



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 901**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09157031 .7**

96 Fecha de presentación : **15.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2090575**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54

Título: **Procesos e intermedios para la preparación de derivados de n4-fenil-quinazolin-4-amina.**

30

Prioridad: **15.11.2005 US 736289 P**
28.06.2006 US 817019 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2011

73

Titular/es: **ARRAY BIOPHARMA, Inc.**
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301, US

72

Inventor/es: **Lyssikatos, Joseph, P.;**
Greschuk, Julie, Marie;
Zhao, Qian;
Marmsäter, Fredrik, P.;
Lui, Weidong y
Hennings, David. D.

74

Agente: **Aznárez Urbietta, Pablo**

ES 2 364 901 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

Procesos e intermedios para la preparación de derivados de n4-fenil-quinazolin-4-amina.

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES ASOCIADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/736.2889, presentada a 15 de noviembre de 2005 y de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/817.019, presentada a 28 de junio de 2006.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a intermedios y procesos para la preparación de nuevos inhibidores de receptores de tirosina-quinasa tipo I y quinasas relacionadas. Los inhibidores son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos, especialmente en humanos.

2. Descripción del Estado de la Técnica

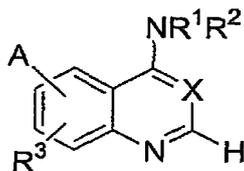
15 La familia de los receptores de tirosina-quinasa tipo 1 se compone de cuatro receptores estrechamente relacionados: EGFR (ErbB1 o HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4) (Revisados en Riese and Stern, Bioessays (1998) 20:41-48; Olayioye y col., EMBO Journal (2000) 19: 3159-3167; y Schlessinger, Cell (2002) 110: 669-672). Se trata de receptores de glucoproteína transmembrana de paso único que contienen una región extracelular de unión al ligando y un dominio de señalización intracelular. Además, todos los receptores contienen un dominio intracelular de tirosina-quinasa activo, excepto ErbB3, cuyo dominio quinasa no muestra actividad enzimática. Estos receptores transmiten señales extracelulares a través del citosol hacia el núcleo cuando se activan. El proceso de activación se inicia por la unión del ligando al dominio extracelular del receptor por una cualquiera de entre diversas distintas hormonas. Con la unión del ligando, se induce la homo- o hetero-dimerización, lo que resulta en la activación de los dominios tirosin- quinasa y en la fosforilación de las tirosinas sobre los dominios de señalización intracelular. Debido a que no se ha descrito ningún ligando conocido para ErbB2 y a que ErbB3 carece de dominio quinasa activo, estos receptores deben heterodimerizarse para obtener una respuesta. Las fosfotirosinas reclutan entonces los cofactores necesarios para iniciar varias cascadas de señalización diferentes, incluidas las vías ras/raf/MEK/MAPK y P13K/AKT. La señal precisa obtenida dependerá de qué ligandos están presentes, ya que los dominios de señalización intracelular son diferentes en cuanto a qué vías se activan. Estas vías de señalización conducen tanto a la proliferación celular como a la supervivencia celular a través de la inhibición de la apoptosis.

20 Diversos investigadores han demostrado el papel de EGFR y ErbB2 en el desarrollo del cáncer (revisado en Salomon y col., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995) 19: 183-232; Klapper y col., Adv. Cancer Res. (2000) 77: 25-79; y Hynes and Stern, Biochim. Biophys. Acta (1994) 1198: 165-184). Los carcinomas escamosos de cabeza, cuello y pulmón expresan altos niveles de EGFR. Asimismo, se ha encontrado EGFR constitutivamente activo en gliomas, cáncer de pecho y cáncer de pulmón. La sobreexpresión de ErbB2 ocurre en aproximadamente un 30% de todos los cánceres de pecho. Se ha visto implicado también en otros cánceres humanos, incluidos de colon, ovario, vejiga, estómago, esófago, pulmón, útero y próstata. También se ha puesto en correlación la sobreexpresión de ErbB2 con el pronóstico pobre en cáncer humano, incluyendo metástasis y recaídas tempranas.

30 La familia de receptores de tirosina-quinasa tipo 1 ha constituido un sector activo de la investigación contra el cáncer (Revisado en Mendelsohn y Baselga, Oncogene (2000) 19: 6550-6565; y Normanno y col., Endocrine-Related Cancer (2003) 10: 1-21). Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.828.320 describe ciertas quinazolininas y quinolininas sustituidas como inhibidores de las proteínas tirosina-quinasa.

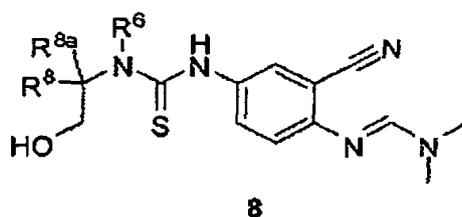
40 Diversos inhibidores de EGFR y de la vía de señalización ErbB2 han demostrado eficacia clínica en el tratamiento del cáncer. Se aprobó la HERCEPTIN®, una versión humanizada del anticuerpo monoclonal anti-ErbB2, para su utilización en el cáncer de mama en Estados Unidos en 1998. IRESSA® y TARCEVA® son inhibidores de moléculas pequeñas de EGFR que están disponibles comercialmente. Además, varios otros anticuerpos y pequeñas moléculas que se dirigen a la interrupción de las vías de señalización del receptor de tirosina-quinasa tipo I se encuentran en desarrollo clínico y preclínico. Por ejemplo, ERBITUX®, anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino contra EGFR, está disponible para el tratamiento del cáncer colorrectal refractario al irinotecán.

La WO 2005/016346 describe compuestos de la fórmula siguiente, de los que se dice producen un efecto antiproliferativo:



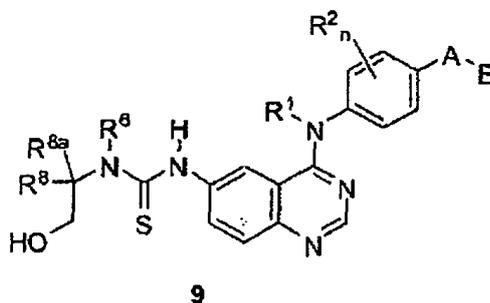
SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención proporciona intermedios y procesos para la preparación de compuestos que inhiben los receptores la tirosina-quinasa tipo I. Dichos compuestos encuentran su utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de los receptores de tirosina-quinasa tipo I. También pueden actuar como inhibidores de la serina, treonina y como inhibidores de quinasas de doble especificidad. En general, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula 8:



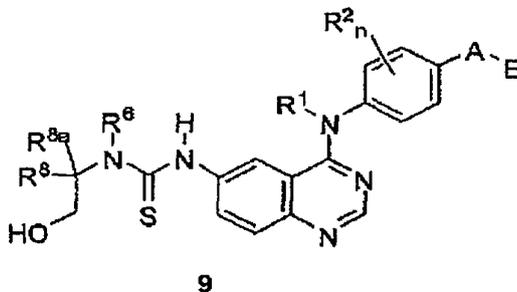
donde R⁸, R^{8a} y R⁶ son tal como se definen aquí.

- 10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula 9:

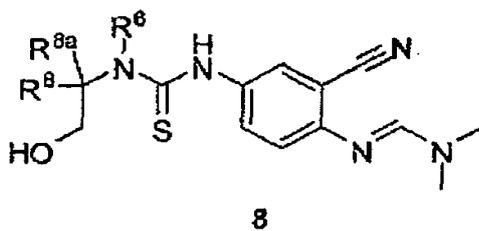


donde R¹, R², n, A, E, R⁶, R⁸ y R^{8a} son tal como se definen aquí.

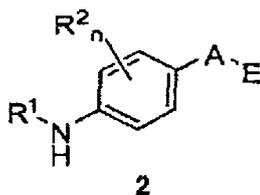
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 9:



- 15 que comprende la condensación de un compuesto de Fórmula 8:

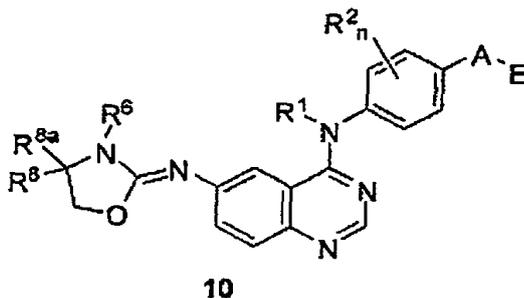


con un compuesto de Fórmula 2:



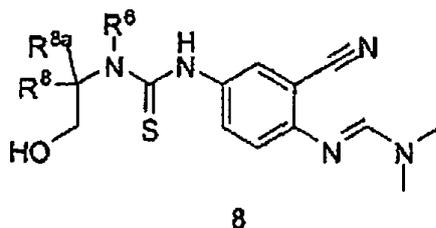
5 en presencia de un ácido, en un disolvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de Fórmula 9 en la que R¹, R², n, A, E, R⁶, R⁸ y R^{8a} son tal como se definen aquí.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 10:



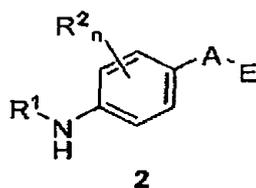
que comprende:

a) condensar un compuesto de Fórmula 8:

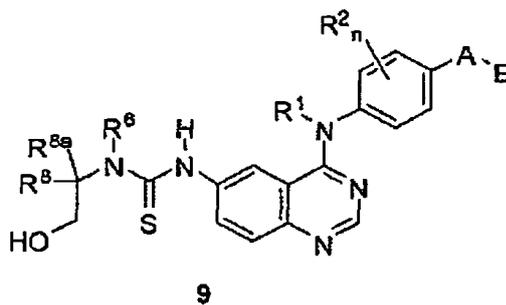


10

con un compuesto de Fórmula 2:



en presencia de un ácido, en un disolvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de Fórmula 9:



y

- b) ciclar la tiourea de Fórmula 9 para proporcionar un compuesto de Fórmula 10 en la que R^1 , R^2 , n , A , E , R^6 , R^8 y R^{8a} son tal como se definen aquí.

5 La presente invención incluye además los métodos de preparación, los métodos de separación y los métodos de purificación de los compuestos de esta invención.

Las ventajas adicionales y nuevas características de esta invención se expondrán en parte en la descripción que sigue y se evidenciarán por parte de los especialistas en la técnica al examinar la siguiente especificación, o se pueden aprender con la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden llevarse a cabo y alcanzarse por medio de la instrumentación, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

A continuación se hace referencia detallada de ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

15 Definiciones

El término "alquilo" tal como se emplea aquí se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a doce átomos de carbono, donde el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos más adelante. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "alquilo" incluye grupos hidrocarburo saturados monovalentes de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono (por ejemplo, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)), donde el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos más adelante.

El término "alqueno" tal como se emplea aquí se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace sp^2 carbono-carbono, donde el grupo alqueno puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos aquí, e incluye grupos con orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-ciclopent-1-eno, 1-ciclopent-2-eno, 1-ciclopent-3-eno, 5-hexeno, 1-ciclohex-1-eno, 1-ciclohex-2-eno y 1-ciclohex-3-eno.

El término "alquino" tal como se emplea aquí se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace sp carbono-carbono, donde el grupo alquino puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen etino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Los términos "cicloalquilo", "carbocíclico" y "carbociclo" tal como se emplean aquí son intercambiables y se refieren a un grupo hidrocarburo cíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado, de tres a diez átomos de carbono. Ejemplos de grupos carbocíclicos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-eno, 1-ciclopent-2-eno, 1-ciclopent-3-eno, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-eno, 1-ciclohex-2-eno, 1-ciclohex-3-eno, ciclohexadieno, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclo dodecilo. El cicloalquilo puede

estar sustituido opcionalmente de forma independiente en una o varias posiciones sustituibles con varios grupos. El término "cicloalquilo" incluye asimismo estructuras cicloalquilo policíclicas (por ejemplo bicíclicas y tricíclicas), donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico o un anillo ariilo o heteroarilo. Los carbociclos bicíclicos de 7 a 12 átomos pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6], o como sistemas puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano.

El término "heteroalquilo" tal como se emplea aquí se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre N, O, o S, y donde el grupo puede ser un grupo carbono o un heteroátomo (es decir que el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del grupo). El grupo heteroalquilo puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos aquí. El término "heteroalquilo" abarca grupos alcoxi y heteroalcoxi.

El término "heteroalqueno" tal como se emplea aquí se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo etenilo, propenilo y similares, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre N, O o S, y donde el grupo puede ser un grupo carbono o un heteroátomo (es decir que el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del grupo). El grupo heteroalqueno puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos aquí, e incluye grupos con orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "heteroalquino" tal como se emplea aquí se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo y similares, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre N, O o S, y donde el grupo puede ser un grupo carbono o un heteroátomo (es decir que el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del grupo). El grupo heteroalquino puede estar sustituido opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos aquí.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" tal como se emplean aquí se utilizan de forma intercambiable y se refieren a un grupo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos del anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los átomos restantes del anillo, donde uno o más átomos del anillo pueden estar sustituidos opcionalmente, de forma independiente, con uno o más de los sustituyentes descritos más adelante. El grupo puede ser un grupo carbono o un heteroátomo. El término "heterocíclico" incluye heterocicloalcoxi. El "heterocíclico" incluye asimismo grupos donde los grupos heterocíclico se fusionan con un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (esto es aromático). Ejemplos de anillos heterocíclico incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, azabicyclo[2,2,2]hexanilo, 3H-indolilquinolinilino y N-piridilureas. También están incluidas en el alcance de esta definición las partes espiro. El grupo heterocíclico puede estar unido al C o unido al N donde sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido al N) o pirrol-3-ilo (unido al C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido al N) o imidazol-3-ilo (unido al C). Ejemplos de grupos heterocíclicos donde 2 átomos de carbono del anillo se han sustituido por partes oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo. Los grupos heterocíclico aquí no están sustituidos o, como se especifica, están sustituidos en una o varias posiciones sustituibles con varios grupos.

A modo de ejemplo, los heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Otros ejemplos de heterociclos enlazados a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo ó 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo, los heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol o β -carbolina. De forma todavía más típica, los heterociclos enlazados a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

El término "arilalquilo" tal como se emplea aquí significa una parte alquilo (tal como se ha definido anteriormente) sustituida con una o más partes arilo (también tal como se ha definido anteriormente). Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen arilalquilos(C₁₋₃) tales como bencilo, feniletilo y similares.

5 El término "heteroarilalquilo" tal como se emplea aquí significa una parte alquilo (tal como se ha definido anteriormente) sustituida con una parte heteroarilo (también tal como se ha definido anteriormente). Ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen heteroarilalquilos(C₁₋₃) de 5 ó 6 miembros, tales como oxazolimetilo, piridiletilo y similares.

10 El término "heterociclilalquilo" tal como se emplea aquí significa una parte alquilo (tal como se ha definido anteriormente) sustituida con una parte heterociclilo (también definida anteriormente). Ejemplos de grupos heterociclilalquilo incluyen heterociclilalquilos(C₁₋₃) de 5 ó 6 miembros tales como tetrahidropiranimetilo.

El término "cicloalquilalquilo" tal como se emplea aquí significa una parte alquilo (tal como se ha definido anteriormente) sustituida con una parte cicloalquilo (también definida anteriormente). Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen cicloalquilalquilos(C₁₋₃) de 5 ó 6 miembros tales como ciclopropilmetilo.

15 "Alquilo sustituido" tal como se emplea aquí se refiere a un alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido, cada uno independientemente, por un sustituyente. Los sustituyentes típicos incluyen F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OR, =O, =S, =NR₂, =N⁺(O)(R), =N(OR), =N⁺(O)(OR), =N-NRR', -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NRR', -NRR', -N⁺RR'R", -N(R)C(=O)R', -N(R)C(=O)OR', -N(R)C(=O)NR'R", -SR, -OC(=O)R, -OC(=O)OR, -OC(=O)NRR', -OS(O)₂(OR), -OP(=O)(OR)₂, -OP(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)NR'R", -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂NR, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -SC(=O)R, -SC(=O)OR, =O y -SC(=O)NRR'; donde cada R, R' y R" se selecciona independientemente de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heterociclilo. Los grupos alquenilo, alquinilo, alilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo y heteroarilo saturados o parcialmente insaturados, tal como se han descrito anteriormente, pueden estar sustituidos de forma similar.

El término "halógeno" tal como se emplea aquí incluye flúor (F), bromo (Br), cloro (Cl) y yodo (I).

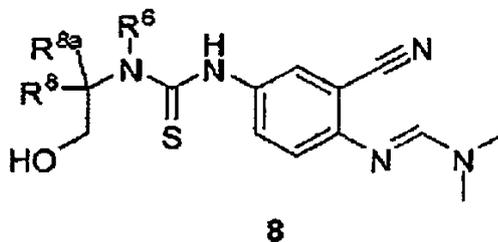
25 El término "un" tal como se emplea aquí significa uno o varios.

En los compuestos de la presente invención, cuando se emplea un término tal como (CR¹³R¹⁴)_q, R¹³ y R¹⁴ pueden variar con cada repetición de q por encima de 1. Por ejemplo, cuando q es 2, el término (CR¹³R¹⁴)_q puede ser igual a -CH₂CH₂- ó -CH(CH₃)C(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)- o cualquier número de partes similares que formen parte del alcance de las definiciones de R¹³ y R¹⁴.

30 INHIBIDORES DE ErbB

La presente invención se refiere a intermedios y procesos para la preparación de compuestos que son útiles para inhibir los receptores de tirosina-quinasa tipo I, tales como EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4), VEGFR2, Fit3 y FGFR. Dichos compuestos pueden ser también útiles como inhibidores de la serina, treonina y quinasas de doble especificidad tales como Raf, MEK y p38. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de las vías de señalización de los receptores de tirosina-quinasa tipo I y de las vías de la serina, treonina y quinasas de doble especificidad.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula 8:



en la que

40 cada R⁶, R⁸ y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵,

trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclicilalquilo,

o R^8 y R^{8a} , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

5 o R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 ,

10 opcionalmente estando sustituidos dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{15} , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclicilalquilo,

15 R^{15} y R^{16} son, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclicilalquilo, donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclicilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^aR^b$ y $C(=O)CH_2OR^a$;

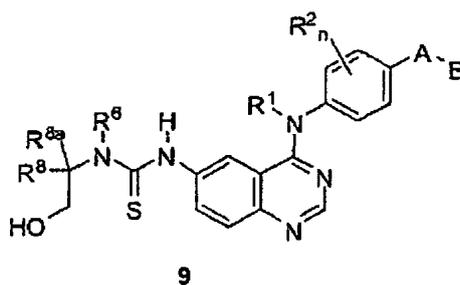
25 o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 , donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a , NR^aR^b , SR^a , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclicilalquilo, y

R^a , R^b y R^c son, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

30 o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1 - C_3),

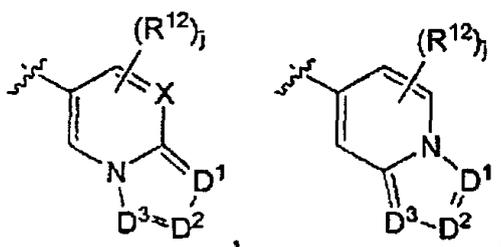
o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo.

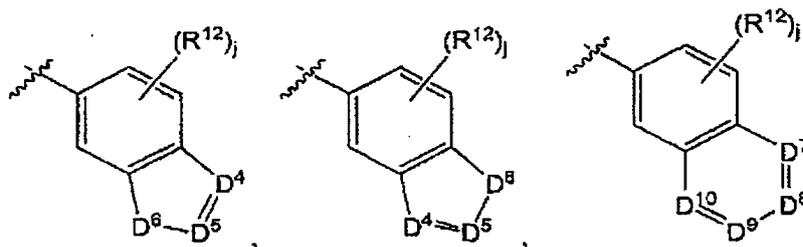
En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula 9:



en la que A es O, $C(=O)$, S, SO o SO_2 ;

35 E es:





X es N o CH;

D¹, D² y D³ son independientemente N o CR¹⁹;

D⁴ y D⁵ son independientemente N o CR¹⁹ y D⁶ es O, S, o NR²⁰, donde al menos uno de entre D⁴ y D⁵ no es CR¹⁹;

5 D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ son independientemente N o CR¹⁹, donde al menos uno de entre D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ es N;

R¹ es H o alquilo;

10 cada R² es, independientemente, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

15 cada R⁶, R⁸ y R^{8a} es independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

20 o R⁶ y R^{8a}, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

25 o R⁶ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

30 cada R¹² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ y OR^{15} ;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquilo, o

R^{13} y R^{14} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichas partes alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , C(=O)R^a , C(=O)OR^a , OC(=O)R^a , $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ y $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$;

R^{15} y R^{16} son, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , C(=O)R^a , C(=O)OR^a , OC(=O)R^a , $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$; $\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^b$ y $\text{C(=O)CH}_2\text{OR}^a$;

R^{15} y R^{16} , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^d , donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a , NR^aR^b , SR^a , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

R^{13} y R^{15} , junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , C(=O)R^a , C(=O)OR^a , OC(=O)R^a , $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ y $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$;

R^{18} es CF_3 , alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , C(=O)R^a , C(=O)OR^a , OC(=O)R^a , $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$;

R^{15} y R^{18} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , C(=O)R^a , C(=O)OR^a , OC(=O)R^a , $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ y $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$;

cada R^{19} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{OC(O)R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(NCN)NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-\text{S(O)}_p(\text{alquilo})$, $-\text{S(O)}_p(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -arilo, $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -arilo, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heteroarilo, $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heteroarilo, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterociclilo o $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{OC(O)R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C(NCN)NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo,

5 heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

cada R²⁰ es independientemente alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

R^a, R^b y R^c son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

10 o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₃),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo,

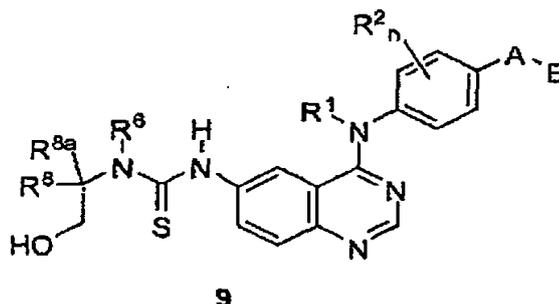
j es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, ó 4,

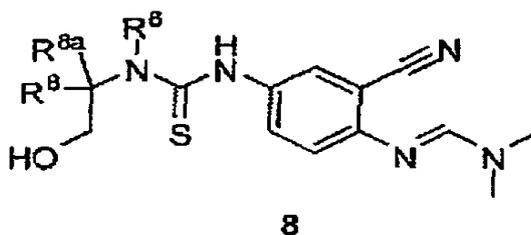
15 q es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

p es 0, 1 ó 2.

