se elimina bajo vacío para producir [4-(3-amino-piridin-2-ilamino)-fenil]oxo-ácido acético etil éster en forma de un sólido de color amarillo. Compuesto del título: ES-MS: 286.10 [M+H]⁺; t_R = 0.9 min (Sistema 2).

Etapas 31.4: [4-(3-Nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-oxo-ácido acético etil éster

30 Una mezcla de (4-amino-fenil)-oxo-ácido acético etil éster (347 mg, 1.8 mmol), 2-cloro-3-nitropiridina (294 mg, 1.8 mmol) y 4M HCl En dioxano (0.45 mL, 1.8 mmol) en etanol (4 mL) se somete a reflujo durante 14 h. Se agregan 0.45 mL adicionales de 4M HCl En dioxano y la mezcla se somete a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el precipitado resultante se retira por filtración. [4-(3-Nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]oxo-ácido acético etil éster se obtiene como un sólido de color naranja. Compuesto del título: ES-MS: 315.99 [M+H]⁺; t_R = 1.7 min (Sistema 2).

Etapas 31.5: (4-Amino-fenil)-oxo-ácido acético etil éster

35 Una mezcla de (4-nitro-fenil)-oxo-ácido acético etil éster (500 mg, 2.2 mmol) y 10% Pd/C (233 mg) en etanol (2 mL) se agita durante 11 h bajo Hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se concentró. Se obtiene el sólido amarillo (4-amino-fenil)-oxo-ácido acético etil éster. Compuesto del título: t_R = 1.1 min (Sistema 2).

Ejemplo 32: (R/S)-5-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico (5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida

45 HATU (46.7 mg, 0.12 mmol) y trietilamina (29.5 µL, 0.21 mmol) se agregan a una solución de (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico (30 mg, 0.1 mmol) en DMF (2.5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 minutos y luego se agrega 5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina (21.5 mg, 0.1 mmol). Después se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, se elimina el DMF in vacuo. El residuo se purifica por MPLC en fase reversa utilizando ACN/agua como eluyente y se obtiene 5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico (5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida en forma de un sólido de color blanco. Compuesto del título : ES-MS: 491.00 [M+H]⁺, t_R = 1.6 min (Sistema 2).

Etapas 32.1: 5-Imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico

55 Una solución de éster etílico del ácido 5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-carboxílico (297 mg, 0.924 mmol) y LiOH 1N (1 mL, 1 mmol) en THF (1.7 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 15 minutos. El THF se elimina in vacuo, el residuo se toma en EtOAc y se lava con LiOH 1N. La capa acuosa fue acidificada con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada con MgSO₄, filtrada y concentrada. El ácido (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxoindan-1-carboxílico se obtiene en forma de un sólido de color marrón . Compuesto del

título: ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.0 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.0 (m, 2H); $t_R = 0.9$ min (Sistema 2).

Etapla 32.2: (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster

5

Una solución de (R/S)-5-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster (754 mg, 2.42 mmol) entre ortoformiato de trietilo (25 mL) se calienta a 145°C durante 30 minutos. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea eluyendo con exano/EtOAc. (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster se obtiene en forma de un sólido incoloro. Compuesto del título: ^1H NMR: (DMSO- d_6): 9.0 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 1.2 (t, 3H); $t_R = 1.2$ min (Sistema 2).

10

Etapla 32.3: (R/S)-5-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster

15 10% Pd/C (298 mg) se agrega a una solución de (R/S)-5-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster (956 mg, 2.8 mmol) en etanol (25 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h bajo H_2 luego se filtra a través de Celite. El solvente se elimina bajo vacío para producir (R/S)-5-(3-amino-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster en forma de un sólido de color amarillo. Compuesto del título: $t_R = 0.9$ min (Sistema 2).

Etapla 32.4: (R/S)-5-(3-Nitro-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster

Una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (1.48 g, 9.03 mmol), (R/S)-5-Amino-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster (1.98 g, 9.03 mmol) y 4M HCl En dioxano (2.3 mL, 9.0 mmol) en etanol (15 mL) se somete a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante la noche luego se agrega un equivalente adicional de 4M HCl en dioxano agrega. Después de reflujo durante 4 h, se evapora el solvente y la mezcla cruda se purifica por MPLC eluyendo con EtOAc/Hexano para dar (R/S)-5-(3-Nitro-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster en forma de un sólido rojo. Compuesto del título: ES-MS: 342.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.6$ min (Sistema 2)

25

Etapla 32.5: (R/S)-5-Amino-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster

30

(R/S)-5-Nitro-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster (3 g, 12 mmol) (Gadient, Fulvio; Suess, Rudolf. Indane carboxylic acids., DE 2505447) se agrega por porciones durante 5 minutos a una suspensión en agitación de cloruro de estaño (II) (13.9 g, 60.2 mmol) en etanol (50 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Las reacciones se someten entonces a reflujo durante 30 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte sobre mezcla de hielo con agua y el pH se ajusta a 9 con hidróxido de sodio 1 M. La mezcla se extrae con éter dietílico y luego se lava con salmuera, se seca y se concentra in vacuo para dar (R/S)-5-amino-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster en forma de un sólido de color amarillo claro. Compuesto del título: ES-MS: 219.96 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.8$ min (Sistema 2).

35

Ejemplo 33: (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-indan-1-ácido carboxílico (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-amida

40

El Compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 31 pero usando 5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-indan-1-ácido carboxílico. Compuesto del título: ES-MS: 491.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.7$ min (Sistema 2).

Etapla 33.1: 5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-indan-1-ácido carboxílico

45

Se agrega LiOH 1M (1.8 mL), 1.8 mmol) a una solución de (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-indan-1-ácido carboxílico etil éster (550 mg, 1.8 mmol) en THF (2 mL). Se añade EtOH (2 mL) y después de 10 minutos, se agrega NaOH 1 N (2.5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se acidifica con HCl 1 M. Se agrega agua a la mezcla de reacción y el compuesto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran para dar (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-indan-1-ácido carboxílico en forma de un sólido blanco. Compuesto del título: ES-MS: 280.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.0$ min (Sistema 2).

50

Etapla 33.2: (R/S)-5-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-indan-1-ácido carboxílico etil éster

55

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 32.2 pero usando (R/S)-5-(3-amino-piridin-2-ilamino)-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etil éster. Compuesto del título: ES-MS: 308.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.3$ min (Sistema 2).

Etapas 33.3: (R/S)-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-indan-1-ácido carboxílico etil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 32.3 pero usando (R/S)-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-indan-1-ácido carboxílico etil éster. ES-MS: 298.17 [M+H]⁺; t_R = 1.0 min (Sistema 2).

(Etapas 33.4: (R/S)-(3-Nitro-piridin-2-ilamino)-indan-1-ácido carboxílico etil éster

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 32.4 pero usando (R/S)-5-amino-indan-1-ácido carboxílico etil éster. Compuesto del título: ES-MS: 328.14 [M+H]⁺; t_R = 1.9 min (Sistema 2).

Etapas 33.5: (R/S)-5-Amino-indan-1-ácido carboxílico etil éster

(R/S)-5-Nitro-3-oxo-indan-1-ácido carboxílico etilo (10 g, 40.1 mmol) (Gadient, Fulvio; Sues, Rudolf. Indane carboxylic acids., DE 2505447) se disuelve en ácido acético (120 mL) y ácido perclórico (6 mL). Se agrega Pd/C al 10% (500 mg) y la mezcla se agita bajo 4 bars de hidrógeno durante 8 horas. Después de filtrar a través de Celita, la solución se concentra y se basifica el residuo con hidróxido de amonio a 0°C. La fase acuosa se lava con éter dietílico (2X) y se acidifica a pH 4 con HCl 6N. Se elimina el agua bajo presión reducida. El residuo se toma en EtOH y el precipitado se retira por filtración y luego el filtrado se concentra. El residuo se toma en 120 mL de EtOH y se agrega 5 mL de ácido sulfúrico. La mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc y se lava con NaOH 1M (2X) y salmuera (1X). La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel con DCM (100%) hasta DCM/MeOH (97.5:2.5). El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color marrón. Compuesto del título: ES-MS 206.08 [M+H]⁺; t_R = 0.9 min (Sistema 2).

