

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 068**

51 Int. Cl.:
C07D 213/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05855828 .9**
96 Fecha de presentación: **28.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1836169**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar trastornos de proliferación celular**

30 Prioridad:
28.12.2004 US 639834 P
01.08.2005 US 704551 P
17.10.2005 US 727341 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2012

73 Titular/es:
Kinex Pharmaceuticals, LLC
701 Ellicott Street, NY Center for Excellence in
Bioinformatics and Life Sciences
Buffalo, NY 14203 , US

72 Inventor/es:
HANGAUER, David, G.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 068 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

Composiciones y métodos para tratar trastornos de proliferación celular

Fundamento de la invención

5 Con más de 563.000 muertes anualmente en los Estados Unidos, el cáncer es la segunda causa de muerte detrás de la enfermedad cardiaca (UBS Warburg "Disease Dynamics: The Cancer Market," 8 de Nov., 2000). La cirugía y la radioterapia pueden ser curativas si la enfermedad se encuentra pronto, aunque las terapias farmacológicas corrientes para la enfermedad metastática son principalmente paliativas y rara vez ofrecen una cura a largo plazo. Incluso con las nuevas quimioterapias que entran en el mercado, la mejora en la supervivencia del paciente se mide en meses más que en años, y continúa la necesidad de nuevos fármacos eficaces tanto en combinación con
10 agentes existentes como terapia de primera línea como terapias de segunda y tercera línea en el tratamiento de tumores resistentes.

Permanece una necesidad en la técnica para mejorar los tratamientos del trastorno de proliferación celular y el cáncer.

Resumen de la invención

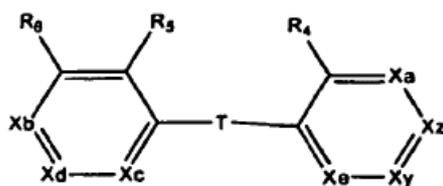
15 La invención se refiere a compuestos y métodos de uso de los compuestos para tratar trastornos de proliferación celular.

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles como agentes anti-proliferativos, para el tratamiento de mamíferos, tales como para el tratamiento de seres humanos y animales. Los compuestos pueden usarse sin limitación, por ejemplo, como agentes anti-cancerígenos, anti-angiogénesis, anti-metastáticos, anti-microbianos, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios y/o anti-virales. Los compuestos de la invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de pulmón. Los compuestos de la invención son útiles además, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de colon. Los compuestos de la invención son útiles además, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de mama.

25 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se modulan por inhibición de tirosina quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se modulan mediante Src quinasa. Los compuestos de la invención pueden también ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se modulan mediante quinasa de adhesión focal (FAK).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de Fórmula I, y sales, solvatos o hidratos de los mismos:

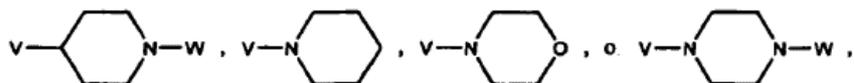
Fórmula I



- 30 donde:
- T está ausente (*es decir*, los anillos están conectados mediante un enlace)
- X_y es CZ, CY, N o N-O;
- X_z es CZ;
- 35 Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo y O-bencilo;
- X_a es CR_a, N o N-O;
- X_b es CR_b, N o N-O;
- X_c es CN, N o N-O;
- 40 X_d es CR_d, N o N-O;

X_e es CR_e, N o N-O;