En otra realización, esta invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 9:

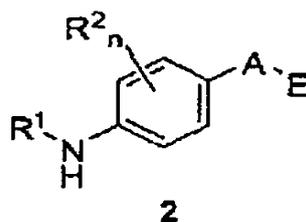


que comprende la condensación de un compuesto de Fórmula 8:

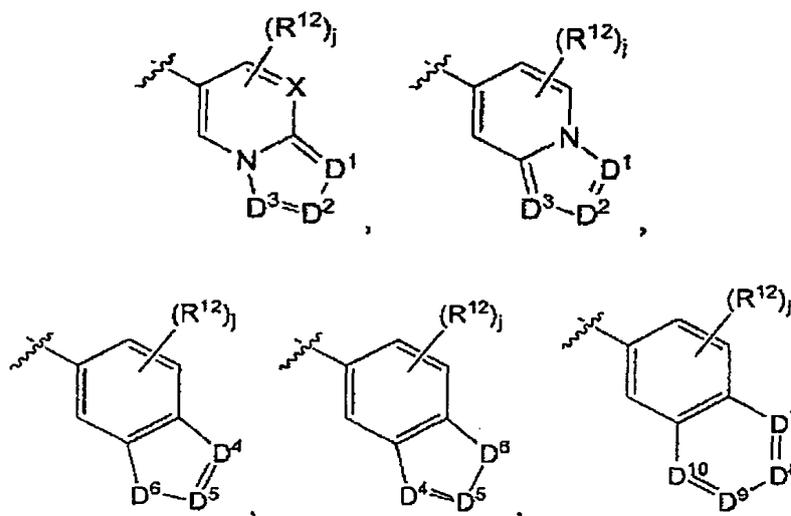


20

con un compuesto de Fórmula 2:



en presencia de un ácido, en un disolvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de Fórmula 9, siendo A O, C(=O), S, SO o SO₂; siendo E:



X es N o CH;

D¹, D² y D³ son independientemente N o CR¹⁹;

5 D⁴ y D⁵ son independientemente N o CR¹⁹ y D⁶ es O, S, o NR²⁰, donde al menos uno de entre D⁴ y D⁵ no es CR¹⁹;

D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ son independientemente N o CR¹⁹, donde al menos uno de entre D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ es N;

R¹ es H o alquilo;

10 cada R² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde las citadas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados, independientemente, de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

25 cada R⁶, R⁸ y R^{8a} es independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

o R⁸ y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

35 o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

5 cada R^{12} es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{18}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{15}-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}R^{14}$, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-S(O)_p(\text{alquilo})$, $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicliilalquilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterocicliilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterocicliilo, donde dichas partes alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{13}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{13}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{13}C(O)OR^{18}$, $-NR^{13}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$, $-OR^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo saturado y parcialmente insaturado, y heterocicliilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterocicliilo saturado y parcialmente insaturado, $NR^{15}R^{13}$ y OR^{15} ;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquilo, o

20 R^{13} y R^{14} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichas partes alquilo, cicloalquilo y heterocicliilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

25 R^{15} y R^{16} son independientemente H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o heterocicliilalquilo, donde dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicliilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicliilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterocicliilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^aR^b$, y $C(=O)CH_2OR^a$;

35 o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^b , donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterocicliilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a , NR^aR^b , SR^a , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicliilalquilo,

40 o R^{13} y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterocicliilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

45 R^{18} es CF_3 , alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicliilalquilo, donde dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicliilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterocicliilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

55 o R^{15} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocicliilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterocicliilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

- 5 cada R^{19} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{18}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}R^{14}$, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-S(O)_p$ (alquilo), $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{13}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{13}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{13}C(O)OR^{18}$, $-NR^{13}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$, $-OR^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, $NR^{15}R^{13}$ y OR^{15} ;

cada R^{20} es independientemente alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

- 20 R^a , R^b y R^c son independientemente H, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo(C_1-C_3),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo,

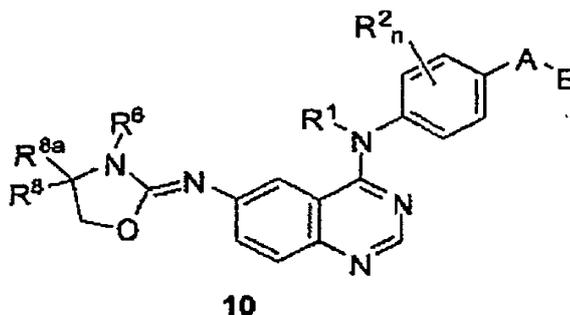
j es 0, 1, 2 ó 3;

- 25 n es 0, 1, 2, 3, ó 4,

q es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

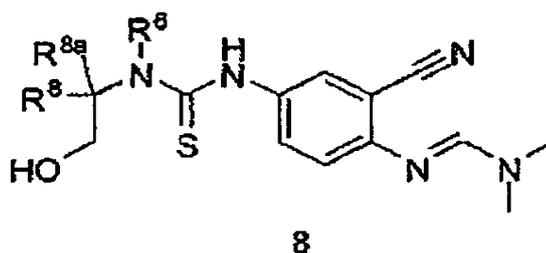
p es 0, 1 ó 2.

En otra realización, esta invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 10:

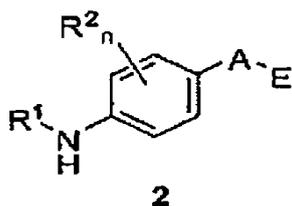


- 30 que comprende:

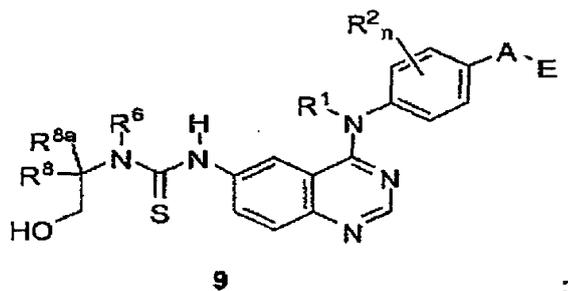
(a) la condensación de un compuesto de Fórmula 8:



con un compuesto de Fórmula 2:



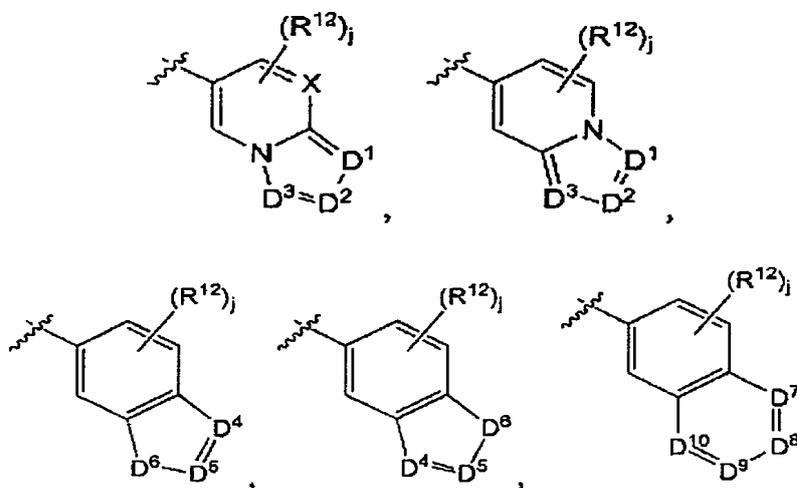
en presencia de un ácido, en un disolvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de Fórmula 9:



y

- 5 (b) la ciclación de la tiourea de Fórmula 9 para proporcionar un compuesto de Fórmula 10 donde A es O, C(=O), S, SO o SO₂;

E es:



- 10 X es N o CH;

D¹, D² y D³ son independientemente N o CR¹⁹;

D⁴ y D⁵ son independientemente N o CR¹⁹ y D⁶ es O, S, o NR²⁰, donde al menos uno de entre D⁴ y D⁵ no es CR¹⁹;

D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ son independientemente N o CR¹⁹, donde al menos uno de entre D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ es N;

R¹ es H o alquilo;

- 15 cada R² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-

5 heterociclilo o $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y

10 parcialmente insaturado, $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ y OR^{15} ;

15 cada R^6 , R^8 y R^{8a} es independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR^{15} , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, SR^{15} , $\text{S}(\text{=O})\text{R}^{15}$, SO_2R^{15} , trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

o R^8 y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

20 o R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 , donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^{15} , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, SR^{15} , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

30 cada R^{12} es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -arilo, $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -arilo, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heteroarilo, $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heteroarilo, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterociclilo o $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y

40 parcialmente insaturado, $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ y OR^{15} ;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquilo, o

45 R^{13} y R^{14} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichas partes alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , $\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{R}^b$ y $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

50 R^{15} y R^{16} son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , $\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^b$, y $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{OR}^a$;

55

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 , donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a , NR^aR^b , SR^a , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

o R^{13} y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

R^{18} es CF_3 , alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

o R^{15} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

cada R^{19} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{18}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}R^{14}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-S(O)_p$ (alquilo), $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{13}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{13}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{13}C(O)OR^{18}$, $-NR^{13}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$, $-OR^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, $NR^{15}R^{13}$ y OR^{15} ;

cada R^{20} es independientemente alquilo(C_1 - C_4), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

R^a , R^b y R^c son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo(C_1 - C_3),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo,

j es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, ó 4,

q es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

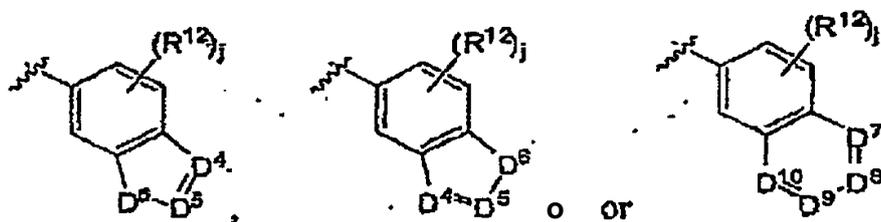
p es 0, 1 ó 2.

En ciertas realizaciones, R^1 es H.

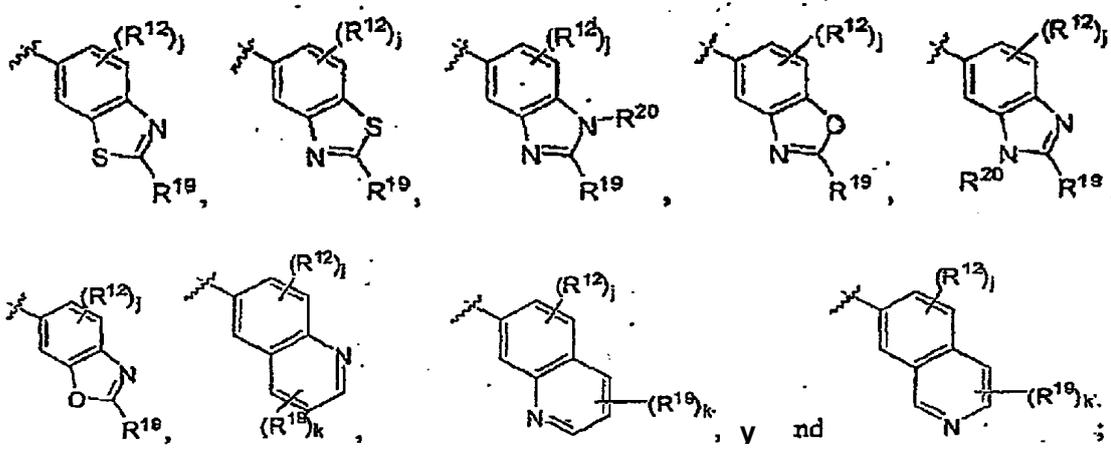
En ciertas realizaciones, A es O.

En ciertas realizaciones, A es S.

En ciertas realizaciones, E es:



5 Ejemplos de realizaciones de E incluyen anillos heteroarilo bicíclicos seleccionados de entre



10 donde k es 0, 1, 2, ó 3. Ejemplos de grupos R^{12} incluyen amino, alcoxi(C₁-C₄), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, CN, trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Ejemplos de grupos R^{19} incluyen H, amino, alcoxi(C₁-C₄), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, CN, trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Ejemplos de R^{20} incluyen alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

En otras realizaciones, R^{12} es halógeno.

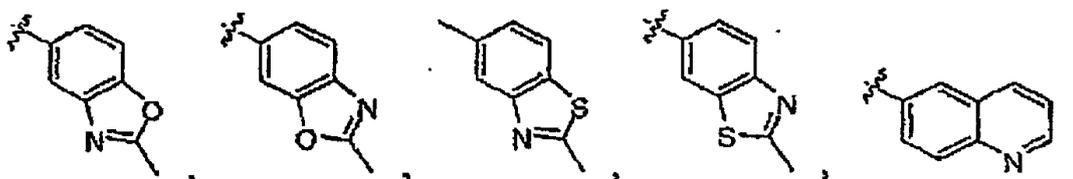
En otras realizaciones, R^{20} es H.

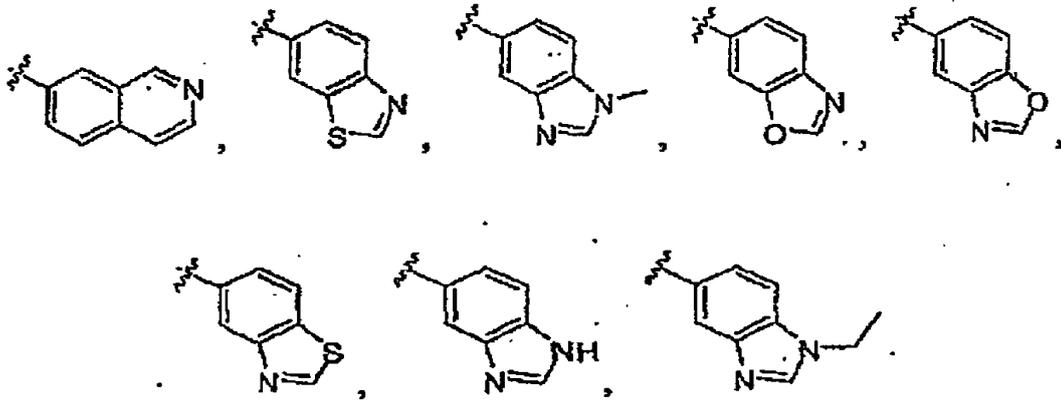
En realizaciones particulares, R^{12} es H.

15 En algunas realizaciones, R^{19} es H o alquilo(C₁-C₆). En realizaciones particulares, R^{19} es H o metilo.

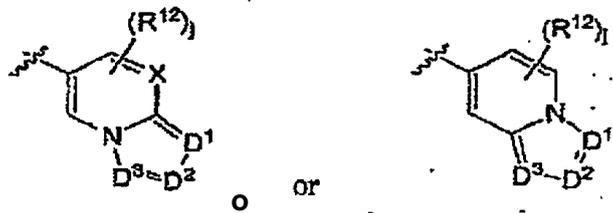
En algunas realizaciones, R^{20} es H o alquilo(C₁-C₆). En realizaciones particulares, R^{20} es H, metilo o etilo.

En realizaciones particulares, E se selecciona de entre las estructuras:



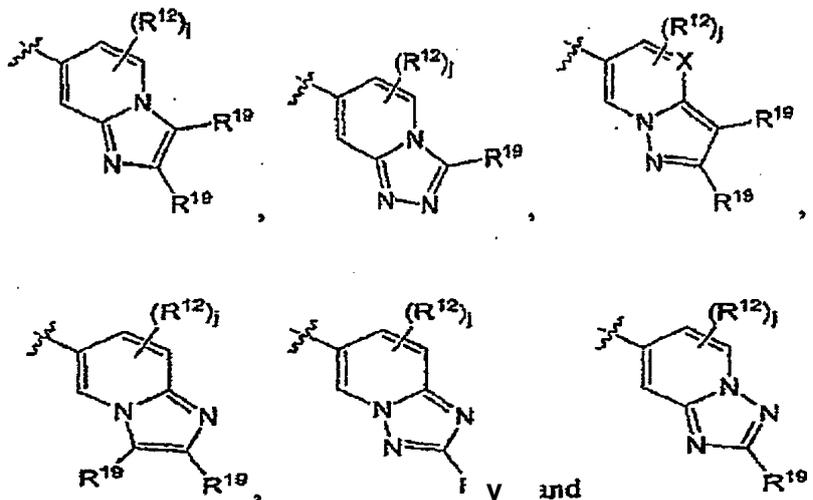


En algunas realizaciones, E es



5 En una realización, al menos uno de entre D¹, D² y D³ es N.

Ejemplos de realizaciones de E incluyen además anillos heteroarilo seleccionados de entre

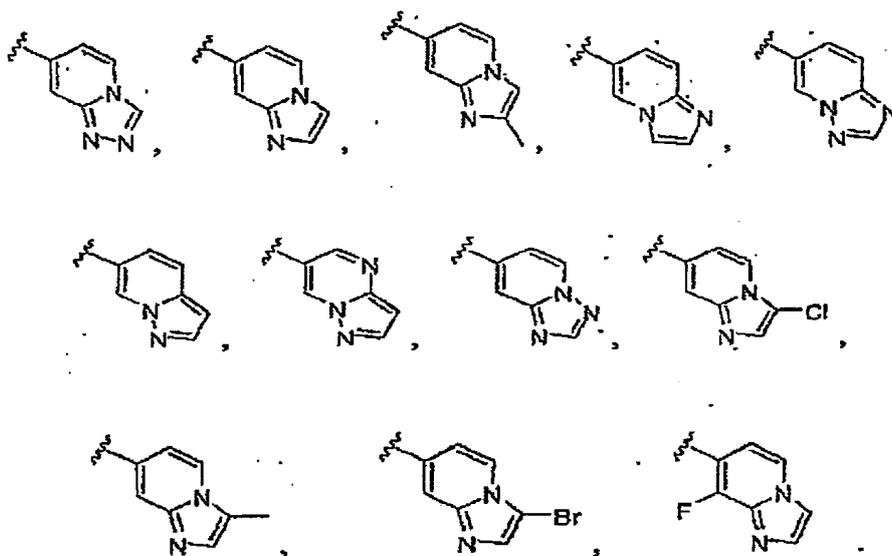


10 donde cada grupo R¹⁹ es independiente del otro. Ejemplos de grupos R¹² incluyen amino, alcoxi(C₁-C₄), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, CN, trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Ejemplos de grupos R¹⁹ incluyen H, amino, alcoxi(C₁-C₄), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, CN, trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

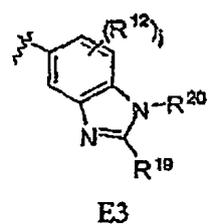
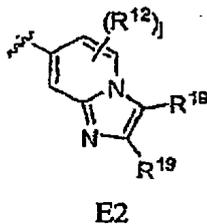
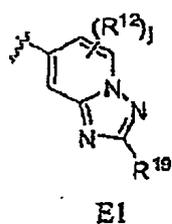
En algunas realizaciones, R¹² es halógeno, j es 0 ó 1. Un ejemplo particular para R¹² es F.

15 En algunas realizaciones, R¹⁹ es H, alquilo(C₁-C₆) o halógeno. Ejemplos particulares para R¹⁹ incluyen H, metilo, Cl y Ancho

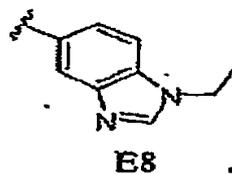
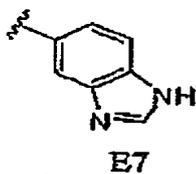
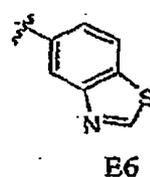
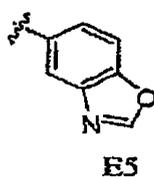
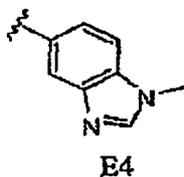
Ejemplos particulares de E incluyen:



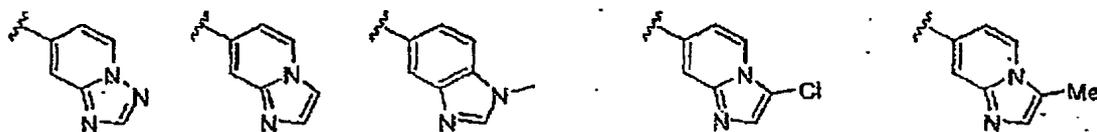
En algunas realizaciones, E se selecciona de entre los grupos E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 y E8;



5



10 En algunas realizaciones, E se selecciona de entre los grupos E1, E2 y E3, y j es 0 ó 1. En algunas realizaciones de los grupos E1, E2 y E3, R¹² es halógeno. En algunas realizaciones de los grupos E1, E2 y E3, R¹⁹ se selecciona de entre H, halógeno o alquilo(C₁-C₆). En algunas realizaciones de los grupos E1, E2 y E3, R²⁰ es H.



Ejemplos de OR^{15} , cuando R^{15} representa un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) sustituido opcionalmente con OR^a , donde R^a representa H o alquilo (C_1-C_6), incluyen grupos ciclohexanoxi y ciclopentanoxi sustituidos opcionalmente con OH, por ejemplo, 2-hidroxiciclopentoxi.

5 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo cicloalquilalquilo incluyen $-O-(cicloalquilo(C_3-C_6))(CH_2)_p$ donde p es 1, 2 ó 3. Un ejemplo particular es 1-ciclopropilmetoxi.

Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) incluyen CH_3O- y CH_3CH_2O- .

Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con uno o dos grupos OR^a y R^a representa H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo incluyen $CH_3O(CH_2)_2O-$, $CH_3CH_2O(CH_2)O-$, $HO(CH_2)_2O-$, $HOCH_2CH(OH)CH_2O-$, $CH_3CH(OH)CH_2O-$, $HOC(CH_3)_2CH_2O-$, $(PhCH_2O)CH_2CH_2O-$ y $(PhCH_2)OCH_2CH(OH)CH_2O-$.

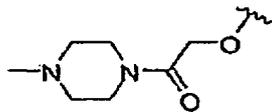
10 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-OC(O)R^a$ incluyen $-O-(CH_2)_pOC(O)R^a$ donde p es 1-6 y R^a es H o alquilo (C_1-C_6). Un ejemplo particular es $-O-(CH_2)_2OC(O)CH_3$.

Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-CO_2R^a$ incluyen $-O-(CH_2)_pCO_2R^a$ donde p es 1-6 y R^a es H o alquilo (C_1-C_6). Un ejemplo particular es $-O-(CH_2)CO_2CH_3$.

15 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-SO_2R^a$ incluyen $-O-(CH_2)_pSO_2R^a$ donde p es 1-6 y R^a es alquilo (C_1-C_6). Un ejemplo particular es $-O(CH_2)_3SO_2CH_3$.

Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-SR^a$ incluyen $O-(CH_2)_pSR^a$ donde p es 1-6 y R^a es alquilo (C_1-C_6). Un ejemplo particular es $-O(CH_2)_3SCH_3$.

20 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-C(O)NR^aR^b$ incluyen $-O-(CH_2)_pC(O)NR^aR^b$ donde p es 1-6 y R^a y R^b son independientemente H o alquilo (C_1-C_6), o NR^aR^b representa un heterociclo de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo (C_1-C_6). Ejemplos particulares de OR^{15} incluyen $(CH_3)_2NC(O)CH_2O-$, $CH_3NHC(O)CH_2O-$, $NH_2C(O)CH_2O-$ y

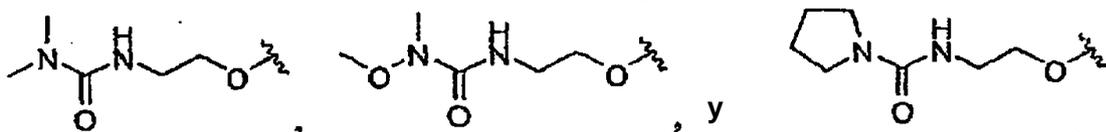


25 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-NR^aC(O)R^b$ incluyen $-O-(CH_2)_pNR^aC(O)R^b$ donde p es 1-6 y R^a y R^b son independientemente H o alquilo (C_1-C_6). Ejemplos particulares de OR^{15} incluyen $-O(CH_2)_2NHC(O)CH_3$ y $-O(CH_2)_2NHC(O)CH_2CH_3$.

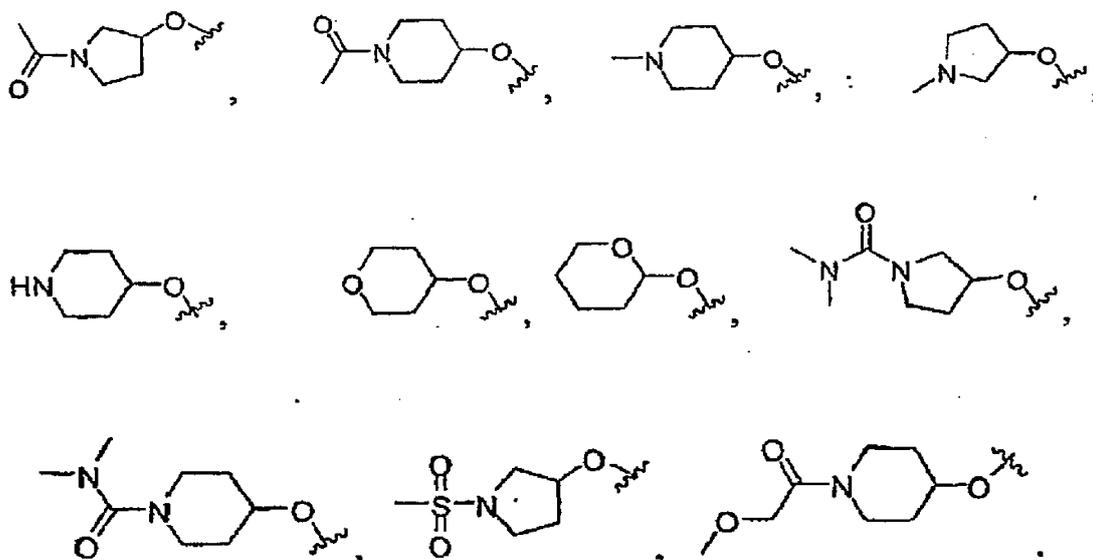
Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-NR^aR^b$ incluyen $-O-(CH_2)_pNR^aR^b$ donde p es 1-6 y R^a y R^b son independientemente H o alquilo (C_1-C_6) (por ejemplo metilo o etilo). Ejemplos particulares de OR^{15} incluyen $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ y $O-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

30 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-OC(O)NR^aR^b$ incluyen $-O-(CH_2)_pOC(O)NR^aR^b$ donde p es 1-6 y R^a y R^b son independientemente H o alquilo (C_1-C_6). Un ejemplo particular es $-O(CH_2)_2OC(O)N(CH_3)_2$.