Ejemplo 34: N-(5-tert-Butil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 465.07 [M+H]⁺; t_R = 3.1 min (Sistema 3).

Etapas 34.1: 5-tert-Butil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-ilamina

Una solución de clorhidrato de o-tolil-hidrazina (0.3 mmol) en 0.5 mL de tolueno con 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (375 mg, 3 mmol, 10 equiv) y Et₃N (84 µL, 0.6 mmol, 2 equiv) se agita a 110°C durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se extrae en EtOAc y se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se concentra entonces y el residuo se diluye en 1 mL de etanol y 1 mL de HCl 1 M. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se concentra. El 5-tert-Butil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-ilamina se utiliza crudo en la preparación del Ejemplo 34.

Ejemplo 35: N-(5-tert-Butil-2-(2-etil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2-etil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 479.10 [M+H]⁺; t_R = 3.3 min (Sistema 3).

Etapas 35.1: 5-tert-Butil-2-(2-etil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2-etil-fenilhidrazina hidrocloreto.

Ejemplo 36: N-(5-tert-Butil-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 469.04 [M+H]⁺; t_R = 3.0 min (Sistema 3).

Etapas 36.1: 5-tert-Butil-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2-fluoro-fenilhidrazina hidrocloreto.

Ejemplo 37: N-(5-tert-Butil-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 485.03 [M+H]⁺; t_R = 3.08 min (Sistema 3).

Etapas 37.1: 5-tert-Butil-2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

10 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2-cloro-fenilhidrazina hidrocloreuro.

Ejemplo 38: N-(5-tert-Butil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 519.05 [M+H]⁺; t_R = 3.08 min (Sistema 3).

Etapas 38.1: 5-tert-Butil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

20 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2-trifluorometilfenilhidrazina hidrocloreuro.

Ejemplo 39: N-(5-tert-Butil-2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 481.07 [M+H]⁺; t_R = 3.02 min (Sistema 3).

Etapas 39.1: 5-tert-Butil-2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

30 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2-metoxi-fenilhidrazina hidrocloreuro.

Ejemplo 40: N-(5-tert-Butil-2-(2,4-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

35 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2,4-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 479.11 [M+H]⁺; t_R = 3.24 min (Sistema 3).

Etapas 40.1: 5-tert-Butil-2-(2,4-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

40 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2,4-dimetil-fenilhidrazina hidrocloreuro.

Ejemplo 41: N-(5-tert-Butil-2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

45 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 487.01 [M+H]⁺; t_R = 3.10 min (Sistema 3).

Etapas 41.1: 5-tert-Butil-2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

50 El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 34.1 pero usando 2,5-difluoro-fenilhidrazina hidrocloreuro.

Ejemplo 42 N-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

55 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 409.50 [M+H]⁺; t_R = 1.21 min (Sistema 3).

Ejemplo 43: N-(5-ciclopropil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

- 5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-ciclopropil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 435.50 $[M+H]^+$; t_R = 1.34 min (Sistema 3).

Ejemplo 44: N-(5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

- 10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 451.55 $[M+H]^+$; t_R = 1.55 min (Sistema 3).

Ejemplo 45: N-(5-tert-Butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

- 15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 550.09 $[M+H]^+$; RT= 2.69mEn (HPLC Sistema 3).

20 Etapa 45.1: 4-(5-Amino-3- tert-butil-pirazol-1-il)-ácido benzóico

- A una suspensión de 2.4 g (16 mmol) 4-hidrazino-ácido benzóico en 12 mL tolueno, se agregan 2.0 g de pivaloilo acetronitrilo a temperatura ambiente. Se calienta la suspensión y se mantiene bajo reflujo durante 12 h. Después de
25 terminar, la mezcla de reacción resultante se deja enfriar a temperatura ambiente. El producto precipitado se aísla por filtración, se lava con tolueno frío y se seca bajo alto vacío. $[M+1]^+ = 260$.

Etapa 45.2: 5-[4-(5-Amino-3- tert-butil-pirazol-1-il)-fenil-morfolin-4-il-metanona

- 30 A una solución de 515 mg (1.98 mmol) 4-(5-amino-3- tert-butil-pirazol-1-il)-ácido benzóico y 259 μ L (2.98 mMol) morfolina en 8 mL THF, se agregan 495 mg (2.58 mmol) de EDC a temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después de terminar, la mezcla de reacción resultante se concentra y el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , se lava con salmuera (2x), se seca y se concentra. El producto crudo residual se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH; gradiente 0-5 % MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un
35 polvo balncor. MS: $[M+1]^+ = 329$.

Etapa 45.3: 5- tert-Butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

- 40 A una solución de 490 mg 5-[4-(5-amino-3- tert-butil-pirazol-1-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona (1.49 mmol) en 13 mL THF, se agregan 3mL (2.98 mmol) de borano (1M solución en THF) a temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12h, se concentra, se recoge en MeOH y se concentra de nuevo (3x). El producto crudo residual se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH, gradiente 0-5 % MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.47-2.44 (m, 3H), 1.32 (s, 9H).

45 Ejemplo 46: N-(5-tert-Butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

- 50 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 506.49 $[M+H]^+$; RT= 1.30mEn (HPLC Sistema 3).

Etapa 46.1: 5-tert-Butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

- 55 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Ejemplo 45 (etapas 1-3) por reemplazo de morfolina con dimetilamina (33% wt solución en EtOH) en la etapa 2.

ES-MS: 273.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): 7.50 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.72 (bs, 2H, NH), 3.44 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 47: N-[5-tert-Butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 550.41 [M+H]⁺; RT= 1.40mEn (HPLC Sistema 3).

Etapas 47.1: 5-tert-Butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Ejemplo 45 (etapas 1-3) por reemplazo de 4-hidrazino-ácido benzóico con 3-hidrazino-ácido benzóico en la etapa 1. ES-MS: 215.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.39 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.78-3.74 (m, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.31-2.25 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 48: N-(5-tert-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 563.10 [M+H]⁺; t_R = 2.66 min (Sistema 3).

Etapas 48.1: 5-tert-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Ejemplo 45 (etapas 1-3) por reemplazo de morfolina con n-metil piperazina en la etapa 2.

ES-MS: 238.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.59 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.18 (bs, 2H, NH), 3.42 (s, 2H), 2.42-2.22 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 49: N-(5-tert-Butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 28 pero usando 2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-ácido acético y 5-tert-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina. Compuesto del título: ES-MS: 563.12 [M+H]⁺; t_R = 2.67mEn (Sistema 3).

Etapas 49.1: 5-tert-Butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Ejemplo 45 (etapas 1-3) por reemplazo de 4-hidrazino-ácido benzóico con 3-hidrazino-ácido benzóico en la etapa 1 y morfolina con N-metilpiperazina en la etapa 2.

ES-MS: 238.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.45 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.62-2.58 (m, 4H), 2.57-2.39 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 50: N-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando 4-(4-etil-piperazin-1-il)-anilina. Compuesto del título: ES-MS: 441.1 [M+H]⁺; t_R 2.57 min (Sistema 1).