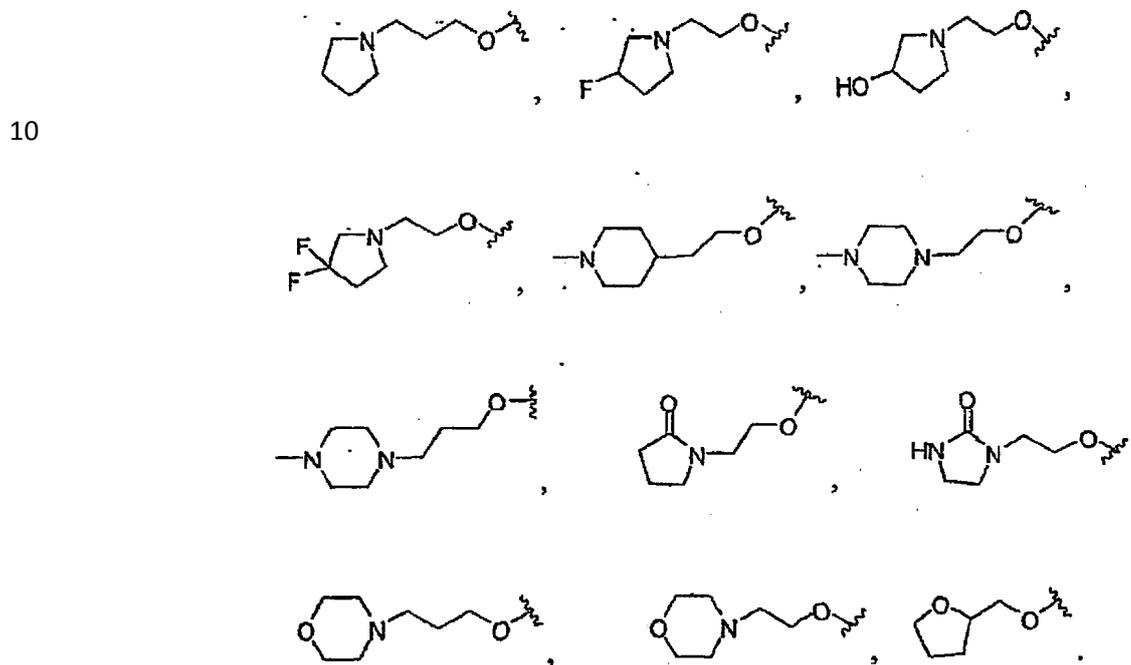
35 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con $-NR^aC(O)NR^bR^c$ incluyen $-O-(CH_2)_pNR^aC(O)NR^bR^c$ donde p es 1-6, R^a y R^b son independientemente H o alquilo (C_1-C_6), y R^c es H, alquilo (C_1-C_6) u $-O$ -alquilo (C_1-C_6), o NR^bR^c representa un heterociclo de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo (por ejemplo pirrolidinilo). Ejemplos particulares de OR^{15} incluyen



40 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con un heteroátomo en el anillo seleccionado de entre N y O y está sustituido opcionalmente con $-C(O)R^a$, alquilo (C_1-C_6), oxo, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, o $-C(O)CH_2OR^a$ incluyen pirrolidinilo, piperidinilo y el anillo tetrahydro-2H-pirranilo sustituido opcionalmente con $-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), oxo, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)N$ (alquilo (C_1-C_6))₂, $-SO_2$ (alquilo (C_1-C_6)) y $-C(O)CH_2O$ (alquilo (C_1-C_6)). Ejemplos particulares incluyen



5 Ejemplos de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo heterociclilalquilo incluyen $O\text{-Hetcyc}(\text{CH}_2)_p$ donde p es 1-6 y Hetcyc representa un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo ($C_1\text{-}C_6$), halógeno, OH, O-(alquilo ($C_1\text{-}C_6$)) y oxo. Los ejemplos de anillo heterocíclico incluyen anillos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, pirazinilo e imidazolidinilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre metilo, F, OH y oxo. Ejemplos particulares de OR^{15} incluyen



15 Un ejemplo de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo heteroarilo incluye grupos donde el heteroarilo es un grupo piridinilo sustituido opcionalmente con alquilo ($C_1\text{-}C_6$) o halógeno. Ejemplos particulares incluyen 2-metilpiridin-4-iloxi, 2-cloropiridin-4-iloxi y 2-metilpiridin-4-iloxi.

20 Un ejemplo de OR^{15} cuando R^{15} representa un grupo heteroarilalquilo incluye $\text{-O}(\text{CH}_2)_p(\text{heteroarilo})$ donde p es 1-6 y el grupo heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo ($C_1\text{-}C_6$). Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen anillos de 5-6 miembros con 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo y 1,2,4-triazolilo. Ejemplos particulares de OR^{15} incluyen



En algunas realizaciones, R^6 es H o alquilo(C_1-C_6).

En algunas realizaciones, R^8 y R^{8a} son independientemente H o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con OR^a , donde R^a es H o alquilo(C_1-C_6). En otras realizaciones, R^8 y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo(C_3-C_6).

En algunas realizaciones, n es 1 y R^2 es halógeno, CN, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) o cicloalquilo.

En algunas realizaciones, la expresión " R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros" se refiere a un anillo formado a partir de un grupo R^6 y R^8 unido a diferentes átomos en el mismo grupo funcional. El anillo heterocíclico formado puede ser un anillo fusionado o un anillo espirocíclico.

En algunas realizaciones, la expresión " R^{13} y R^{14} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo carbocíclico formado a partir de un grupo R^{13} y R^{14} unido al mismo átomo de carbono, de modo tal que en un grupo que tiene la fórmula $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo, o a un anillo heterocíclico formado a través de un grupo R^{13} y R^{14} unido a diferentes átomos dentro del mismo grupo, tal como en un grupo de fórmula $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo.

En algunas realizaciones, la expresión " R^{13} y R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo heterocíclico formado a través de un grupo R^{13} y R^{15} unido a diferentes átomos en el mismo grupo funcional, tal como en un grupo de fórmula $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo.

Se debe entender que en los casos donde se utilizan dos o más grupos seguidos para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer grupo mencionado es terminal y se considera que el último grupo mencionado está unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, el grupo arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por medio del grupo alquilo.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno de varios centros asimétricos; así, dichos compuestos pueden ser producidos como estereoisómeros (R)- o (S)- individuales o como mezclas de los mismos. Salvo que se indique de otro modo, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir ambos enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, racémicos o de otro modo, de los mismos. En consecuencia, esta invención incluye asimismo todos dichos isómeros, incluidas las mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención.

El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares, no superimponibles entre sí. El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

Los compuestos de la presente invención pueden existir también en distintas formas tautoméricas, y todas dichas formas están incluidas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones de migración de un protón, tales como isomerizaciones a cetona-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

En las estructuras mostradas aquí, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, se contemplan entonces todos los estereoisómeros y se incluyen como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante un trazo en forma de cuña sólida o línea de trazos que representa una configuración particular, entonces aquel estereoisómero se especifica y define así.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o varias moléculas de un disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen el agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

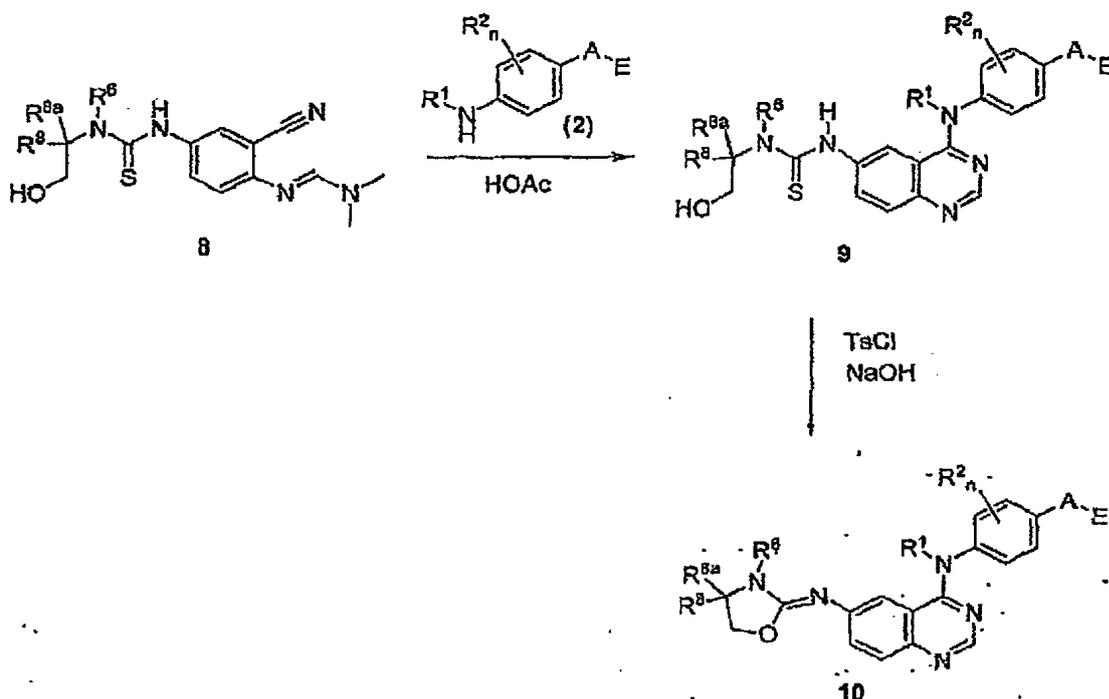
5 La presente invención abarca asimismo los compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención que son idénticos a los enumerados aquí, donde sólo uno o varios átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico distinto de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifican están incluidos en el alcance de los compuestos de la invención; así como sus utilidades. Ejemplos de isótopos
10 que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}P , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Algunos compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención (por ejemplo, aquellos etiquetados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuesto y/o sustrato tejido. Los isótopos titulados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su comodidad de preparación y detectabilidad.
15 Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un incremento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor sustrato. Los compuestos isotópicamente
20 etiquetados de la presente invención se pueden preparar en general mediante los siguientes procedimientos análogos a los que se describen en los Esquemas y/o en los Ejemplos que figuran más abajo aquí, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente etiquetado por un reactivo no isotópicamente etiquetado.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

25 Los compuestos se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Se dispone generalmente de materiales de partida procedentes de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o éstos se pueden preparar fácilmente utilizando métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, preparados por los métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen
30 Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluidos los suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea de Beilstein).

Los compuestos se pueden preparar por separado o como librerías de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las librerías de compuestos se pueden preparar mediante una aproximación combinatoria de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis paralelas
35 utilizando la química de fase sólida o fase en solución, por medio de procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Por tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una librería de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Con propósito ilustrativo, el Esquema 3 muestra un método general para preparar el compuesto 10 de la presente invención así como el intermedio clave 9. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción
40 individuales, véase la sección Ejemplos más abajo. Los especialistas en la técnica apreciarán que se puedan utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se describan materiales de partida y reactivos específicos en los Esquemas y se expongan más abajo otros materiales de partida y reactivos, éstos pueden ser sustituidos fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos más abajo pueden ser modificados
45 también a la luz de esta descripción mediante la química convencional bien conocida por los especialistas en la técnica.



Esquema 3

El Esquema 3 ilustra una ruta hacia los compuestos de oxazolina-quinazolina "N-enlazados" donde A y E son como se definen aquí. Según el Esquema 3, la amidina (8) puede ser condensada con la anilina (2) adecuada en presencia de un ácido tal como HOAc, en un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de isopropilo (IPAc), para proporcionar la tiourea (9). La oxazolina (10) se puede preparar mediante la ciclación de la tiourea (9) bajo varias condiciones, por ejemplo, mediante tratamiento de la tiourea (9) con TsCl y NaOH acuoso en THF.

En la preparación de los compuestos descritos aquí, puede resultar necesaria la protección de las funcionalidades alejadas (por ejemplo, aminas primaria o secundaria, alcoholes, etc.) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará según la naturaleza de dicha funcionalidad y las condiciones de los métodos de preparación. Grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). Un especialista en la técnica determina fácilmente la necesidad en dicha protección. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cualquiera de los métodos sintéticos para preparar los compuestos descritos aquí, puede resultar ventajoso separar unos de otros y/o de los materiales de partida los productos de reacción. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la técnica. Dichas separaciones implican, por ejemplo, extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier de los métodos, incluyendo por ejemplo fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida a alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía flash y en capa fina a pequeña escala.

Otro tipo de métodos de separación implica el tratamiento de la mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unir a o convertir de otro modo en separable un producto deseado, material de partida no sometido a reacción, subproducto de reacción o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de materiales base básicos en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción líquido/líquido de iones (LIX), o similares.

La selección del(de los) método(s) apropiado(s) de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos polares funcionales en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la

extracción multifase, y similares. Un especialista en la técnica aplicará las técnicas más adecuadas para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por medio de la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se considera que forman parte de esta invención. Los enantiómeros se pueden separar también por medio de una columna quiral de HPLC.

Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente exento de su estereoisómero, puede ser obtenido mediante la resolución de la mezcla racémica utilizando un método tal como la formación de diastereómeros mediante agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquiera método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros y conversión en estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales, Véase "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Con el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tal como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que soportan la función ácido, tales como ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas para separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, con el método (2), el sustrato que se debe resolver se somete a reacción con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar mediante la reacción de compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales puros, tal como derivados de mentilo, seguida de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la elaboración de ésteres quirales, tales como mentil ésteres, por ejemplo (-)mentil cloroformato, en presencia de la base, o éster de Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y el análisis del espectro $^1\text{H-NMR}$ en cuanto a la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía en fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Con el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Se pueden distinguir los enantiómeros enriquecidos o purificados por medio de los métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Ejemplos de preparación

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos.

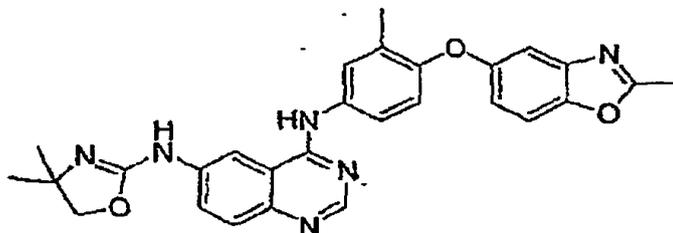
En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Se compraron los reactivos a suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin más purificación salvo indicado de otro modo. Se compraron tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano a Aldrich en botellas selladas seguras y se utilizaron tal como se recibieron.

En general, las reacciones enunciadas a continuación se realizaron bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo indicado de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción fueron provistos típicamente de Septa de goma para la introducción de los sustratos y reactivos mediante una jeringa. Los artículos de cristal se secaron en estufa y/o se secaron con calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o un cartucho SepPak de sílice (Waters). Los espectros $^1\text{H-NMR}$ se registraron con un

instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros $^1\text{H-NMR}$ como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD ó $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (indicadas en ppm), utilizando TMS como estándar de referencia (0,0 ppm). Cuando se indican multiplicidades pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (dobleta), t (triplete), m (multipletes), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes): las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hertz (Hz).

Ejemplo 1



Síntesis de N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d] oxazol-5-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

10 Etapa A: Preparación de N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina:

Se calentó a 100°C durante 2 horas una mezcla de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo (30,0 g, 184 mmol) y dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (29,6 ml, 223 mmol). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió en diclorometano. La solución se llevó a cabo a través de un tapón de sílice lavando el tapón con acetato de etilo. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, se agitó con éter y se filtró para proporcionar el producto (35,0 g, 87%) en forma de sólido amarillo.

20 Etapa B: Preparación de N'-(4-amino-2-cianofenil)-N,N-dimetilformamidina:

Una solución de N'-(2-ciano-4-hidrofenil)-N,N-dimetilformamidina (30,0 g, 137 mmol), ciclohexeno (200 ml) y un Pd/C 10% (3,0 g) en metanol (1 l) se sometió a reflujo durante 10 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La solución caliente se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de diclorometano/tetracloruro de carbono para proporcionar el producto (23,4 g, 90%) en forma de cristales de color gris pálido.

25 Etapa C: Preparación de 1-(3-ciano-4-(dimetilamino)metilnamino)fenil-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea:

A una solución enfriada (-10°C) de tiocarbonildiimidazol (211 g, 1,178 mol) en THF (1,5 l) se añadió lentamente, mediante una cánula, una solución de N'-(4-amino-2-cianofenil)-N,N-dimetilformamidina (201,6 g, 1,071 mol) en THF (1,5 l). Después de agitación a -10°C durante 25 minutos, se añadió lentamente a la mezcla una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (120 g, 1,4 mol) en THF (500 ml). Tras calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 16 horas, se lavó la mezcla con cloruro de sodio saturado (2 x 2 l). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (2 l) y acetato de etilo (4 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. Se cristalizó el residuo con MTBE y acetato de etilo para proporcionar el producto (116,9 g, 34%) en forma de sólido amarillo.

30 Etapa D: Preparación de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona oxima:

A una solución de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona (10,0 g, 65,73 mmol) en etanol (200 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (13,7 g, 197,2 mmol). Después de calentamiento a reflujo durante 16 horas, se redujo el disolvente bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para proporcionar el producto (10 g, 91%) en forma de sólido amarillo.

35 Etapa E: Preparación de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol:

A una solución enfriada (0°C) de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona oxima (1,0 g, 5,98 mmol) en DMF (30 ml) se añadió gota a gota POCl_3 (0,661 ml, 6,58 mmol). Después de su agitación a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó la mezcla con agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se utilizó sin más purificación.

40 Etapa F: Preparación de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d] oxazol:

Se combinaron en DMF 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol (0,86 g, 5,77 mmol), 1-fluor-2-metil-4-nitrobenceno (0,98 g, 6,34 mmol) y K_2CO_3 (1,59 g, 11,53 mmol) y se calentaron a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (del 20% al 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto (0,671 g, 41%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa G: Preparación de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)bencenoamina:

- 5 A una solución de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol (671 mg, 2,36 mmol) en etanol (10 ml) se añadió paladio/C al 10% (50 mg, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se sometió a 40 psi de hidrógeno durante 2,5 horas. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo para proporcionar el producto (0,411 g, 69%) en forma de un aceite amarillo.

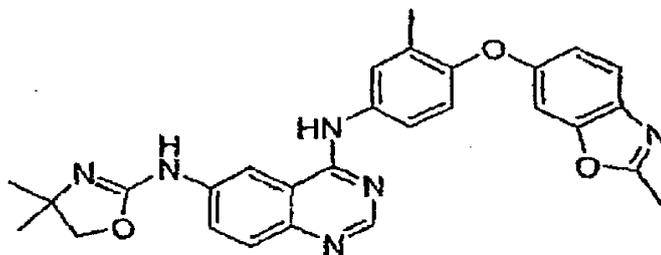
10 **Etapa H:** Preparación de 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)tiourea:

- 15 A una solución de 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)metileno)amino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea (275 mg, 0,861 mmol) y 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)bencenoamina (241 mg, 0,947 mmol) en acetato de isopropilo (2 ml), se añadió ácido acético (0,2 ml, 3,44 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió hexano y se agitó con la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla para proporcionar el producto crudo (281 mg, 62%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa I: Preparación de N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina:

- 20 A una solución de 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)tiourea (156 mg, 0,295 mmol) y NaOH (71 mg, 1,77 mmol) en THF (5 ml) se añadió cloruro de tosilo (113 mg, 0,590 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1M y salmuera. Se secó la solución y se concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo amarillo para aislar un sólido blanco. El sólido se trituró con éter y se volvió a someter a cromatografía para proporcionar el producto puro (92 mg, 63%) en forma de sólido blanco. MS APCI (+) m/z 495 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (ancho s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (ancho s, 1H), 7,81 (ancho s, 1H), 7,73 (ancho m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (ancho s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

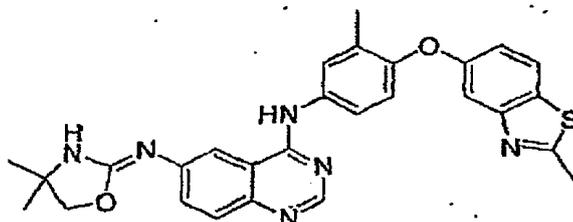
Ejemplo 2



- 30 N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

- 35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 1-(2,4-dihidroxifenil)etanona en lugar de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona. MS APCI (+) m/z 495 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (ancho s, 1H), 7,83 (ancho s, 1H), 7,76 (ancho s, 1H), 7,65 (ancho s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7,20 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 6,96 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6,93 (dd, 1H, $J = 8\text{Hz}$, 2 Hz), 4,09 (ancho s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

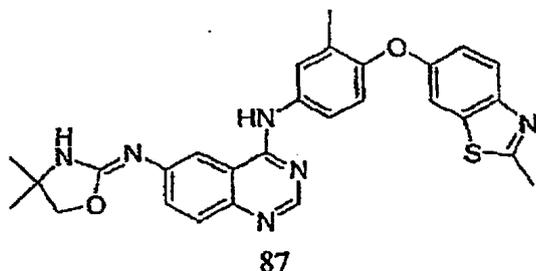
Ejemplo 3



N6-(4,4-dimetiloxazolidin-2-iliden)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 511 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8\text{Hz}, 2$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,08 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

5

Ejemplo 4

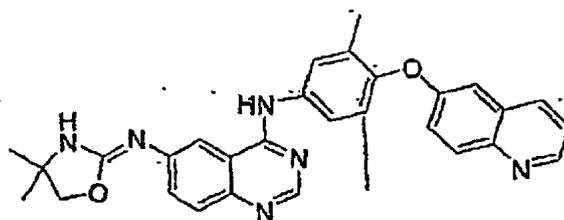
N6-(4,4-dimetiloxazolidin-2-iliden)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

Etapas A: Preparación de 2-metilbenzo[d]tiazol-6-ol:

10 A una solución enfriada (-78°C) de 6-metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol (0,861 g, 4,80 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió BBr_3 (5 ml de una solución 1,0M en diclorometano). Después de calentamiento lento hasta temperatura ambiente y agitación durante 16 horas, se enfrió la mezcla a 0°C y se templó lentamente con metanol (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre NaHCO_3 saturado y diclorometano/alcohol de isopropilo (85/15). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo (0,351 g, 44%), que se utilizó sin más purificación.

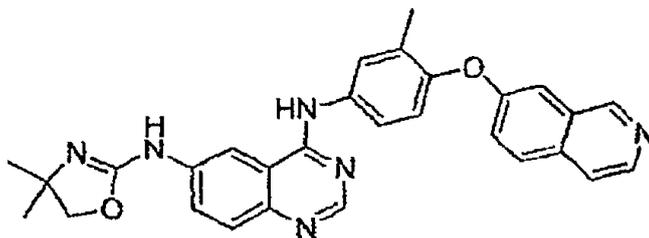
15 *Etapas B:* Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-metilbenzo[d]tiazol-6-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 511 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,03 (ancho s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J = 8\text{Hz}, 2$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,07 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

20

Ejemplo 5

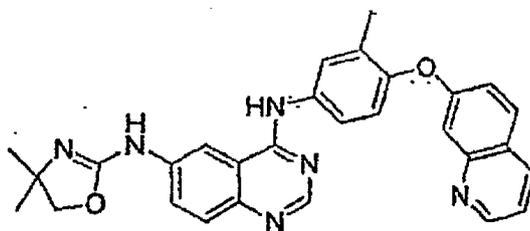
N6-(4,4-dimetiloxazolidin-2-iliden)-N4-(3-metil-4-(quinolin-6-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando quinolin-6-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, $J = 5$ Hz, 2 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,56 (dd, 2H, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7,46 (dd, 2H, $J = 9$ Hz, 5 Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 4,08 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 6

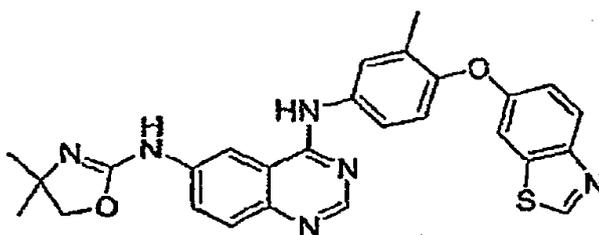
N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(4-(isoquinolin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolin-4,6-diamina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando isoquinolin-7-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (ancho s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 7

N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(quinolin-7-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando quinolin-7-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H, $J = 2$ Hz, 5 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,04 (ancho s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,89 (ancho s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,43 (m, 3H), 7,16 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 4,08 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).

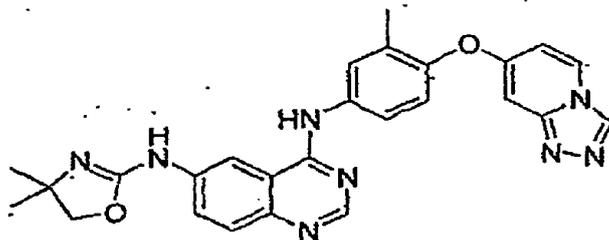
Ejemplo 8

N4-(4-(benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Etapas A: Preparación de benzo[d]tiazol-6-ol:

Se disolvió bromhidrato de 6-metoxibenzo[d]tiazol (1,00 g, 4,06 mmol) en ácido bromhídrico acuoso (10 ml de solución al 48%). Después de calentamiento a reflujo durante 10 horas, se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se diluyó con agua (50 ml). Tras ajustar el pH a 8 con lenta adición de NaHCO_3 sólido, se filtró la mezcla, lavando el sólido con agua y secándolo al aire para proporcionar el producto (0,35 g, 57%) en forma de sólido blanco.

Etapas B: Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando benzo[d]tiazol-6-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 497 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,01 (ancho s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,20 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 4,07 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 9

N4-(4-((1,2,4)triazolo[4,3-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Etapa A: Preparación de 4-(benziloxi)-2-cloropiridina:

- 5 A un fango enfriado (0°C) de hidruro de sodio lavado (hexanos) (14,07 g, 352 mmol) en THF (650 ml) se añadió gota a gota una solución de alcohol de bencilo (35,2 ml, 337 mmol) en THF (200 ml). Después de agitación durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (50 g, 306 mmol) en THF (200 ml). Después de calentamiento a reflujo durante 16 horas, el fango negro se diluyó con agua (200 ml) y se concentró para eliminar el THF. Se diluyó la mezcla resultante con más agua y se filtró. Se extrajo el filtrado con éter y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. Se sometió a cromatografía el residuo (10%
- 10 de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color naranja.

Etapa B: Preparación de 1-(4-(benziloxi)piridin-2-il)hidrazina:

A una solución de 4-(benziloxi)-2-cloropiridina (4,89 g, 22,30 mmol) en piridina (120 ml) se añadió hidrazina (45 ml, 22,30 mmol). Después de calentamiento a reflujo durante 18 horas, se concentró la mezcla para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó sin más purificación.

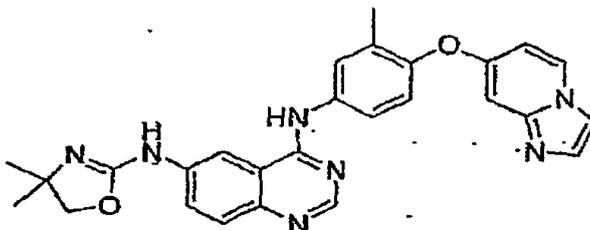
- 15 *Etapa C: Preparación de 7-(benziloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina:*

A una solución de 1-(4-(benziloxi)piridin-2-il)hidrazina (3,52 g, 16,35 mmol) en trimetoximetano (20 ml, 16,35 mmol) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (2,816 g, 16,35 mmol). Después de calentamiento a 60°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (acetato de etilo y 20:1 de diclorometano/ metanol) para proporcionar el producto (2,33 g, 63%).

- 20 *Etapa D: Preparación de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ol:*

A una solución de 7-(benziloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,512 g, 2,27 mmol) en etanol (30 ml) se añadió Pd/C (0,5 g). Después de agitación en un balón con hidrógeno durante 3 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol (30 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se sometió a cromatografía (20:1 diclorometano/metanol) para proporcionar el producto.

- 25 *Etapa E:* Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ol en lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS ESI (+) m/z 481 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Ejemplo 10

- 30 Síntesis de N4-(4-(H-imidazo[1-2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Etapa A: Preparación de 4-(benziloxi)piridin-2-amina:

- 35 A una mezcla de 4-(benziloxi)-2-cloropiridina (1,10 g, 5,01 mmol), Pd_2dba_3 (46 mg, 0,05 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (57 mg, 0,120 mmol) en THF (10 ml) se añadió LHMDs (6 ml de

solución 1,0M). Tras calentamiento hasta 65°C durante 30 minutos, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró sobre gel de sílice. Se eluyó el producto con 20:1 de acetato de etilo/metanol para aislar un sólido de color oro pálido (0,97 g, 96%).

Etapa B: Preparación de 4-(benziloxi)piridin-2-il-carbamato de tert-butilo:

- 5 A una solución de 4-(benziloxi)piridin-2-amina (4,6 g, 22,97 mmol) en tBuOH (50 ml) se añadió anhídrido de Boc (5,57 g, 25,5 mmol). Tras calentamiento hasta 50°C durante 1 hora, se añadió etanol (200 ml) a la mezcla de reacción. Se filtró la mezcla a temperatura ambiente para proporcionar el producto sólido (5,89 g, 85%).

Etapa C: Preparación de 4-hidroxipiridin-2-il-carbamato de tert-butilo:

- 10 A una de solución 4-(benziloxi)piridin-2-il-carbamato de tert-butilo (5,89 g, 19,6 mmol) en metanol se añadió paladio/carbono (1,04 g, 0,981 mmol). Después de agitación en un balón con hidrógeno a temperatura ambiente durante 70 minutos, se eliminaron los sólidos por filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se solidificó bajo alto vacío para proporcionar el producto (4,12 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

Etapa D: Preparación de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il-carbamato de tert-butilo:

- 15 A una solución de 4-hidroxipiridin-2-il-carbamato de tert-butilo (4,12 g, 19,6 mmol) y 1-fluor-2-metil-4-nitrobenzoceno (3,34 g, 21,6 mmol) en DMF (40 ml) se añadió K₂CO₃ (4,06 g, 29,04 mmol). Después de calentamiento hasta 65°C durante 64 horas, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua helada (200 ml). Se extrajo la mezcla de reacción varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar el producto (2,03 g; 30%).

- 20 *Etapa E: Preparación de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina:*

A una solución de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il-carbamato de tert-butilo (1,0 g, 2,90 mmol) en diclorometano (28 ml) se añadió TFA (4 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se utilizó sin más purificación.

- 25 *Etapa F: Preparación de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)H-imidazo[1,2-a]piridina:*

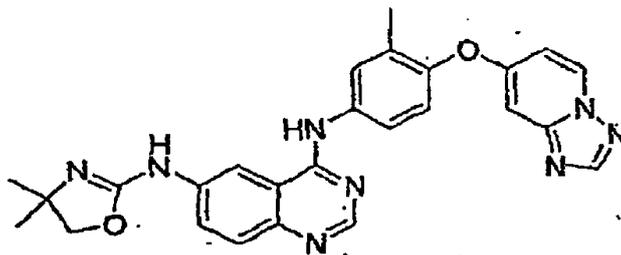
- 30 A una solución de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (0,71 g, 2,90 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió NaHCO₃ saturado (25 ml) seguido de cloroacetaldehído (1,14 g, 7,24 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó la mezcla con agua y diclorometano. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo para proporcionar el producto (0,61 g, 78%) en forma de un sólido amarillo pegajoso.

Etapa G: Preparación de 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenceno-amina:

- 35 A una solución de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)H-imidazo[1,2-a]piridina (0,59 g, 2,19 mmol) en etanol se añadió paladio/carbono (0,116 g, 0,11 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente en un balón con hidrógeno durante 16 horas, se eliminaron los sólidos mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se solidificó bajo alto vacío para proporcionar el producto (0,51 g, 97%) en forma de una espuma blanca.

Etapa H: Preparación de N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina:

- 40 A una mezcla de 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina (0,124 g, 0,518 mmol) y 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)metilamino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea (0,15 g, 4,471 mmol) en acetato de isopropilo (2 ml) se añadió ácido acético (1 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadieron hexanos a la mezcla y se recogió el sólido amarillo mediante filtración. A una solución de este producto disuelto en THF (1 ml) se añadió cloruro de tosilo (0,180 g, 0,942 mmol) y NaOH (2,8 ml) en solución 1M. Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (1M) y salmuera. Se secó la solución, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se trituró el residuo amarillo con acetato de etilo/MTBE para proporcionar el producto (0,10 g, 44%) en forma de un sólido blanco. MS APCI (+) *m/z* 480 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,00 (ancho s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,50 (ancho s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 7 Hz, 2 Hz), 6,53 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 4,08 (ancho s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 11

N4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

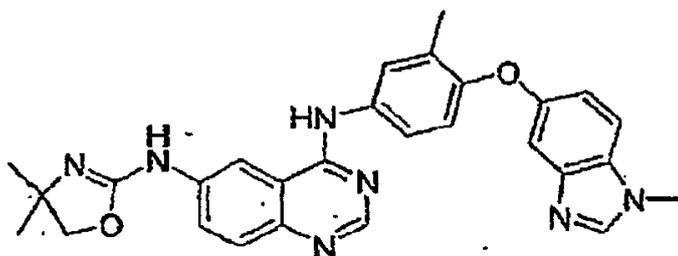
Etapa A: Preparación de (Z)-N,N-dimetil-N'-(4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)formamidina:

5 A una solución de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (2,05 g, 8,34 mmol) en etanol (9 ml) se añadió dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,18 ml, 8,34 mmol). Después de calentamiento a 80°C durante 1 hora, se concentró la mezcla bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo en forma de un aceite oscuro.

Etapa B: Preparación de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina:

10 A una solución enfriada (0°C) de (Z)-N,N-dimetil-N'-(4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)formamidina (1,00 g, 3,33 mmol) en metanol (5 ml) se añadió piridina (0,54 ml, 6,66 mmol) y ácido hidroxilamina-sulfónico (0,427 g, 3,66 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró el precipitado para proporcionar el producto (0,442 g, 49%) en forma de un sólido blanco.

15 *Etapa C:* Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando [7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol. MS APCI (+) m/z 481 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,58 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (ancho m, 2H), 7,67 (ancho s, 1H), 7,47 (ancho s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 12

N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

20 *Etapa A: Preparación de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobencenoamina:*

A una solución de 1-fluor-2-metil-4-nitrobenceno (2,02 g, 13,0 mmol) y 4-amino-3-nitrofenol (2,22 g, 14,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de cesio (5,28 g, 162 mmol). Tras calentamiento hasta 60°C durante 10 horas, se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se filtró. Se lavó el precipitado con agua y se secó al aire para proporcionar el producto (3,28 g, 87%) en forma de un sólido oscuro.

25 *Etapa B: Preparación de N-metil-4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobenceno-amina:*

30 A una solución de hidróxido de sodio (10,2 g en 10,5 ml de agua) se añadió tolueno (15 ml), 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobencenoamina (2,00 g, 6,92 mmol), sulfato de dimetilo (750 μl , 7,88 mmol) y sulfato de tetrabutilamonio (0,277 g, 0,816 mmol). Tras agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción enfriada (0°C) se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (diclorometano) para proporcionar el producto (1,90 g, 91%).

Etapa C: Preparación de 4-(4-amino-2-metilfenoxi)-N1-metilbenceno-1,2-diamina:

A una solución de N-metil-4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobencenoamina (1,90 g, 6,27 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y etanol (20 ml) se añadió Pd/C al 10% (0,342 g, 0,321 mmol). Tras agitación bajo 50 psi de hidrógeno

durante 1 hora, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite transparente.

Etapa D: Preparación de N-(3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)formamida:

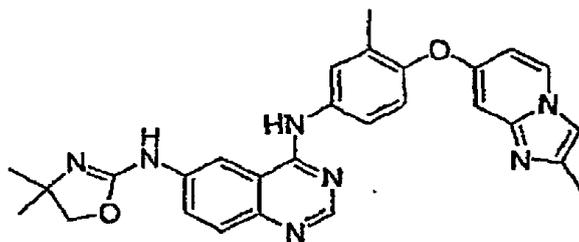
5 Se disolvió 4-(4-amino-2-metilfenoxi)-N1-metilbenceno-1,2-diamina (1,52 g, 6,25 mmol) en ácido fórmico (15 ml) y se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla en agua (100 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (1,70 g, 97%).

Etapa E: Preparación de 3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)bencenoamina:

10 A una solución de HCl acuoso concentrado (10 ml) en metanol (10 ml) se añadió N-(3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)formamida (1,70 g, 6,04 mmol). Después de calentamiento a reflujo durante 2 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). Se neutralizó la mezcla con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto.

15 *Etapa F:* Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)bencenoamina en lugar de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)bencenoamina. MS APCI (+) *m/z* 494 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (br, s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (c, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

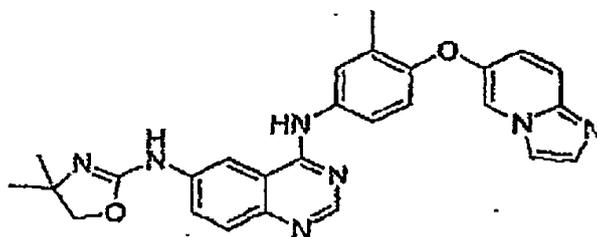
20 **Ejemplo 13**



N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metil-H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)fenil)quinazolin-4,6-diamina

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 utilizando cloroacetona en lugar de cloroacetaldehído MS APCI (+) *m/z* 494 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,66 (br, s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo 14



N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

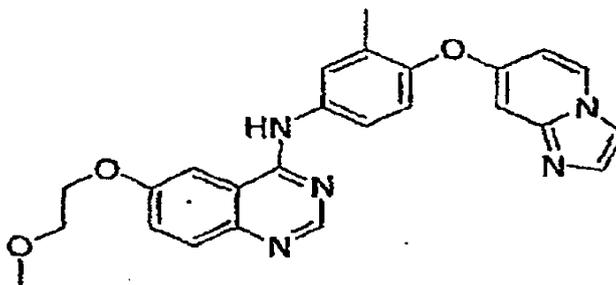
30 *Etapa A: Preparación de 2-cloro-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridina:*

35 A una suspensión de 6-cloropiridin-3-ol (3,37 g, 26,0 mmol) y K₂CO₃ (7,19 g, 52,0 mmol) en DMF (200 ml), se añadió 1-fluor-2-metil-4-nitrobenceno (4,4 g, 28,6 mmol). Después de calentamiento hasta 50°C durante 16 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo acetato de etilo (2 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite amarillo.

Etapa B: Preparación de 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina:

A una solución de 2-cloro-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridina (1,13 g, 4,27 mmol), XPHOS (0,097 g, 0,205 mmol) y Pd₂dba₃ (0,078 g, 0,0853 mmol) en THF (32 ml), se añadió LHMDS (8,53 ml, 8,53 mmol). Después de calentamiento hasta 65°C durante 1 hora, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se concentró la mezcla sobre sílice y se sometió a cromatografía (metanol al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el producto (0,336 g, 33%).

Etapa C: Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 utilizando 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina en lugar de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina. MS APCI (+) *m/z* 480 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (ancho s, 1H), 7,73 (ancho s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo de Referencia 15

N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-2-metoxiquinazolin-4-amina

Etapa A: Preparación de quinazolin-4,6-diol:

Una mezcla de ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico (19,64 g, 128 mmol), 1,3,5-triazina (15,6 g, 192 mmol) y piperidina (9 ml, 92,4 mmol) se calentó hasta 60°C en metanol (60 ml) durante 2 horas. Después de enfriamiento hasta 0°C, se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con metanol frío y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto (15 g, 72%) en forma de un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de acetato de 4-hidroxiquinazolin-6-ilo:

Una mezcla de quinazolin-4,6-diol (20 g, 123 mmol) y anhídrido acético (186 ml, 1,97 mol) se calentó hasta 100°C en piridina (30 ml) durante 2 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente hielo (200 g) a la mezcla de reacción. Se filtró el precipitado, se lavó con agua fría y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto (16,25 g, 65%) en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa C: Preparación de acetato de 4-cloroquinazolin-6-ilo:

A una solución de acetato de 4-hidroxiquinazolin-6-ilo (12,0 g, 58,8 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) se añadió DMF (0,5 ml). Después de calentamiento hasta 90°C durante 3 horas, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se sometió a azeotropía con tolueno para proporcionar el producto (11,8 g, 90%) en forma de un sólido blanco sucio.

Etapa D: Preparación de clorhidrato de acetato de 4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ilo:

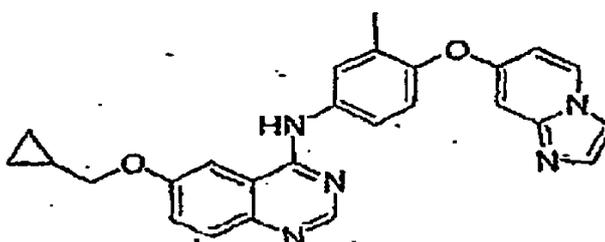
Una mezcla de acetato de 4-cloroquinazolin-6-ilo (930 mg, 4,18 mmol) y 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina (1,10 g, 4,60 mmol) disuelta en isopropanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con isopropanol y éter. El precipitado se secó al aire para proporcionar el producto (820 mg, 43%).

Etapa E: Preparación de 4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ol:

A una solución de clorhidrato de acetato de 4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ilo (820 mg, 1,78 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidróxido de amonio (10 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante varias horas, se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con THF. El precipitado se secó al aire para proporcionar el producto (581 mg, 85%) en forma de un sólido blanco.

Etapa F: Preparación de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:

Una mezcla de 4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ol (578 mg, 1,27 mmol), carbonato de cesio (1,60 g, 4,91 mmol), ioduro de sodio (190 mg, 1,27 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (150 μ l, 1,58 mmol) en DMF (10 ml) se calentó hasta 80°C durante 3 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua (4 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (100:7:0,1 diclorometano/metanol/trietilamina) para proporcionar el producto (365 mg, 65%) en forma de una espuma. A 325 mg de este producto disuelto en metanol (10 ml) se añadió monohidrato de ácido tosílico (280 mg). Después de agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos, se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se trituró el residuo con éter, se filtró y se secó al aire para proporcionar el producto (576 mg) como una sal de bis-tosilato. MS APCI (+) *m/z* 442 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,43 (s, 1H), 6,79 (dd, 2H, *J* = 11 Hz, 2 Hz), 6,54 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 2 Hz), 6,45 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 3 Hz), 6,38 (d, 4H, *J* = 9 Hz), 6,02 (dd, 1H, *J* = 7 Hz, 2 Hz), 5,99 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 5,89 (d, 4H, *J* = 9 Hz), 5,71 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 3,07 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 3H).

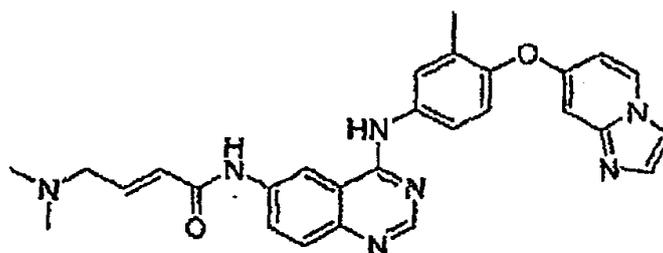
Ejemplo de Referencia 16

15

N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-4-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando (bromometil)ciclopropano en lugar de 1-bromo-2-metoxietano. MS APCI (+) *m/z* 438 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7,50 (m, 3H), 7,44 (dd, 2H, *J* = 9 Hz, 2 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 6,74 (dd, 1H, *J* = 7 Hz, 2 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 3,72 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,21 (m, 2H).

20

Ejemplo de Referencia 17**(E)-N-(4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilamino)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida****Etapa A: Preparación de 6-nitroquinazolin-4-ol:**

Una mezcla de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (1.000 g, 5 mol) y acetato de formamidina (1000 g, 14 mol) se disolvió en metoxietanol (4 l) y se calentó hasta 115°C durante 16 horas. Tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua helada (5 l) y se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de recoger el producto (125 g, 14%) mediante filtración.

Etapa B: Preparación de 4-cloro-6-nitroquinazolina:

A una solución de 6-nitroquinazolin-4-ol (4,40 g, 23,01 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11,89 g, 92,04 mmol) en dicloroetano (50 ml) se añadió tricloruro de fosforilo (7,06 g, 46,02 mmol). Después de calentamiento hasta 80°C durante 16 horas, se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se volvió a concentrar el residuo con tolueno (2 x 100 ml) para proporcionar el producto.

30

Etapa C: Preparación de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-nitroquinazolin-4-amina:

A una solución de 4-cloro-6-nitroquinazolina (4,62 g, 22,02 mmol) en dicloroetano/t-butanol (20 ml, 1:1) se añadió 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina (5,270 g, 22,02 mmol). Después de calentamiento hasta 80°C durante 2 horas, se enfrió la mezcla hasta 0°C y se filtró. Se lavó el sólido con diclorometano frío (50 ml) para proporcionar el producto como una sal HCl. Se suspendió el sólido en diclorometano/isopropanol (50 ml/8 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto (7,05 g, 78%).

Etapa D: Preparación de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolin-4,6-diamina:

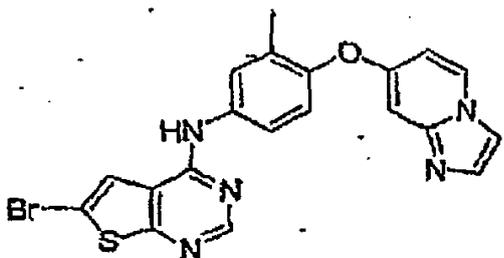
A N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-nitroquinazolin-4-amina (4,665 g, 1,31 mmol) en etanol (100 ml) se añadió Pd/C (1 g). Después de agitación a temperatura ambiente bajo un balón con hidrógeno durante 4 horas, se filtró la mezcla a través de celite y se lavaron los sólidos con etanol (100 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida para proporcionar el producto (3,89 g, 90%).

Etapa E: Preparación de clorhidrato de cloruro de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoilo:

A clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (110 mg, 0,664 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (75,9 mg, 0,598 mmol) seguido de una gota de DMF. Tras calentamiento hasta 60°C durante 30 minutos, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen total de 0,5 ml. La solución resultante se utilizó sin más purificación.

Etapa F: Preparación de (E)-N-(4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida:

A una solución enfriada (0°C) de clorhidrato de cloruro de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoilo (0,122 g, 0,664 mmol) se añadió gota a gota una solución de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolin-4,6-diamina (0,127 g, 0,332 mmol) en NMP (1,5 ml). Después de agitación a 0°C durante 2 horas, se añadió a la mezcla NaHCO₃ saturado (15 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (diclorometano/metanol/30% NH₄OH 20:1,5:0,01) para proporcionar el producto (16 mg, 10%). MS ESI (+) *m/z* 494 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,55 (d, 2H, *J* = 14 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,02 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 6,77 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 6,43 (s, 1H), 6,34 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 3,08 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 2,24 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 18

N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metoxifenil)-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapa A: Preparación de 6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol:

A una solución de tieno[2,3-d]pirimidin-4-ol (3,0 g, 20 mmol) en ácido acético glacial (40 ml) se añadió bromo (6,3 g, 39 mmol). Después de calentamiento hasta 80°C durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NaHCO₃ saturado y hielo. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto.