Etapas 50.1: 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina

Una suspensión de 1-etil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (6.2 g, 26.35 mmol) y Ni Raneyckel (2 g) en MeOH (120 mL) se agita durante 7 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir el compuesto del título como un sólido violeta: ESI-MS: 206.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Etapas 50.2: 1-Etil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

- Una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenceno (6 g, 29.7 mmol) y 1-etilpiperazina (7.6 mL, 59.4 mmol, 2 equiv) se calienta a 80°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y DCM/MeOH, 9:1. La capa acuosa se separa y se extrae con CH₂Cl₂/MeOH, 9:1. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1) produce el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ESI-MS: 236.0 [M+H]⁺; t_R 2.35 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.50 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Ejemplo 51: 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina. Compuesto del título: ES-MS: 469.1 [M+H]⁺; t_R = 2.27 min (Sistema 1).

Etapas 51.1: 4-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

- Una suspensión de 1-isopropil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina (5.7 g, 21.65 mmol) y Ni Raneyckel (2 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 6 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir 6.3 g de el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 234.1 [M+H]⁺; t_R = 0.95 min (Sistema 1).

Etapas 51.2: 1-isopropil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina

- Una mezcla de 4-nitrobenilcloruro (4.1 g, 23.90 mmol), N-isopropilpiperazina (3.6 g, 28.67 mmol, 1.2 eq.), carbonato de potasio (6.5 g, 47.79, 2 equiv), y acetona (82 mL) se agita durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1) produce 6.2 g de el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ESI-MS: 264.1 [M+H]⁺, t_R = 1.73 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Ejemplo 52: N-[3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (descrito en WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 469.1 [M+H]⁺; t_R 2.31 min (Sistema 1).

Etapas 52.1: 3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

- El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 51.1 pero usando 1-etil-4-(3-nitrobenzil)-piperazina. Compuesto del título: ES-MS: 220.1 [M+H]⁺; t_R = 0.98 min (Sistema 1).

Etapas 52.2: 1-Etil-4-(3-nitro-benzil)-piperazina

- El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 51.2 pero usando N-etil-piperazina. Compuesto del título: ESMS: 250.1 [M+H]⁺; t_R = 1.49 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Ejemplo 53: N-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. Compuesto del título: ES-MS: 415.0 [M+H]⁺; t_R = 4.26 min (Sistema 1).

Ejemplo 54: 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando 3-(trifluorometil)anilina. Compuesto del título: ES-MS: 397.0 [M+H]⁺; t_R = 4.19 min (Sistema 1).

Ejemplo 55: N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida

- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando 4-dimetilaminometil-3-trifluorometilfenilamina (divulgado en WO2005/051366). El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en

sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ NH}_3^{\text{aq}}$, 95:5). Compuesto del título: ES-MS: 454.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R 2.91 min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ NH}_3^{\text{aq}}$, 97:3).

Ejemplo 56: 2-(2,6-Dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-4-[4-isopropil-piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (2,6-dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético y 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 604.9 / 606.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 3.89$ min (Sistema 1); $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/(2\text{N NH}_3 \text{ En MeOH})$, 95:5).

Etapas 56.1: (2,6-Dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 20.1 (Procedimiento B) pero usando (2,6-dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético metil éster. Compuesto del título: ES-MS: 322.0 / 324.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R 3.61 min (Sistema 1).

Etapas 56.2: (2,6-Dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético metil éster

Una mezcla de [4-(3-amino-piridin-2-ilamino)-2,6-dicloro-fenil]-ácido acético metil éster (4.5 g, 13.8 mmol) y trietilo ortoformiato (60 mL, 361 mmol, 26 equiv) se agita durante 13.5 h a reflujo. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo para proveer el compuesto del título como un sólido oscuro: ES-MS: 336.0 / 338.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R 4.58 min (Sistema 1); $R_f = 0.28$ (Hexano/EtOAc, 1:1).

Etapas 56.3: [4-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-2,6-dicloro-fenil]-ácido acético metil éster

Una suspensión de [2,6-dicloro-4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético metil éster (5 g, 14.0 mmol) y Ni Raney (-1 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 20 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir el compuesto del título como un sólido gris: ES-MS: 326.0 / 328.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 3.09$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Etapas 56.4: [2,6-Dicloro-4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético metil éster

Una mezcla de 2-cloro-3-nitro-piridina (5.0 g, 31.4 mmol), (4-amino-2,6-dicloro-fenil)-ácido acético metil éster (7.8 g 33.3 mmol), y una solución 4 N de HCl En dioxano (12 mL, 48.0 mmol, 2.9 equiv) en MeOH/dioxano (60 mL; 1:1, v/v) se agita durante 46.5 h a 100°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 4:1), seguida por trituración en dietil éter, proporciona el compuesto del título: ES-MS: 355.9 / 357.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 5.33$ min (Sistema 1); $R_f = 0.25$ (Hexano/EtOAc, 4:1).

Etapas 56.5: (4-Amino-2,6-dicloro-fenil)-ácido acético metil éster

Una suspensión de (2,6-dicloro-4-nitro-fenil)-ácido acético metil éster (12.7 g, 47.13 mmol) y Ni Raney (3 g) en MeOH (500 mL) se agita durante 3.5 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ESI-MS: 232.0 / 234.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$; $t_R = 3.11$ min (Sistema 2). [0287]

Etapas 56.6: (2,6-Dicloro-4-nitro-fenil)-ácido acético metil éster

Se agrega ácido sulfúrico concentrado (2 mL, 37.33 mmol, 0.73 equiv) se agrega gota a gota a una solución de (2,6-dicloro-4-nitro-fenil)-ácido acético (EP 87218) (14.2 g, 51.1 mmol) en MeOH (500 mL). La solución marrón resultante se agita durante 6 h a reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en EtOAc (400 mL) y un poco de agua, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 2:1 $\rightarrow$ 1:1) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ES-MS: 262.1 / 264.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 3.78$ min (Sistema 2); $R_f = 0.40$ (Hexano/EtOAc, 2:1).

Ejemplo 57: 2-(2,6-Dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (2,6-dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 56.1) y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 576.8 / 578.9 $[M+H]^+$; t_R = 3.72 min (Sistema 1); R_f = 0.17 (CH_2Cl_2 /(2N NH_3 En MeOH), 95:5).

Ejemplo 58: 2-(2,6-Dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(3-trifluorometilfenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (2,6-dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 56.1) y 3-(trifluorometil)anilina. Compuesto del título: ES-MS: 462.9 / 464.9 $[M-H]^-$; t_R 5.08 min (Sistema 1); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2 /(2N NH_3 En MeOH), 95:5).

Ejemplo 59: 2-(2,6-Dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(4-dietilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (2,6-dicloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-ácido acético (Etapa 56.1) y 4-dietilaminometil-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO2005/051366). Compuesto del título: ES-MS: 549.9 / 551.9 $[M+H]^+$; t_R 3.93 min (Sistema 1); R_f = 0.28 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5 + 0.1 % NH_3^{aq}).

Ejemplo 60: N-(4-Dietilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético y 4-dietilaminometil-3-trifluorometilfenilamina (divulgado en WO2005/051366). Compuesto del título: ES-MS: 496.0 $[M+H]^+$; t_R = 3.31 min (Sistema 1); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5 + 0.1 % NH_3^{aq}).

Etapa 60.1: (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-ácido acético

El compuesto del título se prepara como se describe en la etapa 20.1 (Procedimiento B) pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-ácido acético metil éster. Compuesto del título: ES-MS: 268.1 $[M+H]^+$; t_R 2.59 min (Sistema 1).

Etapa 60.2: (4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-ácido acético metil éster

Una mezcla de [4-(3-amino-piridin-2-ilamino)-2-metil-fenil]-ácido acético metil éster (1.92 g, 7.08 mmol) y trietilo ortoformiato (30 mL, 181 mmol, 26 equiv) se agita durante 3 h a 150°C. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo para proveer el compuesto del título: ES-MS: 282.1 $[M+H]^+$; t_R = 3.39 min (Sistema 1).