Etapa B: Preparación de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina:

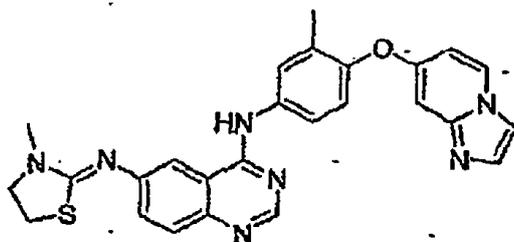
A 6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol (3,0 g, 19,7 mmol) se añadió oxocloruro fosforoso (5 ml). Después de calentamiento hasta 80°C durante 1,5 horas, se vertió la mezcla de reacción en NaHCO₃ saturado y hielo. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto (4,06 g, 83%) en forma de sólido marrón.

Etapa C: Preparación de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-bromotieno[2,3-d]piridin-4-amina:

A una solución de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (0,569 g, 2,58 mmol) y 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina (0,60 g, 2,51 mmol) en dicloroetano/isopropanol (11 ml) se añadió DIEA (0,44 ml, 2,51

- mmol). Después de calentamiento hasta 60°C durante 64 horas, la mezcla de reacción se elaboró con isopropanol/diclorometano. La solución orgánica se secó y concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (gradiente del 0% al 8% de metanol/NH₃ 7N/acetato de etilo). Se purificó además el producto crudo mediante cromatografía líquida en fase inversa. MS ESI (+) *m/z* 454 (M+1, modelo Br) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 3 Hz, 9 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 6,96 (dd, 1H, *J* = 2 Hz, 7 Hz), 6,63 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 19



- 10 (Z)-N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(3-metiltiazolidin-2-ilid)quinazolin-4,6-diamina

Etapa A: Preparación de N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isotiocianatoquinazolin-4-amina:

- A una solución de N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolin-4,5-diamina (0,292 g, 0,764 mmol) en THF/dicloroetano (6 ml/3 ml) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotioina (0,150 g, 0,840 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó el 80% del disolvente y se añadió DMF (4 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora más para proporcionar el producto crudo.

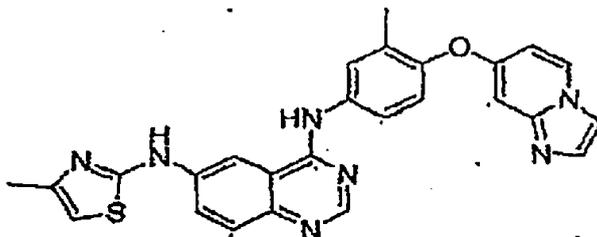
Etapa B: Preparación de 3-(4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metiltiourea:

- A N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isotiocianatoquinazolin-9-amina (0,324 g, 0,763 mmol) se añadió 2-(metilamino)etanol (0,115 g, 1,53 mmol). Después de agitación durante 2 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto crudo.

Etapa C: Preparación de (Z)-N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(3-metiltiazolidin-2-ilid)quinazolin-4,6-diamina:

- A una solución de 3-(4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metiltiourea (0,38 g, 0,76 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH (40%, 3,8 mmol) seguido de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,29 g, 1,5 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (diclorometano/metanol /30% NH₄OH, 20:1:0,02) para proporcionar el producto. MS APCI (+) *m/z* 482 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,7 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 20



N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

- 35 *Etapa A: Preparación de 6-iodoquinazolin-4-ol:*

Una mezcla de ácido 2-amino-5-iodobenzoico (125 g, 475 mmol) y formamida (200 ml) se calentó hasta 190°C durante 2 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en

agua (500 ml) y se agitó durante 2 horas. Se filtraron los sólidos y se secaron bajo alto vacío para proporcionar el producto (108 g, 83%).

Etapa B: Preparación de 4-cloro-6-iodoquinazolina:

5 A una suspensión enfriada (0°C) de 6-iodoquinazolin-4-ol (107,6 g, 396 mmol) y DIEA (338 ml, 791 mmol) en dicloroetano (600 ml) se añadió POCl₃ (44,25 ml, 475 mmol). Después de calentamiento hasta 90°C durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los cristales (73,8 g) se recogieron mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se sometió a azeotropía dos veces con tolueno. Los sólidos (83 g) se trituraron con isopropanol (450 ml) y se enfriaron en un baño de hielo antes de recogerlos mediante filtración y secado bajo alto vacío. Se combinaron los dos sólidos para proporcionar el producto (82,1 g, 71%) en forma de un sólido blanco.

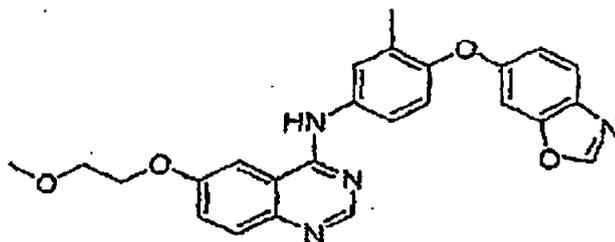
Etapa C: Preparación de clorhidrato de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina:

15 A una solución de 4-cloro-6-iodoquinazolina (6,07 g, 20,9 mmol) en isopropanol (83 ml) se añadió 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamida (5,06 g, 20,9 mmol). Después de calentamiento hasta 80°C durante 4 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el sólido con isopropanol frío y se recristalizó a partir de isopropanol para proporcionar el producto (2,66 g, 24%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa D: Preparación de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina:

20 Una solución de clorhidrato de N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina (0,20 g, 0,378 mmol) y 4-metiltiazol-2-amina (0,086 g, 0,755 mmol) así como 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,145 g, 1,51 mmol), Xanthphos (0,016 g, 0,028 mmol), Pd₂dba₃ (0,017 g, 0,018 mmol) en tolueno (3,6 ml), se desgasificó y se selló. Después de calentamiento hasta 100°C durante 16 horas, se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo. El sólido resultante se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido marrón. MS APCI (+) m/z 480 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

25 **Ejemplo de Referencia 21**



N-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A: Preparación de 2-aminobenceno-1,4-diol:

30 A una solución de 2-nitrobenceno-1,4-diol (3,00 g, 19,34 mmol) en etanol (100 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (0,600 g, 0,564 mmol). Después de agitación a 40 psi de hidrógeno durante 2 horas, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido.

Etapa B: Preparación de benzo[d]oxazol-5-ol:

35 A una solución de 2-aminobenceno-1,4-diol (2,40 g, 19,2 mmol) en ortoformiato de trietilo (10 ml) se añadieron 3 gotas de HCl concentrado. Después de calentamiento hasta 65°C durante 30 minutos y agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La fase orgánica se lavó con HCl (2N) y NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (2,09 g, 81%) en forma de un sólido negro rojizo.

Etapa C: Preparación de 5-(2-metil-3-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol:

40 A una solución de benzo[d]oxazol-5-ol (1,50 g, 11,10 mmol) y 1-fluor-2-metil-4-nitrobenceno (1,89 g, 12,21 mmol) en DMF se añadió carbonato de cesio (1,81 g, 5,55 mmol) y carbonato de potasio (2,30 g, 16,65 mmol). Después de calentamiento hasta 50°C durante 16 horas, se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el producto (1,69 g, 56%) en forma de un sólido blanco.

45 *Etapa D: Preparación de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina:*

A una solución de 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol (1,65 g, 6,12 mmol) en etanol se añadió Pd/C (0,130 g, 0,122 mmol). Después de agitación en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar el producto (0,81 g, 55%) en forma de un aceite amarillo.

Etapas E: Preparación de 4-cloroquinazolin-6-ol:

- 5 Una mezcla de acetato de 4-cloroquinazolin-6-ilo (10,0 g, 44,9 mmol) y amoníaco (200 ml de solución 7N en metanol) se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 3 ml y se trituró con dietil éter para proporcionar el producto (6,50 g, 80%) en forma de un sólido de color tostado.

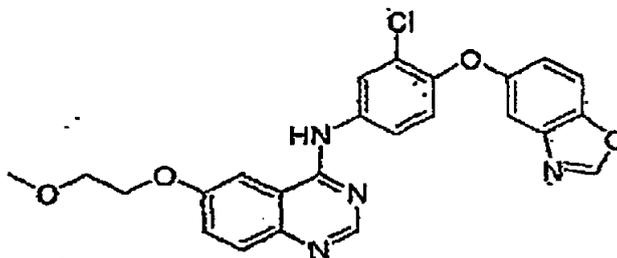
Etapas F: Preparación de 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)quinazolina:

- 10 A una solución de 4-cloroquinazolin-6-ol (1,00 g, 5,54 mmol), trifenilfosfina (1,45 g, 5,54 mmol) y 2-metoxietanol (0,421 g, 5,54 mmol) en diclorometano (83 ml), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,18 g, 5,54 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el producto (1,15 g, 87%) en forma de un sólido blanco.

Etapas G: N-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina:

- 15 A una solución de 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)quinazolina (0,199 g, 0,83 mmol) y 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina (0,200 g, 0,83 mmol) en isopropanol (2 ml) se añadió DCE (2 ml). Después de calentamiento hasta 80°C durante 12 horas, se concentró la mezcla bajo presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se condensó. Se sometió a cromatografía el residuo para proporcionar el producto
- 20 (0,100 g, 27%) en forma de un sólido blanco sucio. MS APCI (+) *m/z* 443 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

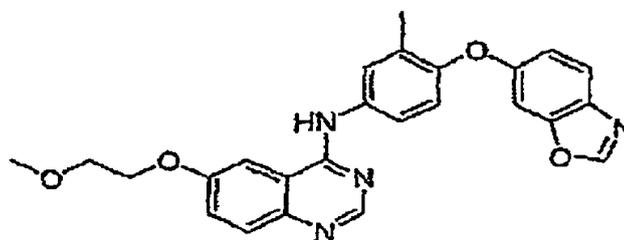
Ejemplo de Referencia 22



- 25 N-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 utilizando 1-fluor-2-cloro-4-nitrobenceno en lugar de 1-fluor-2-metil-4-nitrobenceno, salvo que la reducción del grupo nitro se realizó con Zn/NH₄Cl en MeOH/THF. MS APCI (+) *m/z* 463,3 (M+1) detectado.

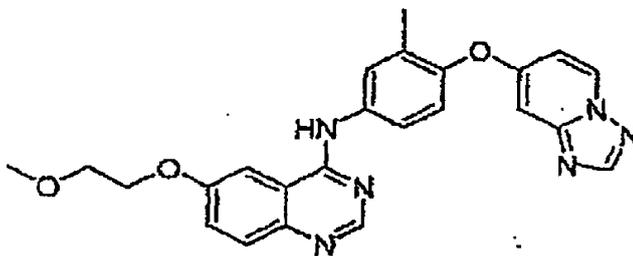
Ejemplo de Referencia 23



30

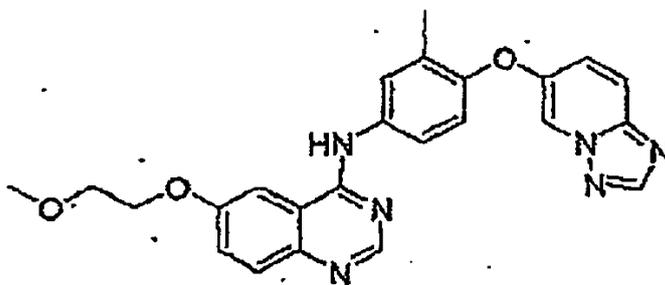
N-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

- 35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando 2-aminobenceno-1,5-diol en lugar de 2-aminobenceno-1,4-diol. MS APCI (+) *m/z* 443 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 24

N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando 4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina. MS APCI (+) m/z 443,2.

5 Ejemplo de Referencia 25

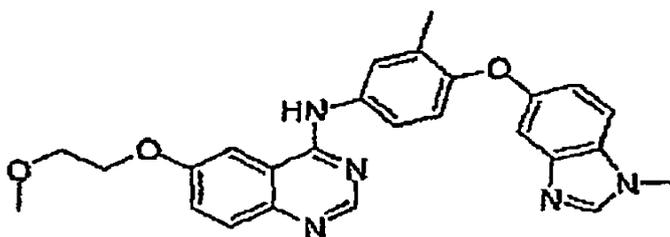
N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapas A: Preparación de 4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilbencenoamina:

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amino en lugar de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina.

Etapas B: N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:

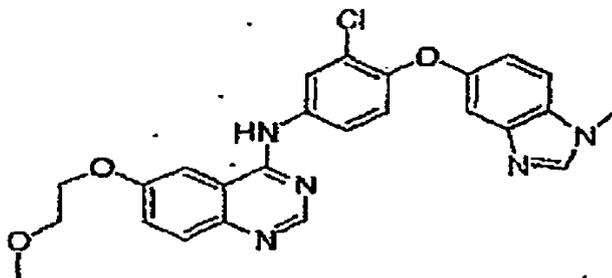
Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando 4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina. MS APCI (+) m/z 493,3.

Ejemplo de Referencia 26

15

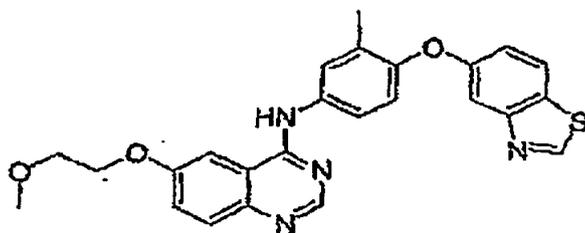
6-(2-metoxietoxi)-N-(3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)quinolin-4-amina

20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando 3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)bencenoamina en lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina. MS APCI (+) m/z 456 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,55 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7,38 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 4,23 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 27

N-(3-cloro-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)-6-(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 utilizando 1-fluor-2-cloro-4-nitrobenceno en lugar de 1-fluor-2-metil-4-nitrobenceno, salvo que la reducción del grupo nitro se realizó con Zn/NH₄Cl en MeOH/THF. MS APCI (+) *m/z* 476,3 (M+1) detectado.

Ejemplo de Referencia 28

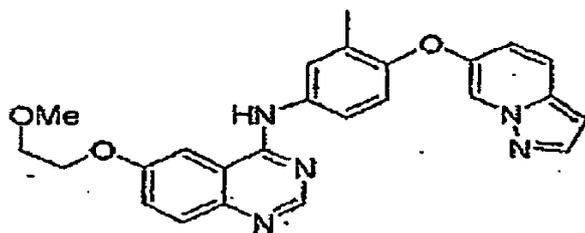
Clorhidrato de N-(4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapas A: Preparación de 4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina:

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando 5-metoxibenzo[d]tiazol en lugar de 6-metoxibenzo[d]tiazol.

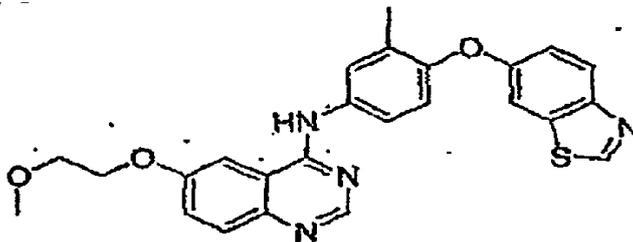
Etapas B: Preparación de N-(4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando 4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina.

15 Ejemplo de Referencia 29

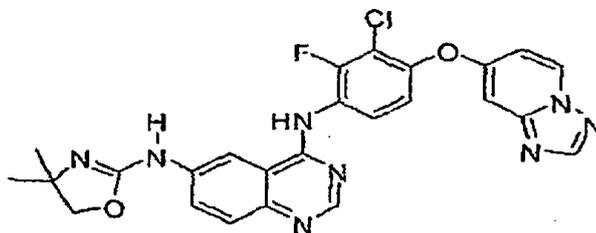
Clorhidrato de N-(4-(H-pirazol[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando pirazol[1,5-a]piridin-6-ol (Miki, Y. y col., J. Heterocycles, 1996, 43, 2249) en lugar de benzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) *m/z* 442,2 (M+1) detectado.

Ejemplo de Referencia 30

N-(4-benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 utilizando 4-(benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbencenoamina.

5 Ejemplo 31

N4-(4-([1,2,4]tiazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorofenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Etapas A: Preparación de (Z)-N'-(4-(benziloxi)piridin-2-il)-N,N-dimetilformamidina:

- 10 Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca, de 250 ml, con 4-(benziloxi)piridin-2-amina (6,012 g, 30,02 mmol), dimetoxi-N,N-dimetil-metanoamina (5,535 ml, 39,03 mmol) y etanol (100,1 ml). Se añadieron unas gotas de TFA y se calentó la reacción hasta 50°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se utilizó el producto crudo en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas B: Preparación de (Z)-N'-(4-(benziloxi)piridin-2-il)-N-hidroxi-formamidina:

- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca, de 100 ml, con (Z)-N'-(4-(benziloxi)piridin-2-il)-N,N-dimetilformamidina (7,66 g, 30,0 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,40 g, 34,5 mmol), propan-2-ol (33,3 ml) y THF (5 ml). Se calentó la reacción hasta 50°C durante 7 horas, luego se concentró. Se sometió a titulación el residuo con EtOAc/THF y se filtró. Se concentró el filtrado y se trituró con diclorometano para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco.

- 20 *Etapas C: Preparación de 7-(benziloxi)-[1,2,4]tiazolo[1,5-a]piridina:*

- Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,62 ml, 18,9 mmol) a una solución de (Z)-N'-(4-(benziloxi)piridin-2-il)-N-hidroxi-formamidina (4,37 g, 17,9 mmol) en THF (180 ml) y se enfrió la mezcla a 0°C. Entonces se eliminó el baño de hielo y se agitó la reacción durante 12 horas. Se concentró la reacción hasta aproximadamente 15-25 ml, luego se vertió en 400 ml de NaOH 1M helado. Se agitó la mezcla durante 1 hora. Los sólidos blancos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con hexano y se secaron bajo alto vacío durante 1 hora para proporcionar el producto deseado.
- 25

Etapas D: Preparación de [1,2,4]tiazolo[1,5-a]piridin-7-ol:

- 30 Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca, de 250 ml, con 7-(benziloxi)-[1,2,4]tiazolo[1,5-a]piridina (3,20 g, 14,2 mmol), Pd/C (0,756 g, 0,710 mmol) y THF (125 ml). Se agitó la reacción bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, luego se filtró (papel GF) y se concentró hasta un sólido blanco. Se sometieron a titulación los sólidos con EtOAc y se recogieron por filtración para proporcionar el producto deseado.

Etapas E: Preparación de 3-cloro-2,4-difluorobenzoato de tert-butilo:

- 35 Se cargó un matraz de fondo redondo de una sola boca, de 125 ml, con di-tert-butoxi-N,N-dimetilmetanoamina (48,2 ml, 201 mmol), ácido 3-cloro-2,4-difluorobenzoico (9,67 g, 50,2 mmol) y DMF (50 ml). Se calentó la reacción hasta 80°C durante 48 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con NaHCO₃ saturado y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se

lavaron con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite dorado.

Etapa F: Preparación de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobenzoato de tert-butilo:

5 Se cargó un vial con 3-cloro-2,4-difluorobenzoato de tert-butilo (0,210 g, 0,845 mmol), [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-7-ol (0,114 g, 0,845 mmol), carbonato de cesio (0,413 g, 1,27 mmol) y DMF (1,7 ml). Se calentó la reacción hasta 80°C durante 12 horas, luego se vertió en agua helada. Se recogieron por filtración los sólidos resultantes y se purificaron mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 10% EtOAc/hexano al 50% en EtOAc/hexano para proporcionar el producto deseado.

Etapa G: Preparación de ácido 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobenzoico:

10 Se cargó un matraz de 25 ml con 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobenzoato de tert-butilo (0,060 g, 0,16 mmol) y diclorometano (1,6 ml). Se enfrió la reacción hasta 0°C y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,50 ml, 0,16 mmol). Se agitó la reacción durante 20 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas adicionales y luego se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un residuo aceitoso incoloro.

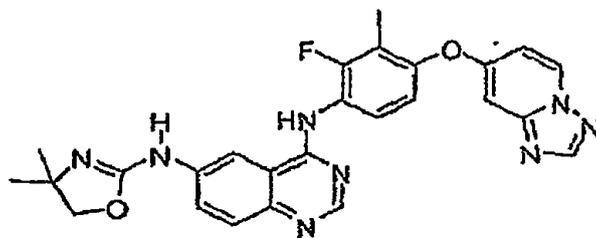
15 *Etapa H: Preparación de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobencenoamina:*

20 Se cargó un vial con ácido 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobenzoico (0,090 g, 0,2925 mmol), trietilamina (0,1223 ml, 0,8776 mmol) y DMF (1,5 ml). Se añadió difenilfosforil azida (0,1630 ml, 0,7313 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se añadió agua (0,2199 ml, 0,2925 mmol). Se selló el vial y se calentó hasta 100°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NaOH 1N/hielo. Se extrajo la reacción con EtOAc, se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 100% de EtOAc al 10% (con NH_4OH al 6%) de MeOH/EtOAc.

Etapa I: Preparación de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorofenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina:

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, utilizando 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobencenoamina en lugar de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)bencenoamina. MS APCI (+) m/z 519,3 (M+1, modelo de cloro) detectado.

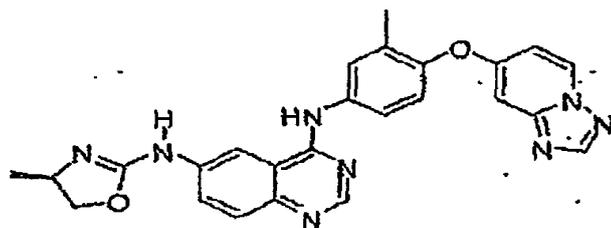
Ejemplo 32



30 N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-2-fluor-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, utilizando ácido 2,4-difluor-3-metilbenzoico en lugar de ácido 3-cloro-2,4-difluorobenzoico. MS APCI (+) m/z 499,3 (M+1) detectado.

Ejemplo 33

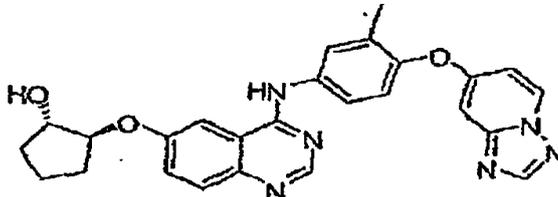


35

(R)-N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando (R)-2-aminopropan-1-ol en lugar de 2-amino-2-metilpropan-1-ol y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)bencenoamina. MS APCI (+) m/z 467,3 (M+1) detectado.

Ejemplo de Referencia 34



5

Trans-2-(4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-iloxi)ciclopentanol

Etapas A: Preparación de clorhidrato de 4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ol:

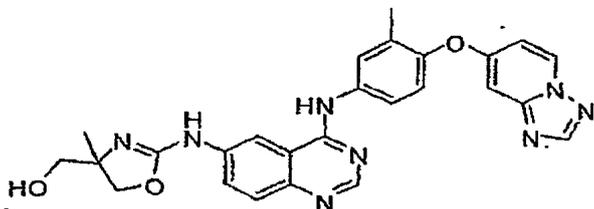
Se preparó de acuerdo con el Ejemplo 15 utilizando 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilaniolina.

10 *Etapas B: Preparación de trans-2-(4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-iloxi)ciclopentanol:*

Se cargó un matraz de 50 ml con clorhidrato de 4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ol (3,117 g, 7,406 mmol), 6-oxabicyclo[3,1,0]hexano (0,6924 ml, 7,777 mmol), monohidrato de hidróxido de cesio (2,736 g, 16,29 mmol), DMF (20 ml). Se calentó la reacción hasta 92°C durante 12 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 24 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 2,80 g del compuesto del título en forma de una mezcla racémica. MS APCI (+) m/z 469,3 (M+1) detectado.

15

Ejemplo 35



20 (2-(4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ilamino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol

Etapas A: Preparación de (E)-N'-(4-(3-(1-(tert-butildifenilsililoxi)-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tioureido)-2-cianofenil)-N,N-dimetilformamidamida:

25 Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, utilizando 2-amino-3-(tert-butildifenilsililoxi)-2-metilpropan-1-ol en lugar de 2-amino-2-metilpropan-1-ol.