Etapa 60.3: [4-(3-Amino-piridin-2-ilamino)-2-metil-fenil]-ácido acético metil éster

Una suspensión de [2-metil-4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético metil éster (2.2 g, 7.30 mmol) y Ni Raney (-220 mg) en MeOH (50 mL) se agita durante 6.5 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir el compuesto del título: ES-MS: 272.1 $[M+H]^+$; t_R 2.53 min (Sistema 1).

Etapa 60.4: [2-Metil-4-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-fenil]-ácido acético metil éster

Una mezcla de 2-cloro-3-nitro-piridina (1.5 g, 9.46 mmol), (4-amino-2-metil-fenil)-ácido acético metil éster (3.39 g 18.9 mmol, 2 equiv), y una solución 4 N de HCl en dioxano (6.9 mL, 28.0 mmol, 2.9 equiv) en MeOH/dioxano (30 mL; 1:1, v/v) se agita durante 54 h a 100°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (CH_2Cl_2 /MeOH, 1:0 → 98:2) proporciona el compuesto del título: ES-MS: 302.1 $[M+H]^+$; t_R = 4.79 min (Sistema 1); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2).

Ejemplo 61: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético (Etapa 60.1) y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 523.0 [M+H]⁺; t_R = 3.11 min (Sistema 1); R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 + 0.1 % NH₃^{aq})

Ejemplo 62: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético (Etapa 60.1) y 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 537.0 [M+H]⁺; t_R 3.18 min (Sistema 1); R_f = 0.16 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 63: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-N-(4-pirrolidin-1-ilmetil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético (Etapa 60.1) y 4-pirrolidin-1-ilmetil-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO2005/051366). Compuesto del título: ES-MS: 494.2 [M+H]⁺; t_R 3.23 min (Sistema 1); R_f = 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 64: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético (Etapa 60.1) y 3-(trifluorometil)anilina. Compuesto del título: ES-MS: 411.1 [M+H]⁺; t_R = 4.19 min (Sistema 1); R_f = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 65: N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético (Etapa 60.1) y 4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO2005/051366). Compuesto del título: ES-MS: 468.2 [M+H]⁺; t_R 2.97 min (Sistema 1); R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 66: 2-(4-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metil-fenil)-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 pero usando (4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-2-metilfenil)-ácido acético (Etapa 60.1) y 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 551.3 [M+H]⁺; t_R = 3.23 min (Sistema 1); R_f = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 67: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 20 pero usando 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 522.0 [M+H]⁺; t_R = 3.18 min (Sistema 1); R_f = 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 68: 2-(4-Benzoimidazol-1-il-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 20 pero usando 3-(trifluorometil)anilina. Compuesto del título: ES-MS: 396.1 [M+H]⁺; t_R = 3.98 min (Sistema 1); R_f = 0.51 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 + 0.1 % NH₃^{aq}).

Ejemplo 69: N-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-2-(4-purin-9-il-fenil)-acetamida

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 pero usando (4-purin-9-il-fenil)-ácido acético y 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (divulgado en WO 03/099771). Compuesto del título: ES-MS: 538.1 [M+H]⁺; t_R = 2.93 min (Sistema 1); R_f = 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH/ NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapla 69.1: (4-Purin-9-il-fenil)-ácido acético

Una mezcla de [4-(6-cloro-purin-9-il)-fenil]-ácido acético etil éster (182 mg, 0.60 mmol) y Pd/C (10%) en MeOH que contiene amoníaco al 5% (15 mL) se agita durante 22 h a temperatura ambiente y bajo hidrógeno (2 bar). La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celite y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), seguida por trituración en Et₂O para producir una mezcla de (4-purin-9-il-fenil)-ácido acético metilo y etil éster. Esta mezcla se trata con una solución acuosa 2 N de LiOH (0.5 mL), y THF (1 mL) por 3 h a 50°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se acidifica por la adición de 0.5 N De solución acuosa de HCl. El precipitado resultante se recoge por filtración al vacío para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ES-MS: 255.1 [M+H]⁺; t_R= 1.93 min (Sistema 1).

Etapla 69.2: [4-(6-Cloro-purin-9-il)-fenil]-ácido acético etil éster

Una mezcla de [4-(5-amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-ácido acético etil éster (0.178 g, 0.58 mmol) y trietilo ortoformiato (4 mL, 23.3 mmol, 40 equiv) se agita durante 1 h a reflujo. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo para proveer el compuesto del título en forma de un sólido rojo: ES-MS: 317.0 [M+H]⁺; t_R= 4.06 min (Sistema 1).

Etapla 69.3: [4-(5-Amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-ácido acético etil éster

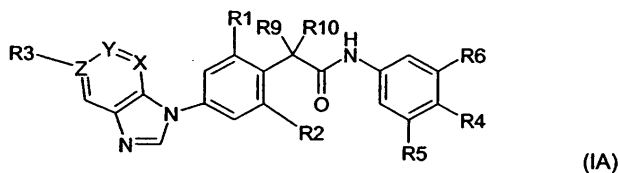
Una mezcla de [4-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-ácido acético etil éster (0.400 g, 1.19 mmol) y Ni Raney (-0.100 g) en THF (10 mL) se agita durante 20.5 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celite y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 70:30) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ES-MS: 307.1 [M+H]⁺; pico sencillo a t_R= 3.81 min (Sistema 1); R_f = 0.06 (Hexano/EtOAc, 70:30).

Etapla 69.4: [4-(6-Cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-ácido acético etil éster

4-Aminofenilácido acético etil éster (0.93 g, 5.2 mmol) se agrega a una solución de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (2 g, 10.4 mmol, 2 equiv). La mezcla resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y se agrega 4-aminofenilácido acético etil éster (0.47 g, 2.6 mmol, 0.5 equiv). La mezcla de reacción se agita durante 15 min y se filtra. Se concentra el filtrado. El residuo se disuelve en EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separan las capas. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/EtOAc, 4:1) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ESMS: 335.0/337.0 [M-H]⁻; pico sencillo a t_R= 4.73 min (Sistema 1); R_f = 0.22 (Hexano/EtOAc, 4:1).

Ejemplo 70:

Seleccionando los materiales de partida adecuados y aplicando el proceso descrito en los Ejemplos 1 a 69, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I (A) (R3, R9 y R10 representan hidrógeno en todos los casos)



Ex	R1	R2	R4	R5	R6	X	Y	Z
70 a	H	H	H	4-metil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 b	H	H	H	4-etil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 c	H	H	H	4-iso-propil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C

70 d	H	H	H	dimetilamino-metilo	CF ₃	N	CH	C
70 e	H	H	H	1-pirrolidinil-metilo	CF ₃	N	CH	C
70 f	H	H	H	2-metil-imidazol-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 g	H	H	H	1-imidazolilo	CF ₃	N	CH	C
70 h	H	H	H	2,4-dimetil-imidazol-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 i	H	H	H	4-metil-piperazin-1-il-metilo	CF ₃	N	CH	C
70 j	H	H	H	N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-amino	CF ₃	N	CH	C
70 k	H	Cl	H	4-metil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 l	H	Cl	H	4-etil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 m	H	Cl	H	4-iso-propil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C

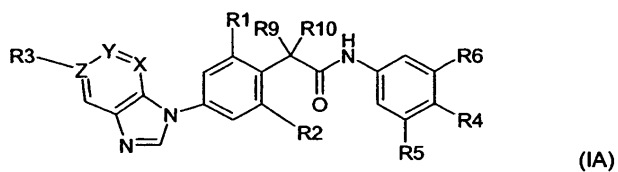
(continuación)

Ex	R1	R2	R4	R5	R6	X	Y	Z
70 n	H	Cl	H	dimetilamino-metilo	CF ₃	N	CH	C
70 o	H	Cl	H	1-pirrolidinil-metilo	CF ₃	N	CH	C
70 p	H	Cl	H	2-metil-imidazol-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 q	H	Cl	H	1-imidazolilo	CF ₃	N	CH	C
70 r	H	Cl	H	2,4-dimetil-imidazol-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
70 s	H	Cl	H	4-metil-piperazin-1-il-metilo	CF ₃	N	CH	C
70 t	H	Cl	H	N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-amino	CF ₃	N	CH	C

Ejemplo 71:

5

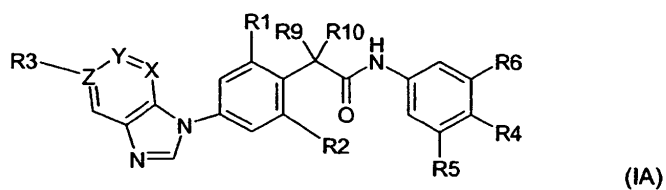
Seleccionando materiales de partida adecuados y aplicando los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 69, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I(A) (R3, R9 y R10 representan hidrógeno en todos los casos).



Ex	R1	R2	R4	R5	R6	X	Y	Z
71 a	H	Me	H	4-metil-piperain-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
71 b	H	Me	H	4-etil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
71 c	H	Me	H	4-iso-propil-piperazin-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
71 d	H	Me	H	dimetilamino-metilo	CF ₃	N	CH	C
71 e	H	Me	H	1-pirrolidinil-metilo	CF ₃	N	CH	C
71 f	H	Me	H	2-metil-imidazol-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
71 g	H	Me	H	1-imidazolilo	CF ₃	N	CH	C
71 h	H	Me	H	2,4-dimetil-imidazol-1-ilo	CF ₃	N	CH	C
71 i	H	Me	H	4-metil-piperazin-1-il-metilo	CF ₃	N	CH	C
71 j	H	Me	H	N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-amino	CF ₃	N	CH	C

Ejemplo 72:

Seleccionando materiales de partida adecuados y aplicando los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 69, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I(A) (R3, R9 y R10 representan hidrógeno en todos los casos).

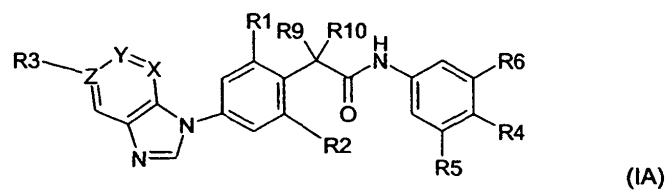


5

Ex	R1	R2	R4	R5	R6	X	Y	Z
72 a	H	H	H	4-metil-piperazin-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
72 b	H	H	H	4-etil-piperazin-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
72 c	H	H	H	4-iso-propil-piperazin-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
72 d	H	H	H	dimetilamino-metilo	CF ₃	CH	CH	C
72 e	H	H	H	1-pirrolidinil-metilo	CF ₃	CH	CH	C
72 f	H	H	H	2-metil-imidazol-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
72 g	H	H	H	1-imidazolilo	CF ₃	CH	CH	C
72 h	H	H	H	2,4-dimetil-imidazol-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
72 i	H	H	H	4-metil-piperazin-1-il-metilo	CF ₃	CH	CH	C
72 j	H	H	H	N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-amino	CF ₃	CH	CH	C
72 k	H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	C
72 l	H	H	dimetilamino-metilo;	H	CF ₃	CH	CH	C
72 m	H	H	1-pirrolidinil-metilo;	H	CF ₃	CH	CH	C

Ejemplo 73:

Seleccionando materiales de partida adecuados y aplicando los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 69, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I(A) (R3, R9 y R10 representan hidrógeno en todos los casos).



Ex	R1	R2	R4	R5	R6	X	Y	Z
73 a	H	Me	H	4-metil-piperazin-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
73 b	H	Me	H	4-etil-piperazin-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
73 c	H	Me	H	4-iso-propil-piperazin-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
73 d	H	Me	H	dimetilamino-metilo	CF ₃	CH	CH	C
73 e	H	Me	H	1-pirrolidinil-metilo	CF ₃	CH	CH	C

(continuación)

Ex	R1	R2	R4	R5	R6	X	Y	Z
73 f	H	Me	H	2-metil-imidazol-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
73 g	H	Me	H	1-imidazolilo	CF ₃	CH	CH	C
73 h	H	Me	H	2,4-dimetil-imidazol-1-ilo	CF ₃	CH	CH	C
73 i	H	Me	H	4-metil-piperazin-1-il-metilo	CF ₃	CH	CH	C
73 j	H	Me	H	N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-amino	CF ₃	CH	CH	C
73 k	H	Me	H	H	CF ₃	CH	CH	C
73 l	H	Me	dimetilamino-metilo	H	CF ₃	CH	CH	C
73 m	H	Me	1-pirrolidinil-metilo	H	CF ₃	CH	CH	C
73 n	H	Me	4-metil-piperazin-1-il-metilo	H	CF ₃	CH	CH	C
73 o	H	Me	4-etil-piperazin-1-il-metilo	H	CF ₃	CH	CH	C
73 p	H	Me	4-iso-propil-piperazin-1-il-metilo	H	CF ₃	CH	CH	C

Ejemplo 74: Tabletas que comprenden un compuesto de los ejemplos

5

Se preparan tabletas, que comprenden, como ingrediente activo, 100 mg de uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 70 con la siguiente composición, siguiendo procedimientos estándar:

Composición

Ingrediente activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	5 mg
	447 mg

- 10 Manufactura: El ingrediente activo se mezcla con los materiales transportadores y se comprende por medio de una máquina de tableteo (Korsch EKO).

El Avicel es celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia, Estados Unidos).

El PVPPXL es polivinilpirrolidona, entrecruzada (BASF, Alemania)

Aerosil es dióxido de silicio (Degussa, Alemania).

5

Ejemplo 75: Cápsulas

Se preparan cápsulas que comprenden, como ingrediente activo, 100 mg de uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1 a 70, de la siguiente composición de acuerdo con procedimientos estándar:

10

Composición:

Ingrediente activo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
	318.5 mg

15 La manufactura se realiza mezclando los componentes y rellenándolos dentro de cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

R9 y R10 representan ambos hidrógeno; y
 X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),
 Y es CH o N,
 Z es C o N,