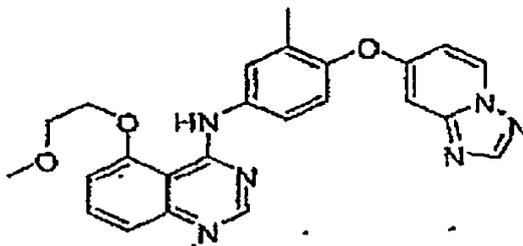
Etapas B: Preparación de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-(tert-butildifenilsililoxi)metil-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina:

30 Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, utilizando (E)-N'-(4-(3-(1-(tert-butildifenilsililoxi)-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il) tioureido)-2-cianofenil)-N,N-dimetilformamidamida en lugar de 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)-metilnamino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbencenoamina en lugar de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilaniolina.

Etapas C: Preparación de (2-(4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ilamino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol:

35 Se añadió TBAF (7,799 mmol, 7,79 ml 1M en THF) a una solución de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-((tert-butildifenil-sililoxi)metil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina (2,866 g, 3,900 mmol) en THF (60 ml). Se agitó la reacción durante 3 horas y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash, eluyendo con EtOAc/Hex/MeOH 9:1:1 con H₂O al 0,1% para proporcionar el compuesto del título. MS APCI (+) m/z 497,4 (M+1) detectado.

Ejemplo de Referencia 36



N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A: Preparación de 5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ol:

- 5 A una solución de 2-metoxietanol (0,528 ml, 6,70 mmol) en DMA (6 ml) se añadió lentamente 514 mg de una dispersión al 60% de NaH (0,308 g, 12,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (1,0 g, 6,09 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Se concentró la reacción y se suspendió el residuo en EtOH (75 ml) y luego se filtró a través de papel GF/F. Se concentró el filtrado para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo.

Etapa B: Preparación de 4-cloro-5-(2-metoxietoxi)quinazolina:

- 10 Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 15 utilizando 5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ol en lugar de acetato de 4-hidroxiquinazolin-6-ilo.

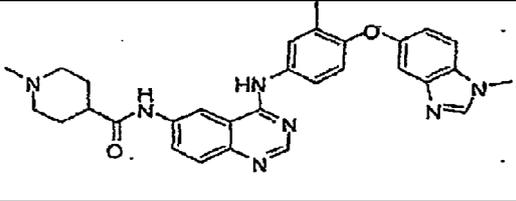
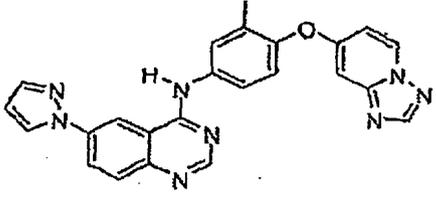
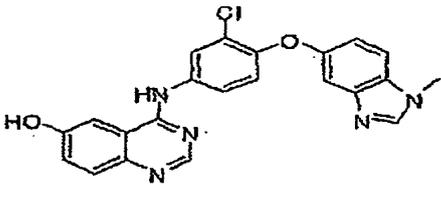
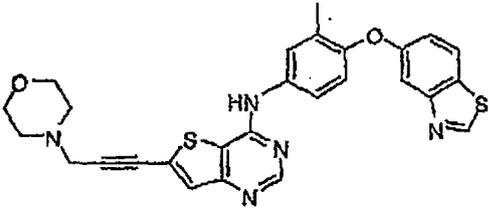
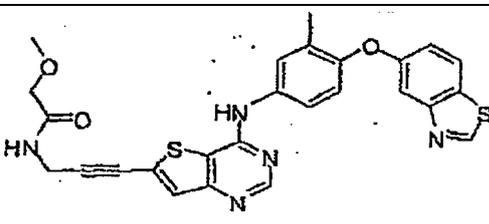
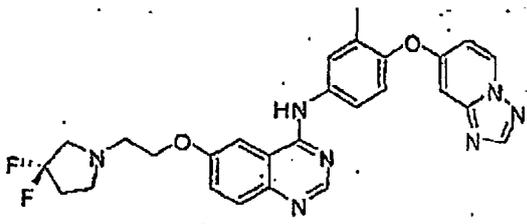
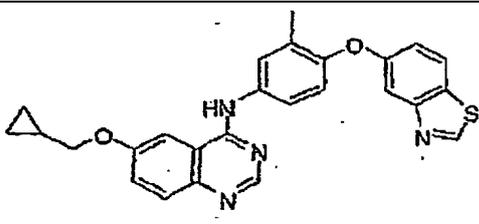
Etapa C: Preparación de N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:

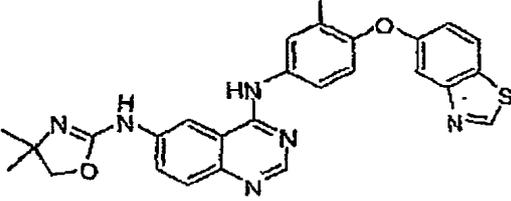
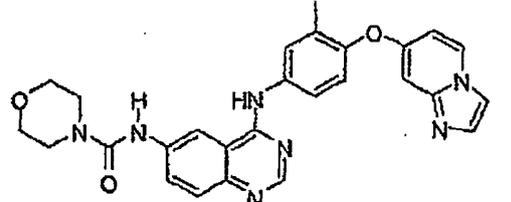
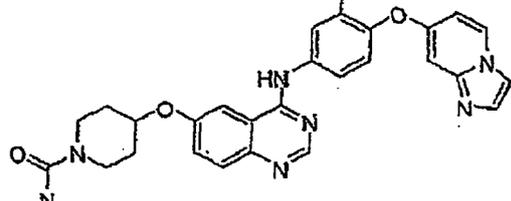
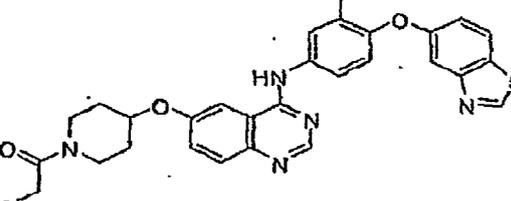
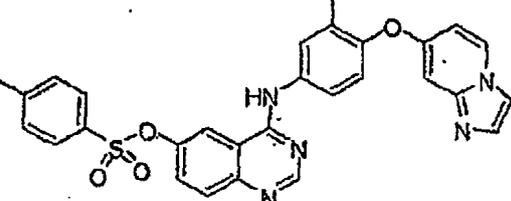
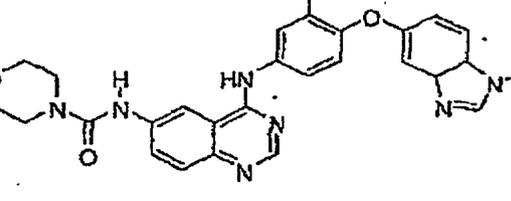
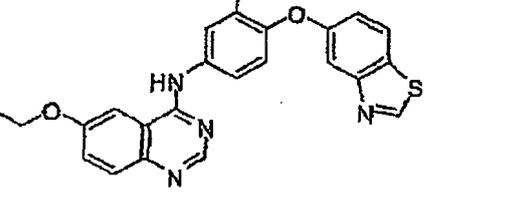
Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 24 utilizando 4-cloro-5-(2-metoxietoxi)quinazolina en lugar de 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)quinazolina. MS APCI (+) m/z 443,1 (M+1) detectado.

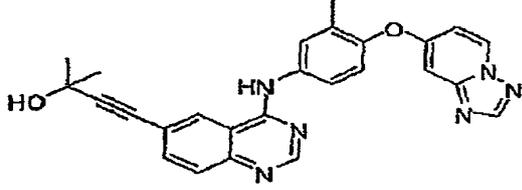
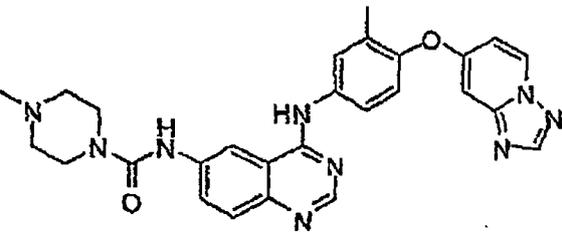
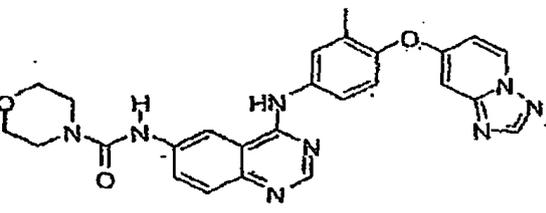
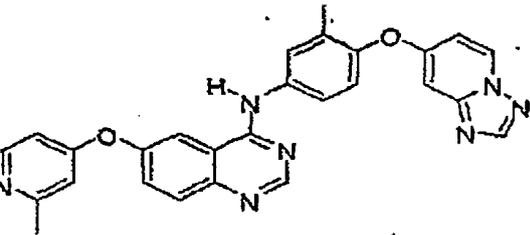
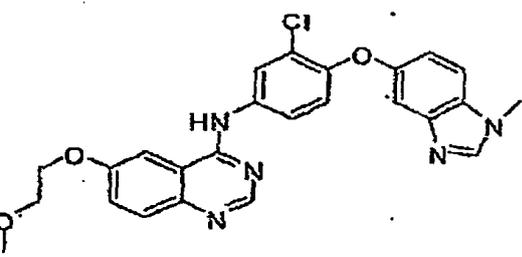
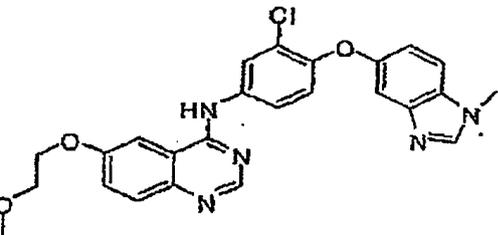
- 15 Se prepararon también los siguientes compuestos de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

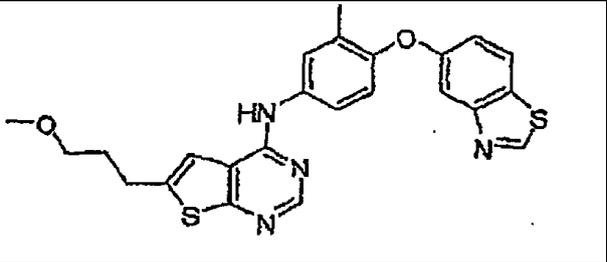
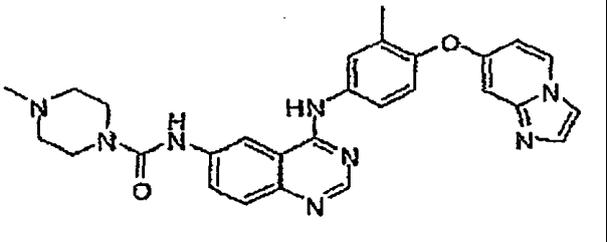
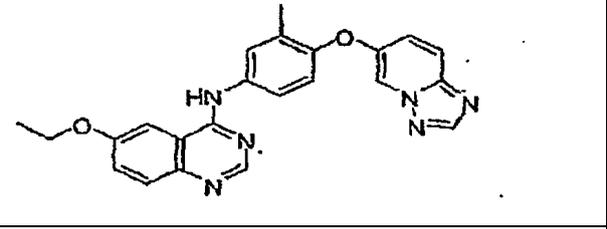
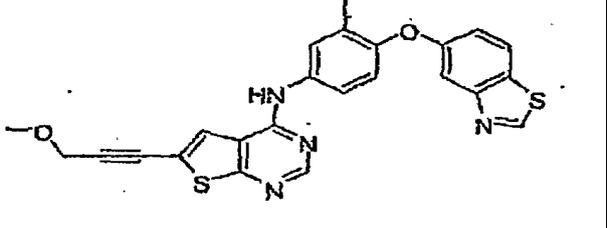
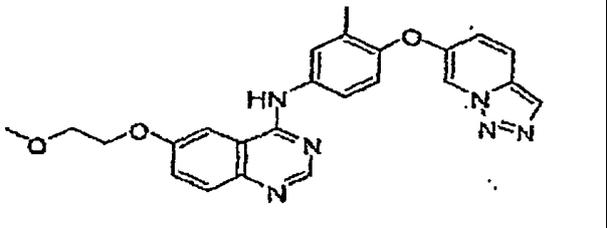
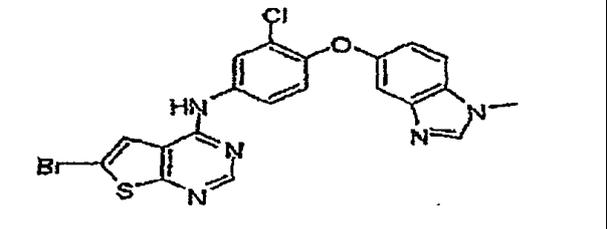
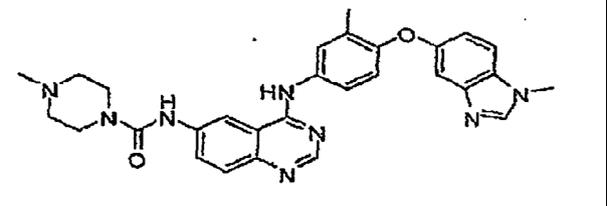
Ejemplos señalados con * = Ejemplos de Referencia.

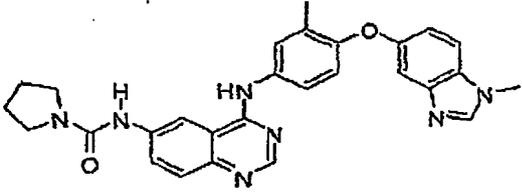
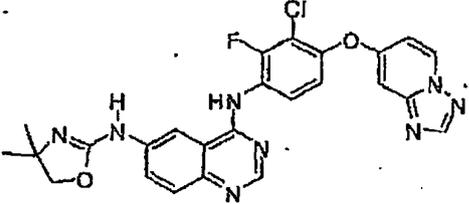
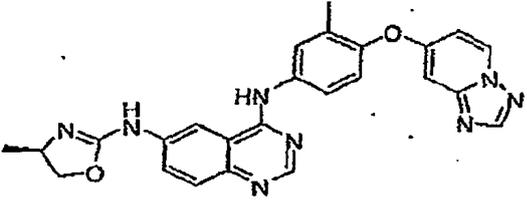
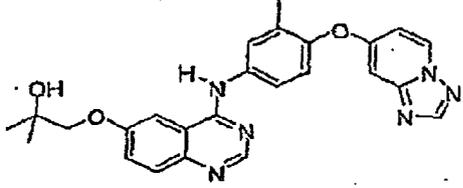
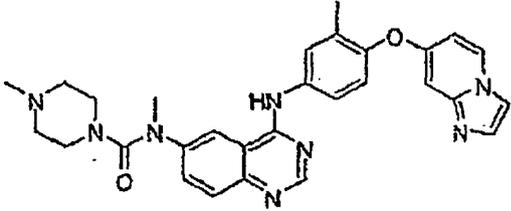
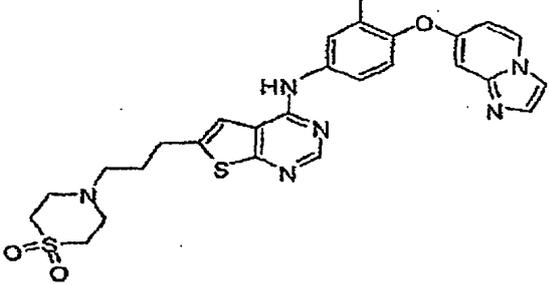
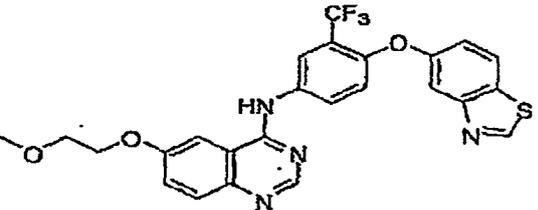
Ej. #	Estructura	MS m/z
37*		511,5 (M + 1) detectado
38*		443,3 (M + 1) detectado
39*		443,3 (M + 1) detectado
40*		442,1 (M + 1) detectado

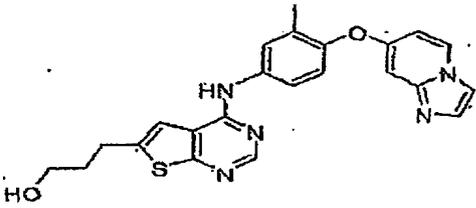
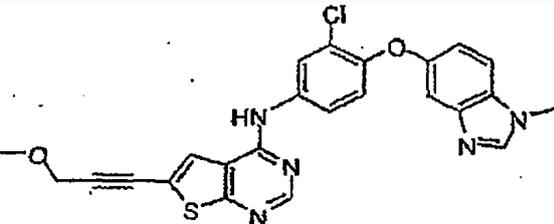
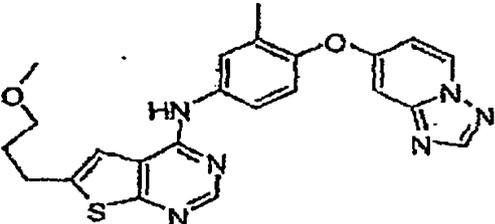
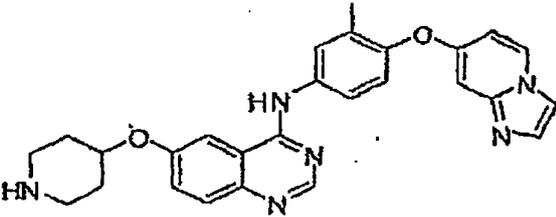
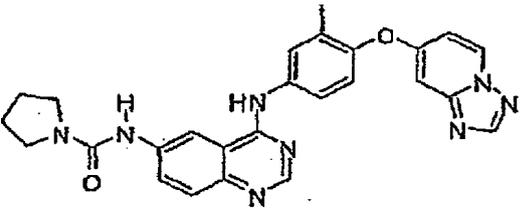
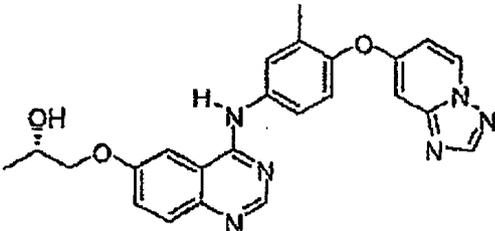
41*		522,3 (M + 1) detectado
42*		435,4 (M + 1) detectado
43*		418,4 (M + 1) detectado
44*		514,1 (M + 1) detectado
45*		516,1 (M + 1) detectado
46*		518,3 (M + 1) detectado
47*		455,2 (M + 1) detectado

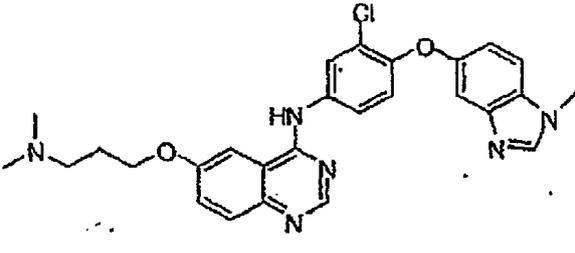
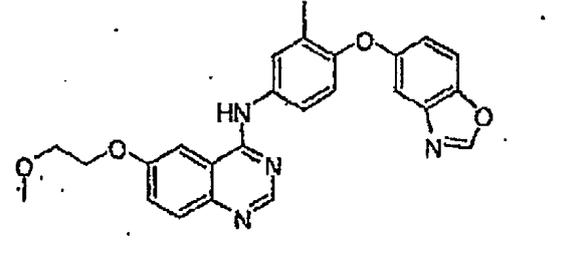
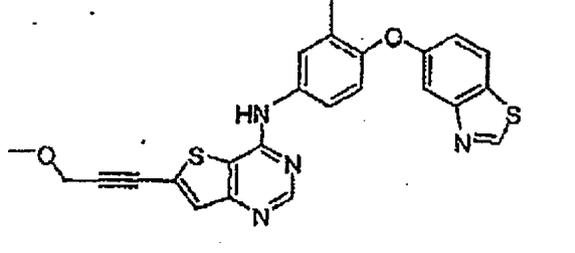
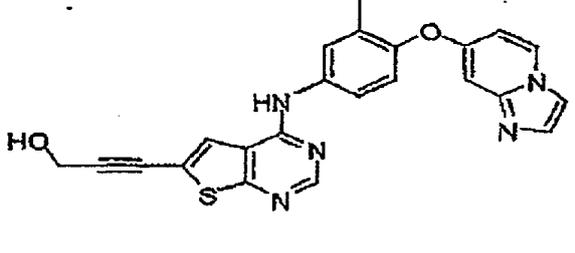
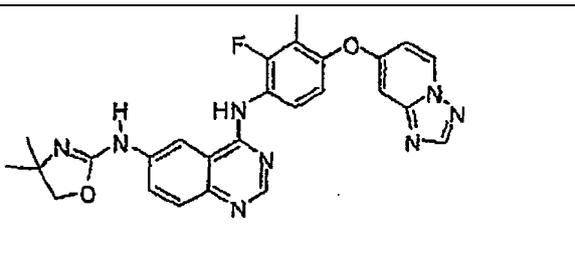
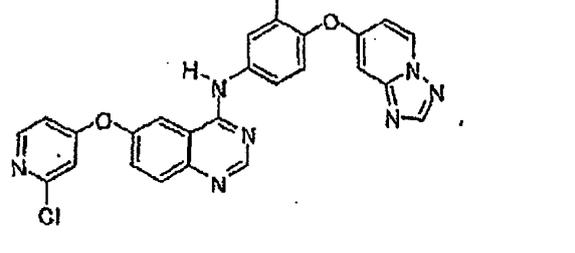
48		498,0 (M + 1) detectado
49*		496 (M + 1) detectado
50*		538,3 (M + 1) detectado
51*		556,2 (M + 1) detectado
52*		539,2 (M + 1) detectado
53*		510,0 (M + 1) detectado
54*		429,3 (M + 1) detectado

55*		451,0 (M + 1) detectado
56*		510,1 (M + 1) detectado
57*		497,0 (M + 1) detectado
58*		476,1 (M + 1) detectado
59*		476,3 (M + 1) detectado
60*		443,3 (M + 1) detectado

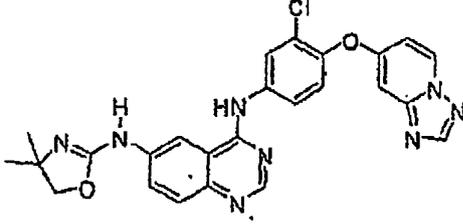
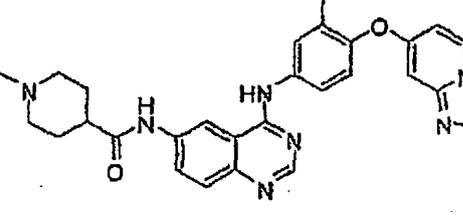
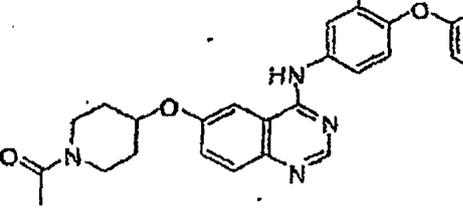
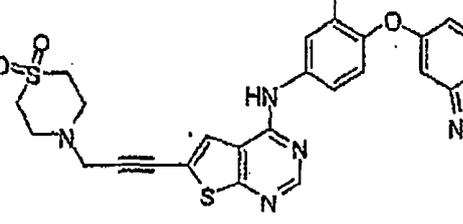
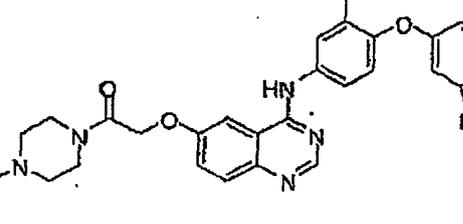
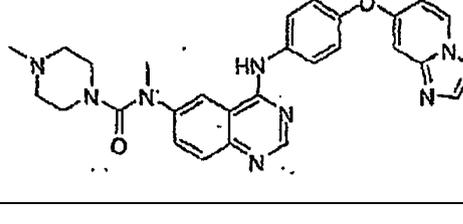
61*		463,3 (M + 1) detectado
62*		509,0 (M + 1) detectado
63*		413,3 (M + 1) detectado
64*		459,1 (M + 1) detectado
65*		443,0 (M + 1) detectado
66*		488,2 (M + 1) detectado
67*		523,0 (M + 1) detectado