- 5 y
 Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
 R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;
 10 R5 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y
 R6 es cicloalquilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o (preferiblemente) sustituido;
 o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
 R7 es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y R8 es alquilo o cicloalquilo;
 donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH
 15 del grupo amida en la fórmula I;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2 donde
 cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-
 20 alquilo;
 R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;
 R9 y R10 representan ambos hidrógeno;
 X es N o CH,
 Y es CH;
 25 Z es C o N
 y
 Q es una unidad estructural de la fórmula (A)
 donde R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;
 30 R5 es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido; y
 R6 es no sustituido o de manera preferible alquilo sustituido;
 o una unidad estructural de la fórmula (B)
 donde
 R7 es arilo no sustituido o sustituido y
 35 R8 es alquilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde, tal como se
 mencionó en cualquiera de las dichas reivindicaciones o en la presente reivindicación, donde el término "inferior" o "C₁-
 40 C₇-" define una unidad estructural con hasta e incluyendo como máximo 7, especialmente hasta e incluyendo como
 máximo 4, átomos de carbono, estando dicha unidad estructural ramificada (una o más veces) o teniendo cadena recta
 y enlazada a través de un carbono terminal o no terminal;
 halo o halógeno es preferiblemente fluoro, cloro, bromo o yodo;
 en un arilo no sustituido o sustituido, arilo es preferiblemente un sistema carboxílico insaturado de no más de 20 átomos
 45 de carbono, especialmente no más de 16 átomos de carbono, y es preferiblemente mono-, bi- o tri-cíclico, y es no
 sustituido o, como arilo sustituido, sustituido preferiblemente por uno o más, preferiblemente hasta tres, por ejemplo uno
 o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de fenil, naftilo, fenil- o naftil alquilo
 inferior, hidroxil alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alquilo inferior alquilo, alcanilo
 inferior-alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenoxi- o naftiloxi alquilo inferior, fenil- o naftil-alcoxi inferior-alquilo inferior,
 50 alcoxi inferior carboniloxi alquilo inferior, fenil- o naftil-alcoxi inferior carboniloxi-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior,
 alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-
 alcoxi inferior-alquilo inferior alcoxi, fenoxi, naftiloxi, fenil- o naftil-alcoxi inferior, amino-alcoxi inferior, alcanilo inferior,
 benzoiloxi, naftoiloxi, nitro, amino, amino mono o disustituido donde los sustituyentes amino son seleccionados
 independientemente de alquilo inferior, alcanilo inferior, fenilo, naftilo, fenil- y naftil alquilo inferior; ciano, carboxi, alcoxi
 55 inferior carbonilo, fenil- o naftil-alcoxi inferior carbonilo, alcanilo inferior, benzoilo, naftilo, carbamoilo, N-mono- o N,N-
 disustituido carbamoilo, donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo inferior e hidroxil alquilo inferior; amidino,
 guanidino, ureido, mercapto, alquilio inferior, fenil- o naftil, fenil- o naftil-alquilio inferior, alquilo inferior fenil, naftil

- alquilo inferior, halógeno alquilo inferior mercapto, alquilsulfino inferior, fenil- o naftil-sulfino, fenil- o naftil-alquilsulfino inferior, alquil sulfino inferior, alquil naftilsulfino inferior, sulfo, alcano sulfono inferior, fenil- o naftilsulfono, fenil- o naftilalquilsulfono inferior, alquilfenilsulfono, halógenoalquilsulfono inferior, sulfonamido y benzosulfonamido; donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxi o naftoxi) mencionado más arriba como sustituyente o parte de un sustituyente
- 5 de arilo sustituido es en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior y/o naftil-alquilo inferior)-amino, nitro, carboxi, alcoxi inferior carbonilo carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo;
- 10 es un heterociclilo no sustituido o sustituido, heterociclilo es preferiblemente un radical heterocíclico que está insaturado, saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un anillo monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención bicíclico o tricíclico ;y tiene 3 a 24, más preferiblemente 4 a 16, más preferiblemente 4 a 10 átomos de anillo; donde uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos de carbono de anillos son remplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo el anillo enlazante preferiblemente de 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anillo; donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por
- 15 uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de los sustituyentes definidos más arriba bajo "arilo sustituido"; donde heterociclilo es especialmente un radical heterociclilo seleccionado del grupo consistente de oxiranil, aziridinil, aziridinilo, 1,2-oxatolano, thienilo, furilo, tetrahydrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo,
- 20 pirimidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenanthridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenanthrolinilo, furazanilo,
- 25 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo y cromanilo, cada uno de el cual es no sustituido o sustituido por uno a dos radicales seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior y halo, donde en el caso de R₄, heterociclilo no sustituido o sustituido es no enlazado a través de un átomo de nitrógeno diferente a un nitrógeno de anillo Con el fin de evitar superposición con la definición de amino sustituido;
- en cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo es de manera preferible a grupo hidrocarburo mono o bicíclico
- 30 saturado con 3 a 16, más de manera preferible 3 a 9 átomos de anillo de carbono, e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y está sustituido por uno o más, de manera preferible uno a tres, sustituyentes seleccionados independientemente de los descritos para arilo sustituido o es no sustituido;
- hidrógeno no sustituido o sustituido es amino (-NH₂) o amino En el cual uno o ambos átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo no sustituido o sustituido como se
- 35 describe más abajo, arilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, heterociclilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, cicloalquilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, y/o acilo como se describe más abajo, o amino sustituido En la forma de un heterociclilo no sustituido o sustituido como se define más arriba con al menos un átomo de nitrógeno de anillo el cual se enlaza via átomo de nitrógeno del anillo al resto de la molécula, especialmente seleccionado del grupo consistente de aziridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo,
- 40 imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, iisoindolilo, indolilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, de manera preferible un heterociclilo monocíclico saturado con al menos un átomo de nitrógeno de los que se acaban de mencionar; donde dicho heterociclilo es no
- 45 sustituido o sustituido por uno o más radicales seleccionados independientemente de los mencionados como sustituyentes para arilo sustituido, de manera preferible del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior y halo; donde como hidrógeno no sustituido o sustituido se prefieren las siguientes unidades estructurales: amino, N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, N-mono o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, (no sustituido o sustituido con alquilo inferior)-piperidinilo, fenilo y/o fenilo alquilo inferior]-amino, N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil]-N-(no sustituido o C₁-C₇-alquil)-amino, N-piperidinilamino o N-alquilo inferior-N-
- 50 piperidinilamino donde piperidinilo es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-alquilo inferior piperazino, morfolino o tiomorfolino;
- alquilo no sustituido o sustituido es de manera preferible C₁- to C₂₀-alquilo, más de manera preferible alquilo inferior, que puede ser ilenal o ramificado una o más veces (dado el número de átomos de carbono permitidos) y que es no
- 55 sustituido o sustituido por uno o más, de manera preferible hasta tres, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de heterociclilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, cicloalquilo no sustituido o sustituido como se describe más arriba, arilo no sustituido o sustituido como se define más arriba, especialmente fenilo o naftilo; alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi

- inferior)-alcoxi inferior-alquilo inferior alcoxi, fenoxi, naftiloxi, fenil- o naftil-alcoxi inferior, amino-alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, naftoiloxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxi inferior carbonilo, fenil- o naftil-alcoxi inferior carbonilo, alcanoil inferior, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, N-mono- o N,N-disustituido carbamoilo donde los sustituyentes se seleccionan dealquilo inferior e hidroxil inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenil- o naftiltio, fenilo o naftil-alquiltio inferior, feniltio inferior, naftiltio inferior, halógeno inferior mercapto, alquilsulfonilo inferior, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilsulfonilo inferior, alquil sulfonilo inferior, alquilnaftil inferior sulfonilo, sulfo, alcano sulfonilo inferior, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftilalquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógenoalquilsulfonilo inferior, sulfonamido, benzosulfonamido, amino, N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, piperidinilo, N-alquilo inferior piperidin-ilo donde piperidinilo es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, N-mono o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino]-alquilo inferior, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino, pirrolidino, piperidino, no sustituido o N-alquilo inferior sustituido en piperidinilo enlazado a través de un átomo de carbono de anillo, piperazino, 4-alquilo inferior piperazino, morfolino o tiomorfolino; donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxi o naftoxi) mencionado más arriba un sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido es en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo inferior, hidroxil inferior, amino, N-mono o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior y/o naftil-alquilo inferior)amino, nitro, carboxi, alcoxi inferior carbonilo carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo; especialmente preferido as alquilo no sustituido o sustituido are alquilo inferior, haloalquilo inferior, amino-alquilo inferior, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, piperidinilo, N-alquilo inferior piperidinilo, fenilo y/o fenil-alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, 1-alquilo inferior piperidin-4-il-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, 4-alquilo inferior piperazino-alquilo inferior o (morfolino o tiomorfolino)-alquilo inferior;
- acilo es una unidad estructural orgánica seleccionada de alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido, cada uno de manera preferible como se describe más arriba, enlazado a través de un grupo carbonilo ($-C(=O)-$) o sulfonilo ($-S(=O)_2-$) al resto de la molécula, esto es, una unidad estructural derivada de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico; donde alcanoil inferior, especialmente alcanoil inferior, e.g. acetilo, benzoilo, naftoilo, fenil-C₁-C₇-alquilcarbonilo, naftil-C₁-C₇-alquilcarbonilo, fenilsulfonilo o alcano sulfonilo inferior se prefieren especialmente; y donde cada alcanoil inferior as acilo o each fenilo o naftilo mencionado como parte de acilo son no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo inferior, hidroxil inferior, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior o naftil-alquilo inferior) amino, nitro, carboxi, alcoxi inferior carbonilo, carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo; y donde alcanoil inferior, benzoilo, fenilsulfonilo o tolilsulfonilo es muy preferido;
- En alqueno no sustituido o sustituido, alqueno tiene uno o más dobles enlaces y de manera preferible tiene 2 a 20, más de manera preferible hasta 92, átomos de carbono; y es lineal o puede ser ramificado una o más veces; se prefiere C₂-C₇-alqueno, especialmente C₃ o C₄-alqueno, tal como alilo o crotilo; y alqueno puede ser no sustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados más arriba como sustituyentes para el alquilo sustituido, asumiendo que N, S o O con un hidrógeno activo es de manera preferible no enlazado a un átomo de carbono desde el cual emerge un doble enlace; donde no sustituido alqueno, en particular C₂-C₇-alqueno, es particularmente preferido;
- alquino no sustituido o sustituido es una unidad estructural con uno o más triples enlaces y de manera preferible tiene 2 a 20, más de manera preferible hasta 12, átomos de carbono; puede ser lineal o puede ser ramificado una o más veces; donde C₂-C₇-alquino, especialmente C₃ o C₄-alquino, tal como etinilo o propin-2-ilo es especialmente preferido; y donde alquino puede ser no sustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados más arriba para alquilo sustituido; donde sustituyentes tal como amino o hidroxil (con hidrógeno libre disociable) de manera preferible no están enlazados a átomos de carbono que participan en un triple enlace; donde especialmente se prefiere alquino no sustituido, en particular C₂-C₇-alquino, o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/o fenilo alquilo inferior)-C₃-C₇-alquino.
5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, donde
 R1 es hidrógeno, halo, especialmente cloro, o C₁-C₇-alquilo,
 R2 es hidrógeno, halo, especialmente cloro, o C₁-C₇-alquilo,
 R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C, es hidrógeno, fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, halo, hidroxil, C₁-C₇-alcoxi y ciano,
 R9 y R10 representan ambos hidrógeno,
 X es N o CH,
 Y es CH,
 Z es C o N,
 Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
 R4 es hidrógeno, halógeno, especialmente yodo, fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, halo, hidroxil, C₁-C₇-alcoxi y ciano; N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquilo, N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil]-N-C₁-C₇-alquilamino, pirrolidino,

- piperidino, piperazino, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino, 1-C₁-C₇-alquilpiperidin-4-ilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, piperidino-C₁-C₇-alquilo, piperazino-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-C₁-C₇-alquilo, morfolino-C₇-C₇-alquilo, tiomorfolino-C₁-C₇-alquilo, N-piperidin-(2, 3 o 4)-il-amino, N-C₁-C₇-alquil-N-piperidin-ilamino donde piperidinilo se enlaza a través de un carbono de anillo y es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/ o fenilo alquilo inferior)-C₃-C₇-alquinilo;
- 5 R5 es hidrógeno o fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi y ciano; y R6 es C₁-C₇-alquilo, C₃-C₈-cicloalquilo o halo-C₁-C₇-alquilo, de manera preferible trifluorometilo, o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
- 10 R7 es fenilo que es no sustituido o sustituido por uno o más unidades estructurales seleccionadas independientemente de C₁-C₇-alquilo, halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi y ciano; y R8 es C₃-C₈-cicloalquilo o especialmente C₁-C₇-alquilo, de manera preferible isobutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde R1 es hidrógeno, R2 es hidrógeno o halo, especialmente cloro, R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C, es hidrógeno, fenilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi,
- 20 R9 y R10 representan ambos hidrógeno, X es N o CH, Y es CH, Z es C o N, Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
- 25 R4 es hidrógeno, halógeno, especialmente yodo, fenilo que es no sustituido o sustituido por halo, e.g. cloro o bromo, o ciano; N-[(N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil]-N-C₁-C₇-alquilamino, tal como N-3-[N-(N,N-dimetilamino)-propil-N-metil-amino, N-2-[N-(N,N-dimetilamino)-etil-N-metil-amino o N-(N,N-dimetilamino)-metil-N-metil-amino, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, tal como pirrolidimetilo, piperidino-C₁-C₇-alquilo, tal como piperidinometilo, piperazino-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-C₁-C₇-alquilo, tal como 4-metil-, 4-etil- o 4-isopropil-piperazino-C₁-C₇-alquilo, N-C₁-C₇-alquil-N-piperidin-ilamino donde piperidinilo se enlaza a través de un carbono de anillo y es no sustituido o sustituido por alquilo inferior, e.g. N-alquilo inferior-N-(1-alquilo inferior piperidin-(2, 3 o de manera preferible 4)-il)-amino, o N,N-di-(alquilo inferior, fenilo y/ o fenilo alquilo inferior)-C₃-C₇-alquinilo, tal como 3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-ino;
- 30 R5 es hidrógeno o fenilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alcoxi, e.g. metoxi, y R6 es halo-C₁-C₇-alquilo, de manera preferible trifluorometilo,
- 35 o una unidad estructural de la fórmula (B) donde R7 es fenilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, e.g. metilo; y R8 es C₁-C₇-alquilo, de manera preferible isobutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 donde cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo; R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido; X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),
- 45 Y es CH, Z es C o N, y Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido o alquino no sustituido o sustituido;
- 50 R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y R6 es hidrógeno, cicloalquilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o (preferiblemente) sustituido; o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
- 55 R7 es arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido y R8 es alquilo o cicloalquilo; donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH del grupo amida en la fórmula I; y

- (a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₇-alquilo; o
 (b) R9 y R10 representan juntos oxo; o
 R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno;
 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 donde
 10 cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo;
 R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;
 X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),
 Y es CH,
 Z es C o N, y
 15 Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
 R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;
 20 R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y
 R6 es hidrógeno o sustituido alquilo;
 o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
 R7 es arilo no sustituido o sustituido y
 R8 es alquilo o cicloalquilo;
 25 donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH del grupo amida en la fórmula I; y
 (a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₇-alquilo; o
 (b) R9 y R10 representan juntos oxo; o
 30 R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 donde
 35 cada uno de R1 y R2, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo;
 R3 está ausente si Z es nitrógeno o, si Z es C (carbono), es hidrógeno o arilo no sustituido o sustituido;
 X es N (nitrógeno) o CH (carbono sustituido con hidrógeno),
 Y es CH,
 40 Z es C o N, y
 Q es una unidad estructural de la fórmula (A) donde
 R4 es hidrógeno, halo, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido enlazado a través de un átomo de anillo diferente a nitrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o alquinilo no sustituido o sustituido;
 45 R5 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, hidrógeno no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido; y
 R6 es hidrógeno o sustituido alquilo;
 o una unidad estructural de la fórmula (B) donde
 R7 es arilo no sustituido o sustituido y
 50 R8 es alquilo o cicloalquilo;
 donde el asterisco * en las fórmulas (A) y (B) marca el enlace a través del cual la unidad estructural está enlazada al NH del grupo amida en la fórmula I; y
 (a) cada uno de R9 y R10, independientemente del otro, se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₇-alquilo; o
 55 (b) R9 y R10 representan juntos oxo; o
 R1 y R9 forman juntos un grupo -C(O)-CH₂- o -CH₂-CH₂-, R2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo y C₁-C₇-alquilo, y R10 representa hidrógeno;