68*		494,1 (M + 1) detectado
69		519,3 (M + 1) detectado
70		467,3 (M + 1) detectado
71*		437,3 (M + 1) detectado
72*		523,3 (M + 1) detectado
73*		463,2 (M + 1) detectado
74*		513,2 (M + 1) detectado

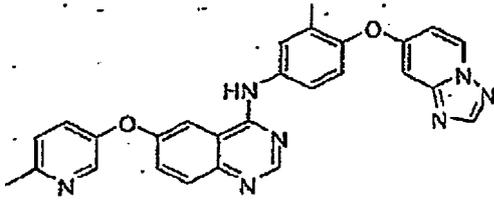
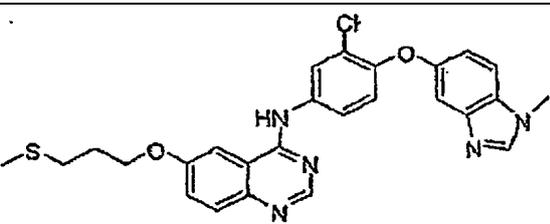
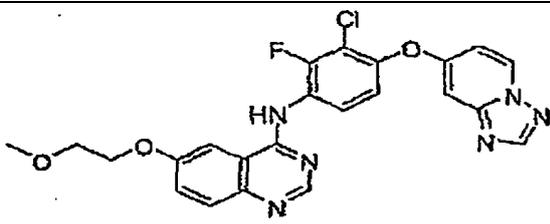
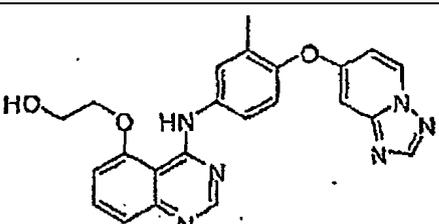
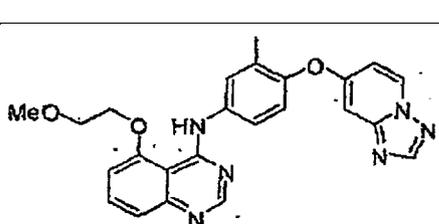
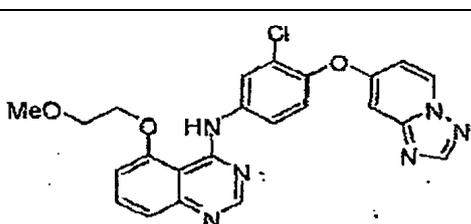
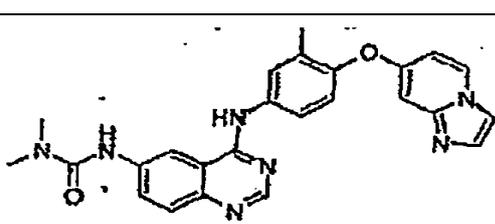
75*		432,4 (M + 1) detectado
76*		476,0 (M + 1) detectado
77*		447,3 (M + 1) detectado
78*		467,3 (M + 1) detectado
79*		481,1 (M + 1) detectado
80*		443,3 (M + 1) detectado

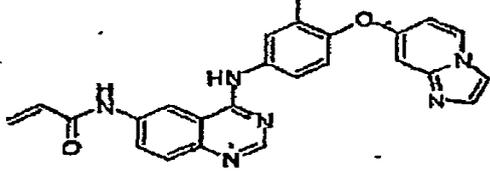
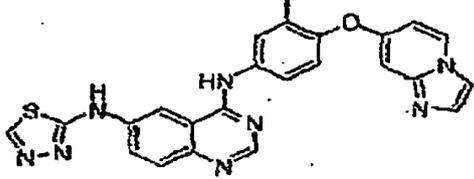
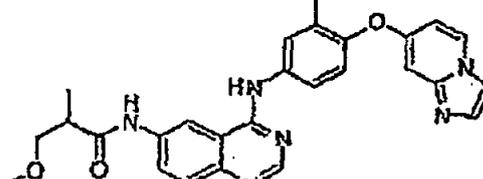
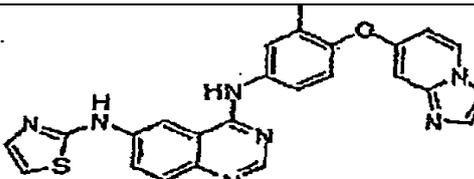
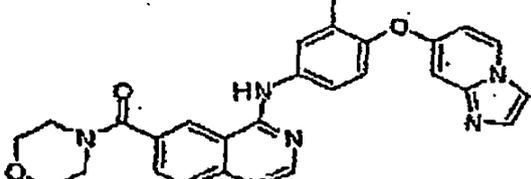
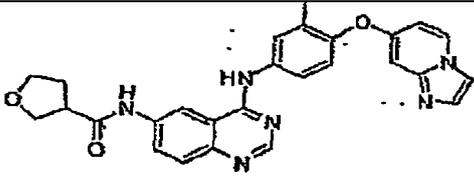
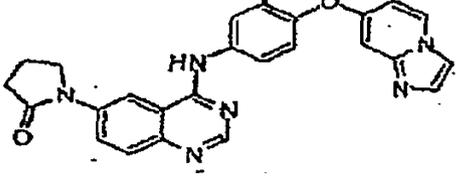
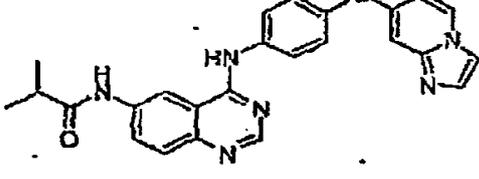
81*		503,2 (M + 1) detectado
82*		443,3 (M + 1) detectado
83*		459,2 (M + 1) detectado
84*		428,1 (M + 1) detectado
85		499,3 (M + 1) detectado
86*		496,3 (M + 1) detectado

87*	<p>Chemical structure of compound 87*: A quinazolinone core with a benzyl (Bn) group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-methyl-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	535,3 (M + 1) detectado
88*	<p>Chemical structure of compound 88*: A quinazolinone core with a 2-hydroxyethyl group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-methyl-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	498,3 (M + 1) detectado
89*	<p>Chemical structure of compound 89*: A quinazolinone core with a 2-hydroxyethyl group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-methyl-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	474,3 (M + 1) detectado
90*	<p>Chemical structure of compound 90*: A quinazolinone core with a cyclopropylmethyl group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-chloro-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	475,2 (M + 1) detectado
91*	<p>Chemical structure of compound 91*: A quinazolinone core with a 2-fluoroethyl group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-methyl-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	500,2 (M + 1) detectado
92*	<p>Chemical structure of compound 92*: A quinazolinone core with a propylsulfanyl group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-methyl-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	472,4 (M + 1) detectado
93*	<p>Chemical structure of compound 93*: A quinazolinone core with a 2-hydroxyethyl group on the oxygen of the 4-position, an amino group at the 2-position, and a 4-methyl-2-thiazolyl group at the 6-position.</p>	498,2 (M + 1) detectado

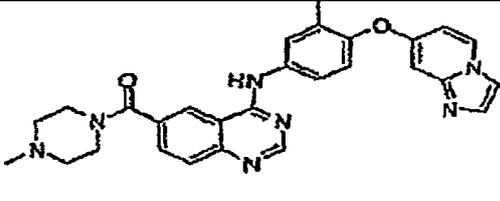
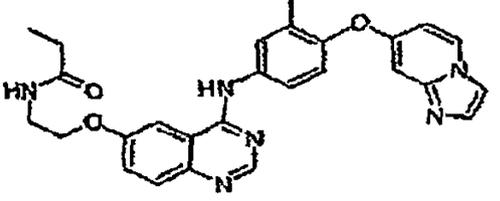
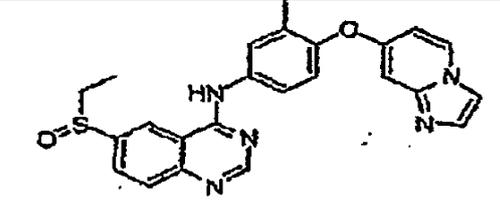
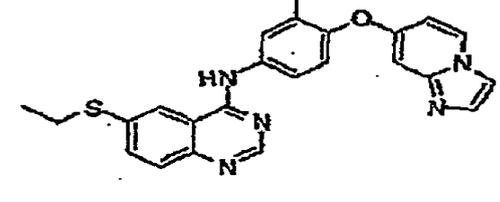
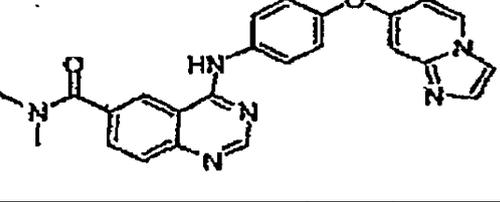
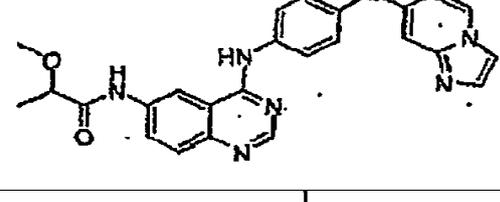
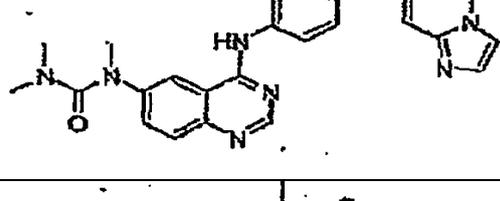
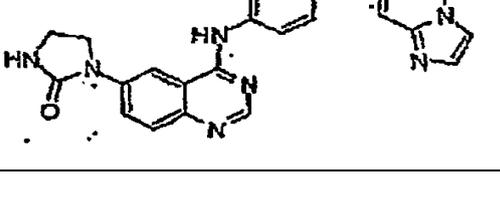
94		501,3 (M + 1) detectado
95*		508,3 (M + 1) detectado
96*		526,2 (M + 1) detectado
97*		545,1 (M + 1) detectado
98*		524,4 (M + 1) detectado
99*		524,2 (M + 1) detectado

100*		572,2 (M + 1) detectado
101*		529,3 (M + 1) detectado
102*		545,3 (M + 1) detectado
103*		455,2 (M + 1) detectado
104*		480,1 (M + 1) detectado
105*		481,3 (M + 1) detectado
106*		443,0 (M + 1) detectado

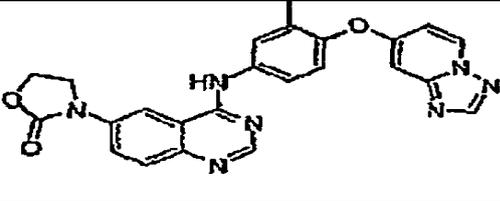
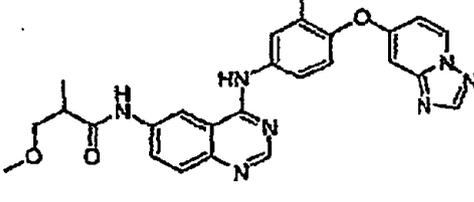
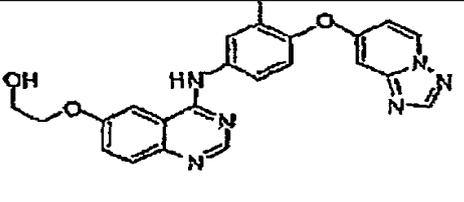
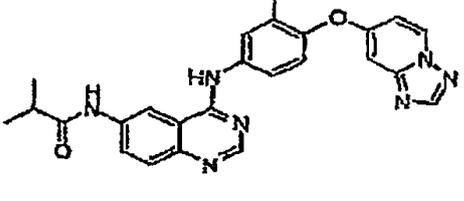
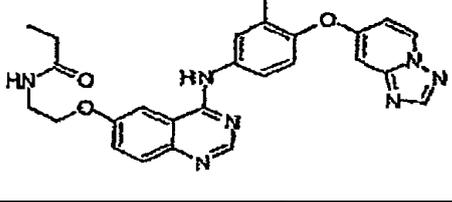
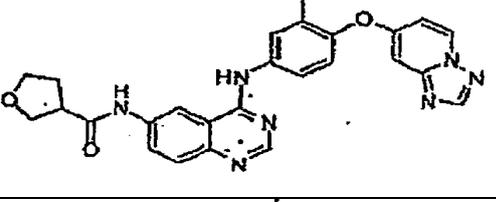
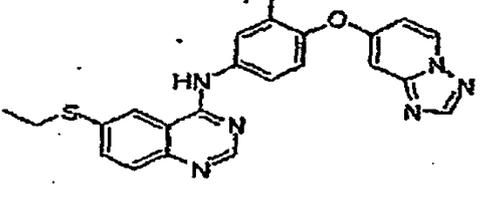
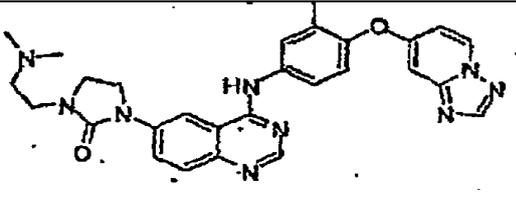
107*		476,4 (M + 1) detectado
108*		506,3 (M + 1) detectado
109*		481,3 (M + 1) detectado
110*		429,3 (M + 1) detectado
111*		443,1 (M + 1) detectado
112*		463,1 (M + 1) detectado
113*		454,1 (M + 1) detectado

114*		437,4 (M + 1) detectado
115*		467,2 (M + 1) detectado
116*		483,3 (M + 1) detectado
117*		466,4 (M + 1) detectado
118*		481,3 (M + 1) detectado
119*		481,4 (M + 1) detectado
120*		451,4 (M + 1) detectado
121*		453,3 (M + 1) detectado

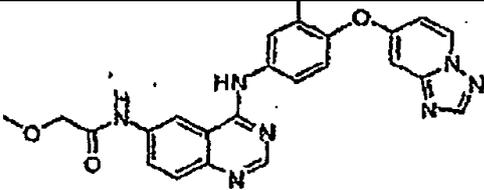
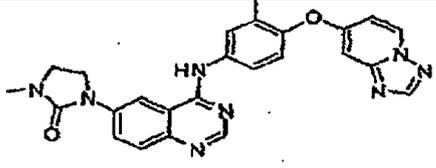
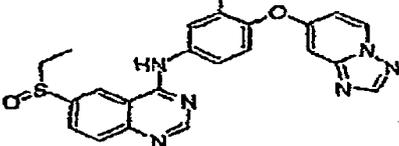
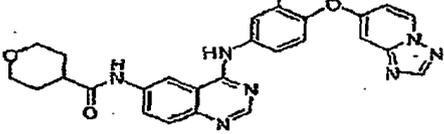
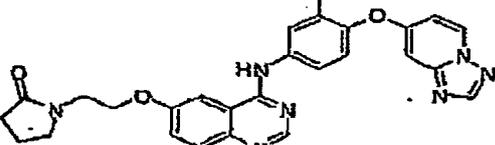
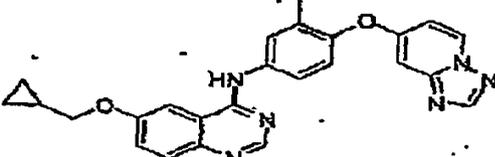
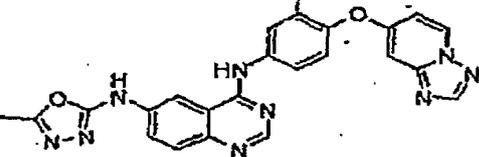
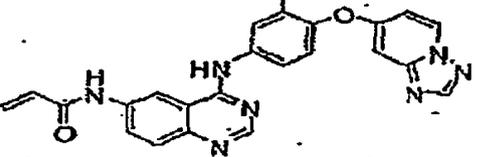
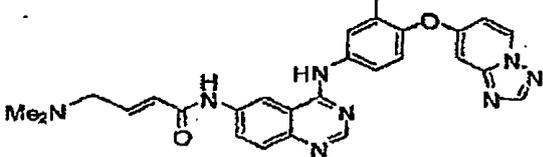
122*		453,4 (M + 1) detectado
123*		465,2 (M + 1) detectado
124*		495,3 (M + 1) detectado
125*		469,2 (M + 1) detectado
126*		466,3 (M + 1) detectado
127*		523,3 (M + 1) detectado
128*		439,4 (M + 1) detectado
129*		455,4 (M + 1) detectado

130*		494,3 (M + 1) detectado
131*		483,2 (M + 1) detectado
132*		444,1 (M + 1) detectado
133*		428,4 (M + 1) detectado
134*		439,3 (M + 1) detectado
135*		469,2 (M + 1) detectado
136*		468,3 (M + 1) detectado
137*		452,4 (M + 1) detectado

138*		398,3 (M + 1) detectado
139*		469,3 (M + 1) detectado
140*		460,3 (M + 1) detectado
141*		469,3 (M + 1) detectado
142*		495,2 (M + 1) detectado
143*		497,3 (M + 1) detectado
144*		469,2 (M + 1) detectado
145*		467,4 (M + 1) detectado

146*		454,4 (M + 1) detectado
147*		484,3 (M + 1) detectado
148*		429,3 (M + 1) detectado
149*		454,4 (M + 1) detectado
150*		484,1 (M + 1) detectado
151*		482,3 (M + 1) detectado
152*		429,3 (M + 1) detectado
153*		524,2 (M + 1) detectado

154*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a piperidine ring attached via its nitrogen atom. At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	452,4 (M + 1) detectado
155	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 2-oxo-1-azetidine ring attached via its nitrogen atom. At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	479,2 (M + 1) detectado
156*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is an ethylamide group (-NHCH2CH3). At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	440,2 (M + 1) detectado
157*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is an isopropylamide group (-NHCH(CH3)2). At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	470,3 (M + 1) detectado
158*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 2-oxoethyl ester group (-COOCH2CH2-). At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	471,2 (M + 1) detectado
159*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a dimethylamide group (-N(CH3)2). At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	455,1 (M + 1) detectado
160*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a piperidine ring attached via its nitrogen atom. At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	453,4 (M + 1) detectado
161*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is an ethoxy group (-OCH2CH3). At the 5-position, there is a 4-(4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenoxy)phenylamino group.	413,2 (M + 1) detectado

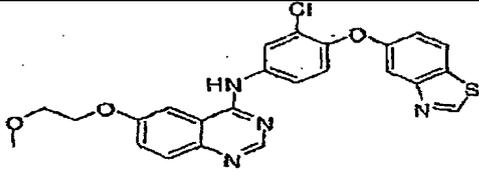
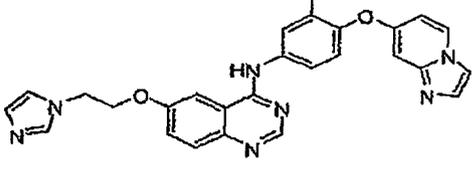
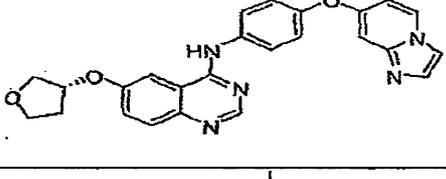
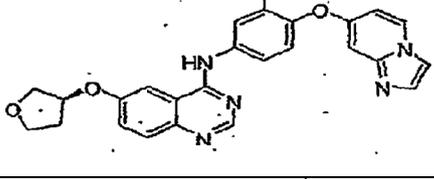
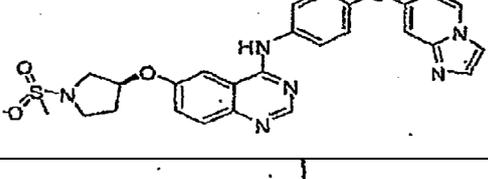
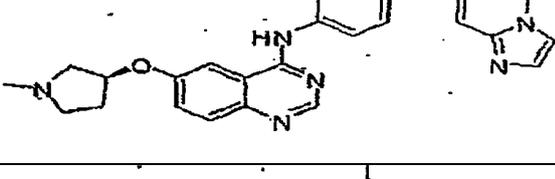
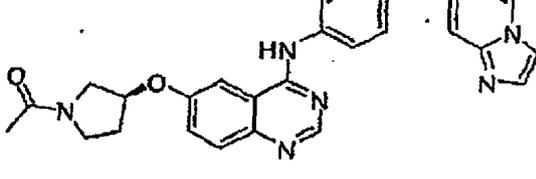
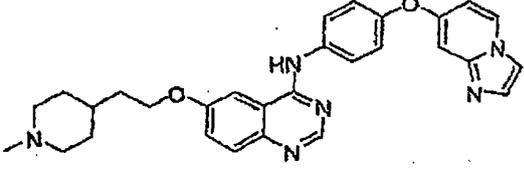
162*		456,2 (M + 1) detectado
163*		467,3 (M + 1) detectado
164*		445,1 (M + 1) detectado
165*		496,4 (M + 1) detectado
166*		496,2 (M + 1) detectado
167*		439,2 (M + 1) detectado
168*		466,3 (M + 1) detectado
169*		438,4 (M + 1) detectado
170*		495,2 (M + 1) detectado

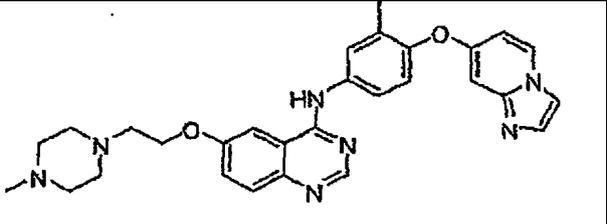
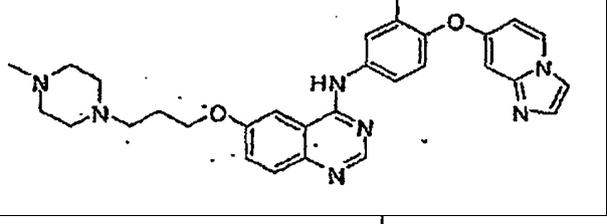
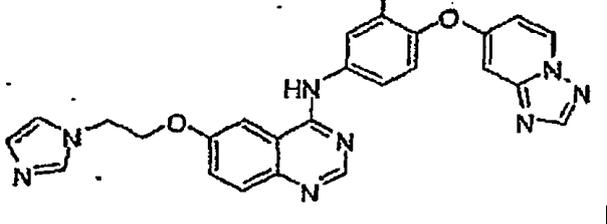
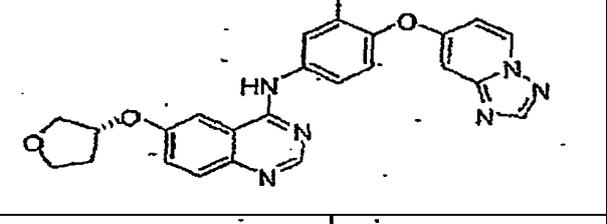
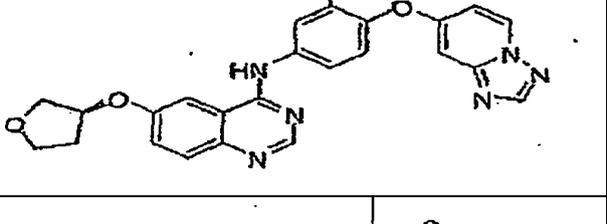
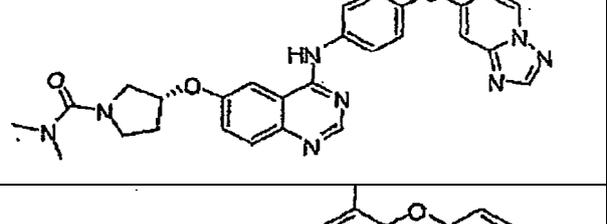
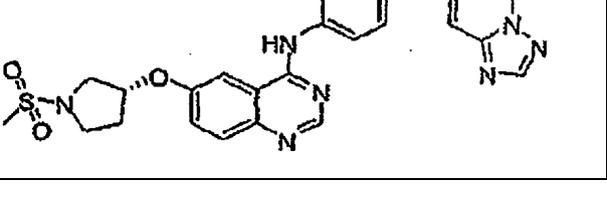
171*		461,3 (M + 1) detectado
172*		497,1 (M + 1) detectado
173*		497,3 (M + 1) detectado
174*		469,3 (M + 1) detectado
175*		482,2 (M + 1) detectado
176*		480,4 (M + 1) detectado
177*		471,3 (M + 1) detectado
178*		509,2 (M + 1) detectado
179*		495,3 (M + 1) detectado