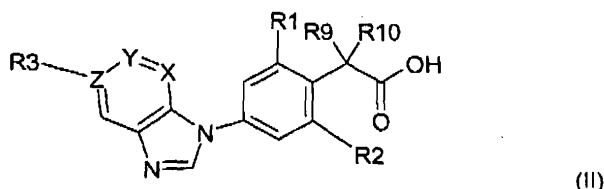
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto de la fórmula I, seleccionado del grupo de compuestos consistente de
 2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 5 2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida;
 N-(3'-cloro-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida;
 N-(3'-bromo-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida;
 N-{4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida;
 N-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-2-(4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-fenil)-acetamida;
 10 N-(3'-bromo-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida;
 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida;
 N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida;
 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida;
 N-{4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida;
 15 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(4-yodo-3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(4'-ciano-2-trifluorometil-bifen-4-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida;
 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-(4'-metoxi-5-trifluorometil-bifen-3-il)-acetamida;
 2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-3-trifluorometil-fenil}-acetamida;
 2-(2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida;
 20 2-(2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-metilo-1-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida;
 2-(2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-(4-etilo-1-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida;
 2-(2-cloro-4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-N-[4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometilfenil]-acetamida;
 2-(4-benzoimidazol-1-il-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida;
 2-(4-benzoimidazol-1-il-fenil)-N-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-3-trifluorometil-fenil}-acetamida
 25 2-(4-benzoimidazol-1-il-fenil)-N-{4-(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-acetamida;
 2-(4-benzoimidazol-1-il-fenil)-N-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-3-trifluorometil-fenil}-acetamida;
 2-(4-benzoimidazol-1-il-fenil)-N-(4'-ciano-2-trifluorometil-bifen-4-il)-acetamida;
 2-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil}-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida;
 N-[4-(3-dimetilamino-prop-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-2-(4-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-fenil)-acetamida y
 30 N-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-2-(4-imidazo[4,5-b]piridina-3-il-fenil)-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

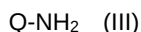
11. Una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un material vehicular farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente de leucemias, especialmente leucemia mieloides crónica, leucemia mieloides aguda, leucemia mieloides aguda con mielodisplasia trilineal, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplástico, leucemia de linaje mixto; diferentes tumores sólidos (especialmente primarios, pero también derivados) (incluyendo tipos benignos o especialmente malignos), preferiblemente sarcoma, tumores gastrointestinales estromales, seminoma, carcinoides, tumores de células mastoideas, carcinomas de pulmón, carcinomas bronquiales, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma tiroide papilar/folicular, linfomas malignos, 40 linfomas No Hodgkin, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, feocromocitoma, carcinoma de tiroides, hiperplasia/adenoma de paratiroides, carcinoma de mamas, cáncer de colon, adenoma colorrectal, cáncer ovárico, carcinoma de próstata, glioblastoma, tumores cerebrales, carcinoma de próstata (incluyendo adenocarcinomas y metástasis ósea), gliomas malignos, (astrocitoma/glioblastomas anaplásticos, cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, estómago (especialmente 45 tumores gástricos, recto, vagina, cérvix, endometrio, mieloma múltiple, tumores de cuello y cabeza, incluyendo neoplasias, especialmente de carácter epitelial, nefroesclerosis maligna; otras hiperplasias o enfermedades proliferativas, especialmente mastocitosis, síndrome mieloproliferativo asociado, urticaria pigmentosa, una hiperproliferación epidérmica, especialmente psoriasis; hiperplasia de la próstata; enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, preferiblemente artritis, más preferiblemente 50 artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios crónicos, especialmente asma crónico, aterosclerosis arterial o postransplante, otras enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada, especialmente fibrosis (preferiblemente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, especialmente fibrosis renal), angiogénesis, proliferación de músculos

- lisos en los vasos sanguíneos, especialmente estenosis o restenosis después de la angioplastia; retinopatías, degeneración de la mácula, otras enfermedades del ojo, especialmente retinopatía diabética o glaucoma neovascular; enfermedades renales, especialmente glomerulonefritis; nefropatía diabética; enfermedad inflamatoria del intestino, especialmente enfermedad de Crohn, síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos a trasplantes o glomerulopatía; enfermedades fibróticas, especialmente cirrosis del hígado; enfermedades mesangiales de proliferación celular y lesiones del tejido nervioso; y/o de enfermedades que responden al efecto de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables tales como inmunosupresores, como una ayuda en la curación de heridas libres de cicatrices, y para el tratamiento de manchas de la edad y dermatitis por contacto.
13. El uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas del grupo consistente de leucemias, especialmente leucemia mieloginosa crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia trilineal, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplástico, leucemia de linaje mixto; diferentes tumores sólidos (especialmente primarios, pero también derivados) (incluyendo tipos benignos o especialmente malignos), preferiblemente sarcoma, tumores gastrointestinales estromales, seminoma, carcinoides, tumores de células mastoideas, carcinomas de pulmón, carcinomas bronquiales, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neoblastomas, carcinoma tiroide papilar/folicular, linfomas malignos, linfomas No Hodgkin, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, feocromocitoma, carcinoma de tiroides, hiperplasia/adenoma de paratiroides, carcinoma de mamas, cáncer de colon, adenoma colorrectal, cáncer ovárico, carcinoma de próstata, glioblastoma, tumores cerebrales, carcinoma de próstata (incluyendo adenocarcinomas y metástasis ósea), gliomas malignos, (astrocitoma/glioblastomas anoplásticos, cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, estómago (especialmente tumores gástricos, recto, vagina, cérvix, endometrio, mieloma múltiple, tumores de cuello y cabeza, incluyendo neoplasias, especialmente de carácter epitelial, nefroesclerosis maligna; otras hiperplasias o enfermedades proliferativas, especialmente mastocitosis, síndrome mieloproliferativo asociado, urticaria pigmentosa, una hiperproliferación epidérmica, especialmente psoriasis; hiperplasia de la próstata; enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, preferiblemente artritis, más preferiblemente artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios crónicos, especialmente asma crónico, aterosclerosis arterial o postransplante, otras enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada, especialmente fibrosis (preferiblemente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, especialmente fibrosis renal), angiogénesis, proliferación de músculos lisos en los vasos sanguíneos, especialmente estenosis o restenosis después de la angioplastia; retinopatías, degeneración de la mácula, otras enfermedades del ojo, especialmente retinopatía diabética o glaucoma neovascular; enfermedades renales, especialmente glomerulonefritis; nefropatía diabética; enfermedad inflamatoria del intestino, especialmente enfermedad de Crohn, síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos a trasplantes o glomerulopatía; enfermedades fibróticas, especialmente cirrosis del hígado; enfermedades mesangiales de proliferación celular y lesiones del tejido nervioso; y/o de enfermedades que responden al efecto de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables tales como inmunosupresores, como una ayuda en la curación de heridas libres de cicatrices, y para el tratamiento de manchas de la edad y dermatitis por contacto.
14. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula II.



- o un derivado reactivo del mismo, donde R1, R2, R3, R9 (if present), R10 (if present), X, Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula I,
- con un compuesto amino de la fórmula III,



- donde Q es como se definió para un compuesto de la fórmula I,
- y, si se desea, transformando un compuesto obtenible de fórmula I en un compuesto diferente de fórmula I, transformando una sal de un compuesto obtenible de fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, transformando

compuesto obtenible libre de fórmula I en una sal del mismo, y/o separando una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula I en isómeros individuales;

donde en cualquiera o ambos los materiales de partida de la fórmula II y/o III pueden estar presentes grupos funcionales que no toman parte en la reacción en forma protegida y los grupos portectores son retirados para obtener un compuesto de la fórmula I.

5