180*		467,3 (M + 1) detectado
181*		474,3 (M + 1) detectado
182*		537,3 (M + 1) detectado
183*		480,2 (M + 1) detectado
184*		468,1 (M + 1) detectado
185*		451,3 (M + 1) detectado
186*		466,3 (M + 1) detectado
187*		483,3 (M + 1) detectado
188*		465,4 (M + 1) detectado
189*		458,1 (M + 1) detectado

190*	The structure shows a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a methyl group. The 2-position of the benzimidazole is linked via an amide bond to a benzene ring. This benzene ring has a methyl group at the 4-position and is further linked via an ether bond to another benzimidazole ring system, which also has a methyl group on its nitrogen.	442,3 (M + 1) detectado
191*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a 2-methoxyethyl group.	483,3 (M + 1) detectado
192*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with an isopropyl group.	453,3 (M + 1) detectado
193*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a morpholine ring.	509,5 (M + 1) detectado
194*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a 2-methoxyethyl group, and the benzimidazole ring has a methyl group at the 5-position.	443,3 (M + 1) detectado
195*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a tetrahydrofuran ring, and the second benzimidazole ring has a sulfur atom at the 2-position.	498,3 (M + 1) detectado
196*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a 2-methoxyethyl group, and the second benzimidazole ring has a sulfur atom at the 2-position.	472,2 (M + 1) detectado
197*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a 2-methoxyethyl group, and the second benzimidazole ring has a sulfur atom at the 2-position.	442,2 (M + 1) detectado
198*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with an isopropyl group, and the second benzimidazole ring has a sulfur atom at the 2-position.	456,2 (M + 1) detectado
199*	The structure is similar to 190*, but the amide group is substituted with a 2-methoxyethyl group, and the second benzimidazole ring has a sulfur atom at the 2-position.	486,2 (M + 1) detectado

200*		500,2 (M + 1) detectado
201*		412,3 (M + 1) detectado
202	racémico 	469,3 (M + 1) detectado
203*	racémico 	471,3 (M + 1) detectado
204*		442,3 (M + 1) detectado
205*		470,3 (M + 1) detectado
206*		459,3 (M + 1) detectado
207*		459,2 (M + 1) detectado

208*		479,3 (M + 1) detectado
209*		478,2 (M + 1) detectado
210*		454,1 (M + 1) detectado
211*		454,2 (M + 1) detectado
212*		531,2 (M + 1) detectado
213*		467,3 (M + 1) detectado
214*		495,2 (M + 1) detectado
215*		509,3 (M + 1) detectado

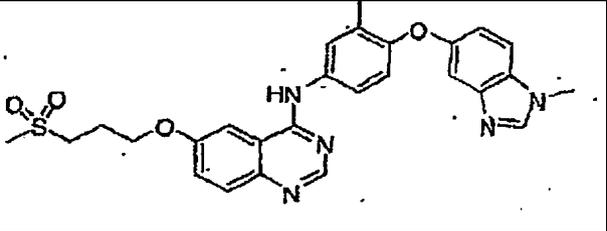
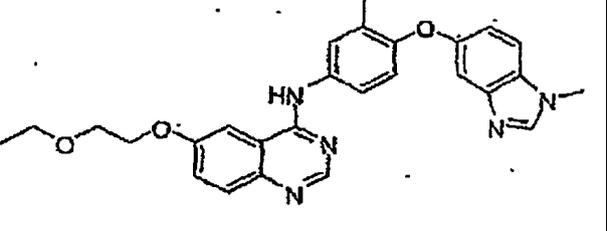
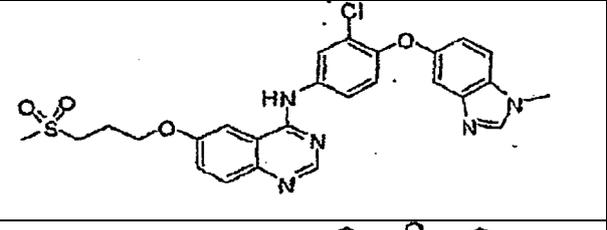
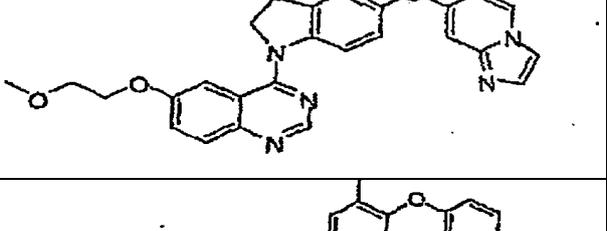
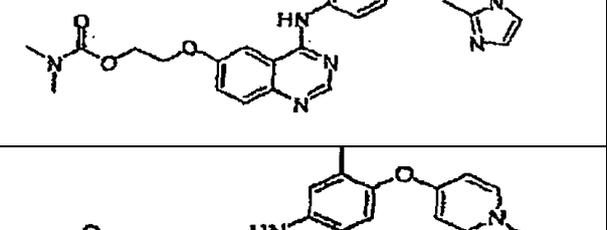
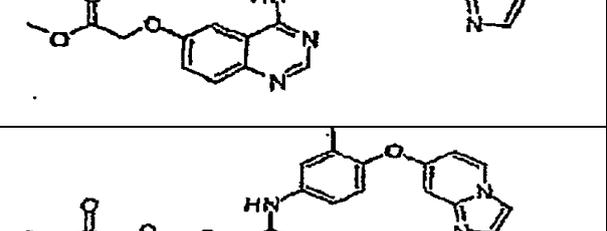
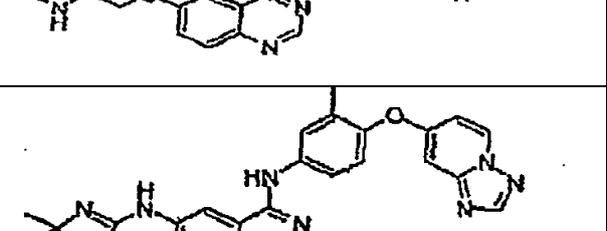
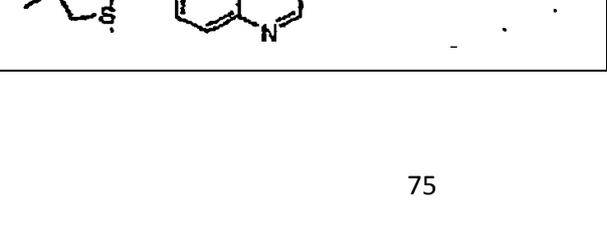
216*		510,1 (M + 1) detectado
217*		524,2 (M + 1) detectado
218*		479,2 (M + 1) detectado
219*		455,2 (M + 1) detectado
220*		455,2 (M + 1) detectado
221*		525,2 (M + 1) detectado
222*		532,2 (M + 1) detectado

223*		496,3 (M + 1) detectado
224*		510,1 (M + 1) detectado
225*		511,2 (M + 1) detectado
226*		525,3 (M + 1) detectado
227*		492,2 (M + 1) detectado
228*		412,2 (M + 1) detectado
229*		480,2 (M + 1) detectado
230*		482,2 (M + 1) detectado

231*		496,3 (M + 1) detectado
232*		482,3 (M + 1) detectado
233*		468,2 (M + 1) detectado
234*		468,2 (M + 1) detectado
235*		481,1 (M + 1) detectado
236*		545,1 (M + 1) detectado
237*		538,2 (M + 1) detectado
238*		469,2 (M + 1) detectado

239*		483,2 (M + 1) detectado
240*		511,1 (M + 1) detectado
241*		523,2 (M + 1) detectado
242*		524,1 (M + 1) detectado
243*		538,2 (M + 1) detectado
244*		486,1 (M + 1) detectado
245*		504,3 (M + 1) detectado

246*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(2-(2-ethoxyethoxy)phenyl)amino group. At the 5-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)oxy group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	456,4 (M + 1) detectado
247*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)amino group. At the 5-position, there is a 4-hydroxybutyl group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	426,4 (M + 1) detectado
248*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)amino group. At the 5-position, there is a 4-hydroxyphenyl group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	384,4 (M + 1) detectado
249*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)amino group. At the 5-position, there is a 4-(2-(2-(methylsulfonyl)ethyl)amino)oxazol-5-yl group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	570,0 (M + 1) detectado
250*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)amino group. At the 5-position, there is a 4-(2-(2-(benzyloxy)ethyl)ethyl)oxy group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	549,2 (M + 1) detectado
251*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)amino group. At the 5-position, there is a 4-(2-(2-hydroxyethyl)ethyl)oxy group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	459,4 (M + 1) detectado
252*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 4-(1H-imidazol-2-yl)amino group. At the 5-position, there is a 4-(2-(2-hydroxyethyl)ethyl)oxy group. The benzimidazole ring has a hydrogen atom at the 1-position.	459,4 (M + 1) detectado

253*		518,3 (M + 1) detectado
254*		470,3 (M + 1) detectado
255*		538,3; 540,2 (M+, modelo Cl) detectado
256*		454,3 (M + 1) detectado
257*		499,2 (M + 1) detectado
258*		456,3 (M + 1) detectado
259*		455,2 (M + 1) detectado
260*		497,3 (M + 1) detectado

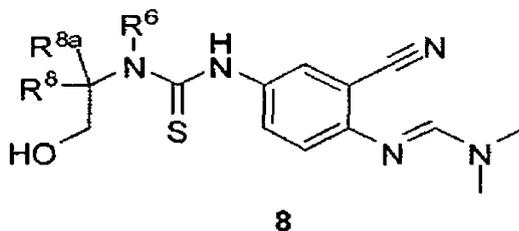
261*		498,1 (M + 1) detectado
262*		514,1 (M + 1) detectado
263*		524,0 (M + 1) detectado
264*		469,2 (M + 1) detectado
265*		469,2 (M + 1) detectado
266*		480,2 (M + 1) detectado
267*		499,1 (M + 1) detectado
268*		470,2 (M + 1) detectado
269*		453,3 (M + 1) detectado

270*		441,2 (M + 1) detectado
271*		462,2 (M + 1) detectado
272*		446,2 (M+ 1) detectado
273*		476,2; 478,1 (M+, modelo Cl) detectado
274*		456,3 (M + 1) detectado
275*		522,1; 520,2 (M+, modelo Br) detectado
276*		460,4 (M + 1) detectado
277*		507,3 (M + 1) detectado

278*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a 2-methylimidazole ring connected via a methylene group to an oxygen atom, which is further connected to the benzimidazole ring. At the 5-position, there is a 4-methyl-2-methylimidazole ring connected via an oxygen atom to a benzimidazole ring system.	493,3 (M + 1) detectado
279*	The structure is similar to 278*, but the 2-methylimidazole ring is substituted with a methylamino group (-NHCH3) at the 2-position.	512,1 (M + 1) detectado
280*	The structure is similar to 278*, but the 2-methylimidazole ring is substituted with a methylamino group (-NHCH3) at the 2-position, and the benzimidazole ring at the 5-position is substituted with a methyl group at the 2-position.	510,1 (M + 1) detectado
281*	The structure is similar to 278*, but the 2-methylimidazole ring is substituted with a methoxy group (-OCH3) at the 2-position, and the benzimidazole ring at the 5-position is substituted with a methyl group at the 2-position.	472,2 (M+ 1) detectado

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula 8:



donde cada R^6 , R^8 y R^{8a} son, independientemente, hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, heterocicililo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{15} , $S(=O)R^{15}$, SO_2R^{15} , trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

o R^8 y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

o R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros conteniendo opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 , donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{15} , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

R^{15} y R^{16} son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^aR^b$, y $C(=O)CH_2OR^a$,

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 , donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a , NR^aR^b , SR^a , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, y

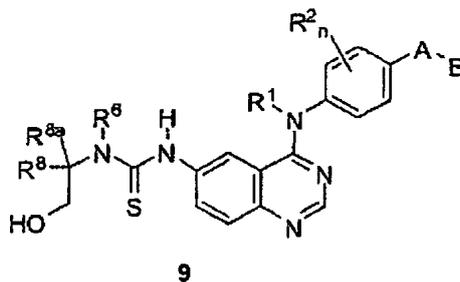
R^a , R^b y R^c son, independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo(C_1 - C_3),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)metileno)metileno)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea y (R,E)-1-(3-ciano-4-((dimetilamino)metileno)metileno)fenil)-3-(1-hidroxipropan-2-il)tiourea.

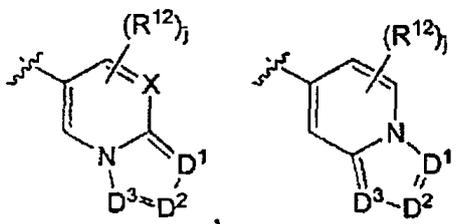
3. Compuesto de Fórmula 9:



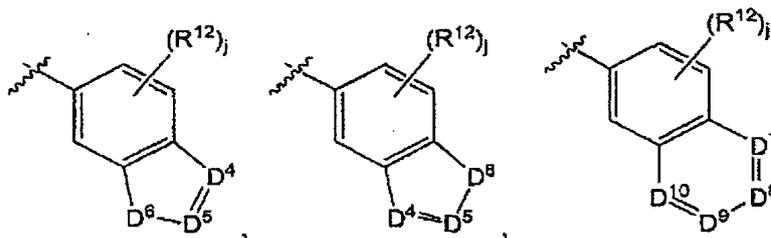
donde

A es O, C(=O), S, SO o SO₂;

E es:



5



X es N o CH;

D¹, D² y D³ son independientemente N o CR¹⁹;

10 D⁴ y D⁵ son independientemente N o CR¹⁹ y D⁶ es O, S o NR²⁰, donde al menos uno de entre D⁴ y D⁵ no es CR¹⁹;

D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ son independientemente N o CR¹⁹, donde al menos uno de entre D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ es N;

R¹ es H o alquilo;

15 cada R² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

25

5 cada R⁶, R⁸ y R^{8a} es independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

10 o R⁸ y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

15 o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

20 cada R¹² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵-NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵,

35 R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo, o

40 R¹³ y R¹⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichas partes alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, y NR^aC(=O)NR^bR^c;

45 R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^aR^b, y C(=O)CH₂OR^a;

55 o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a, NR^aR^b, SR^a, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

o R^{13} y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

R^{18} es CF_3 , alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

o R^{15} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

cada R^{19} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{18}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}R^{14}$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-S(O)_p$ (alquilo), $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{13}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{13}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{13}C(O)OR^{18}$, $-NR^{13}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$, $-OR^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, $NR^{15}R^{13}$ y OR^{15} ;

cada R^{20} es independientemente alquilo(C_1 - C_4), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

R^a , R^b y R^c son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo(C_1 - C_3),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo,

j es 0, 1, 2 ó 3;

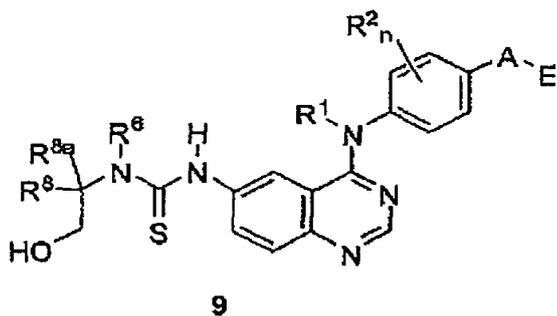
n es 0, 1, 2, 3, ó 4,

q es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

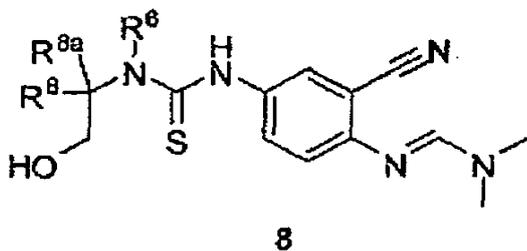
p es 0, 1 ó 2.

4. Compuesto según la reivindicación 3 seleccionado de entre 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)-fenilamino)quinazolin-6-il)tiourea y 3-(4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metiltiourea.

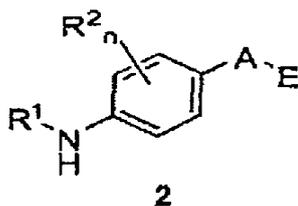
5. Procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula 9:



que comprende la condensación de un compuesto de Fórmula 8:



con un compuesto de Fórmula 2:

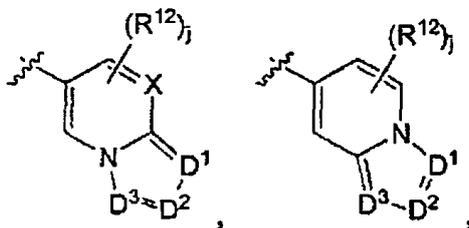


5

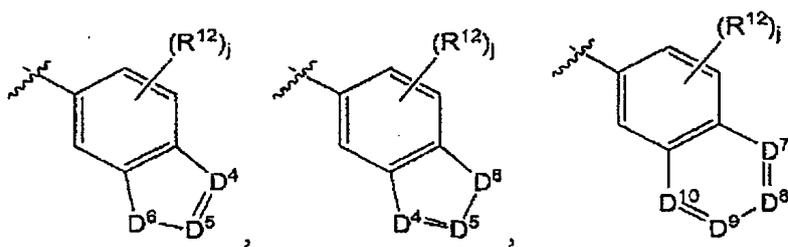
en presencia de un ácido, en un disolvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de Fórmula 9 donde

A es O, C(=O), S, SO o SO₂;

E es:



10



X es N o CH;

D¹, D² y D³ son independientemente N o CR¹⁹;

D⁴ y D⁵ son independientemente N o CR¹⁹ y D⁶ es O, S o NR²⁰, donde al menos uno de entre D⁴ y D⁵ no es CR¹⁹;

D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ son independientemente N o CR¹⁹, donde al menos uno de entre D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ es N;

5 R¹ es H o alquilo;

10 cada R² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

15 cada R⁶, R⁸ y R^{8a} es independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

25 o R⁸ y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

35 o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

40 cada R¹² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo, o

- 5 R^{13} y R^{14} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichas partes alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;
- 10 R^{15} y R^{16} son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$; $OC(=O)NR^aR^b$, y $C(=O)CH_2OR^a$;
- 15 o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO_2 y NR^6 , donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a , NR^aR^b , SR^a , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,
- 20 o R^{13} y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;
- 25 R^{18} es CF_3 , alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$;
- 30 o R^{15} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S- R^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;
- 35 cada R^{19} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{18}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}R^{14}$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-S(O)_p$ (alquilo), $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{13}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{13}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{13}C(O)OR^{18}$, $-NR^{13}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$, $-OR^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, $NR^{15}R^{13}$ y OR^{15} ;
- 60

cada R^{20} es independientemente alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

R^a , R^b y R^c son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

5 o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo (C_1-C_3),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo,

j es 0, 1, 2 ó 3;

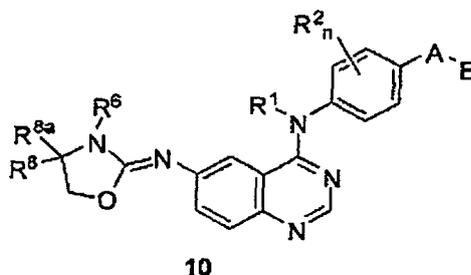
n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 4,

10 q es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

p es 0, 1 ó 2.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el ácido es HOAc y el disolvente es acetato de isopropilo.

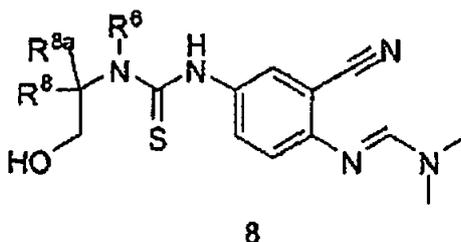
7. Procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula 10:



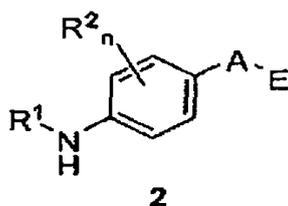
15

que comprende:

(a) la condensación de un compuesto de Fórmula 8:

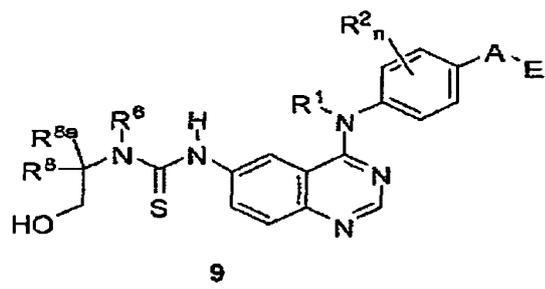


con un compuesto de Fórmula 2:



20

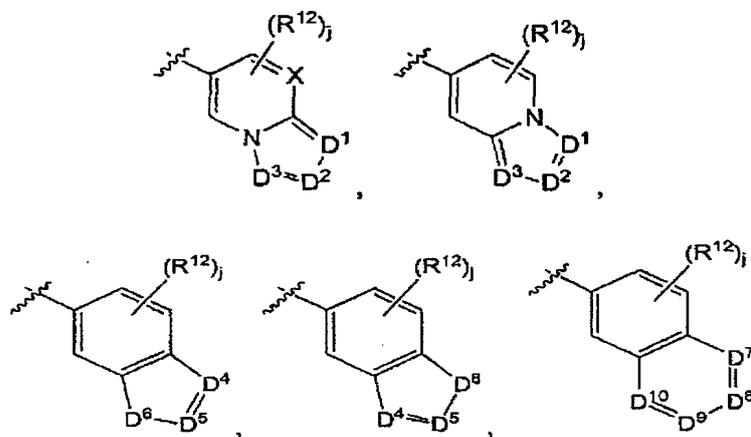
en presencia de un ácido, en un disolvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de Fórmula 9:



y

(b) la ciclación de la tiourea de Fórmula 9 para proporcionar un compuesto de Fórmula 10; en la que A es O, C(=O), S, SO o SO₂;

5 E es:



X es N o CH;

D¹, D² y D³ son independientemente N o CR¹⁹;

10 D⁴ y D⁵ son independientemente N o CR¹⁹ y D⁶ es O, S, o NR²⁰, donde al menos uno de entre D⁴ y D⁵ no es CR¹⁹;

D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ son independientemente N o CR¹⁹, donde al menos uno de entre D⁷, D⁸, D⁹ y D¹⁰ es N;

R¹ es H o alquilo;

15 cada R² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵;

20

25

30

5 cada R⁶, R⁸ y R^{8a} es independientemente hidrógeno, trifluorometilo, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

10 o R⁸ y R^{8a} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

15 o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

20 cada R¹² es independientemente halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵-NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, -S(O)_p(alquilo), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-arilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroarilo, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo o -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ y OR¹⁵,

35 R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo, o

40 R¹³ y R¹⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichas partes alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, y NR^aC(=O)NR^bR^c;

45 R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^aR^b, y C(=O)CH₂OR^a;

55 o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, SO, SO₂ y NR⁶, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^a, NR^aR^b, SR^a, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo,

o R^{13} y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

R^{18} es CF_3 , alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, donde dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

o R^{15} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $NR^aCO_2R^b$, NR^aCOR^b , $SO_2NR^aR^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , $S-S-R^a$, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, y $NR^aC(=O)NR^bR^c$;

cada R^{19} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{18}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$, $-NR^{15}R^{14}$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, $-S(O)_p$ (alquilo), $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicilalquilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -arilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -heteroarilo, $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo o $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -heterociclilo, donde dichas partes alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o varios grupos seleccionados independientemente de entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{13}SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{15}R^{13}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{13}C(O)OR^{18}$, $-NR^{13}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$, $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$, $-OR^{15}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado y heterocicilalquilo, y donde dichos anillos arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo pueden estar sustituidos además con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, $NR^{15}R^{13}$ y OR^{15} ;

cada R^{20} es independientemente alquilo(C_1 - C_4), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

R^a , R^b y R^c son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo,

o NR^aR^b forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está sustituido opcionalmente con alquilo(C_1 - C_3),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo,

j es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2, 3, ó 4,

q es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5; y

p es 0, 1 ó 2.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido es HOAc y el disolvente es acetato de isopropilo.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la tiourea es sometida a ciclación mediante el tratamiento del compuesto de Fórmula 9 con TsCl y NaOH acuoso en THF.