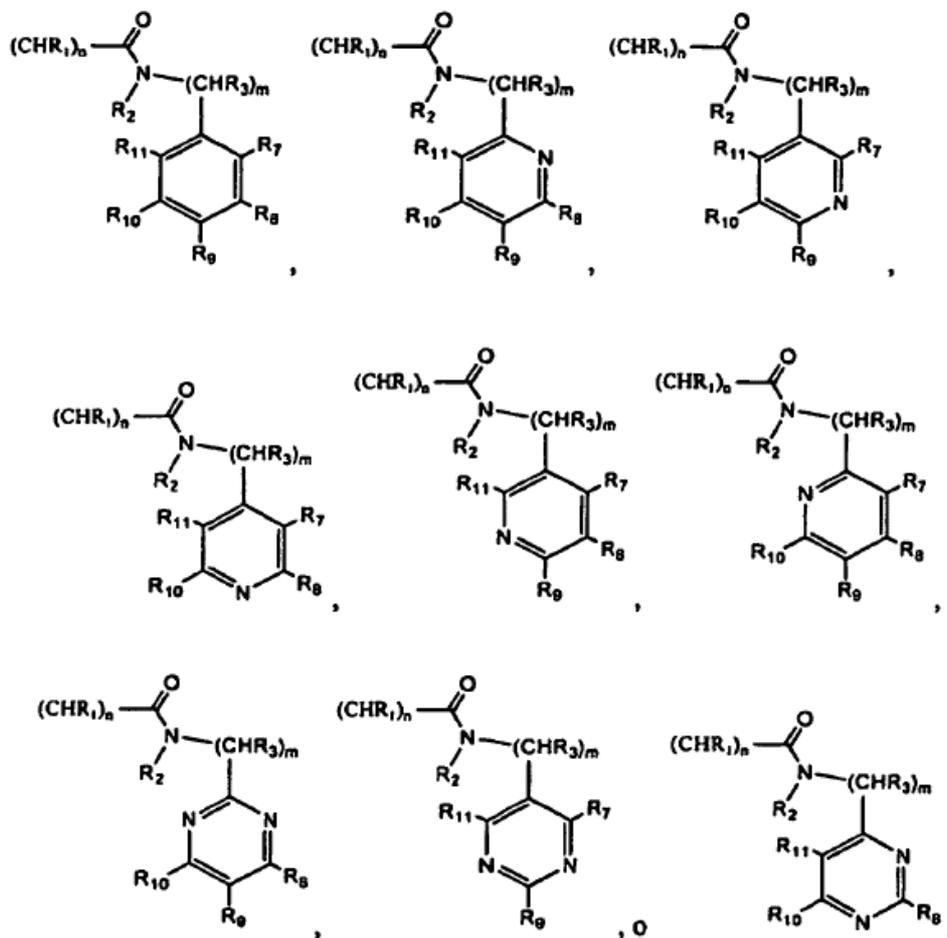
R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, o



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

Z es;



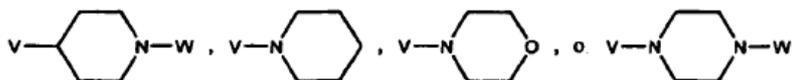
10

donde

R₁, R₂ y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆;

n es 0, 1 o 2; y m es 1 o 2;

15 R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆,

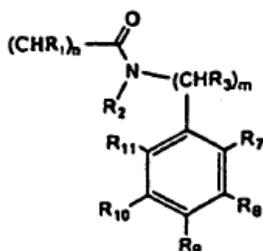


donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

5 Los compuestos (piridin-4-ilmetil)-amida de ácido bi-fenil-4-carboxílico de Synlett; English; 6, 2003; 876-878 y bencilamida de ácido bifenil-4-carboxílico de Journal of Heterocyclic Chemistry; English; 18; 1981; 1305-1308, se excluyen del alcance de la invención.

En ciertos compuestos de la invención, Z es



10 Ciertos compuestos de la invención se seleccionan de los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 o 137 o un compuesto seleccionado de la Tabla 2.

Los compuestos de la invención incluyen los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

En ciertos Compuestos de Fórmula I, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d y X_e es N.

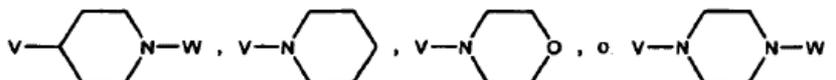
Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula I, X_a es N y cada uno de X_b, X_c, X_d y X_e es CR.

En ciertos compuestos de Fórmula I, X_y es CY.

20 Por ejemplo, en ciertos compuestos de Fórmula I, Y es hidrógeno.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, R_b se selecciona de F, Cl, Br y I.

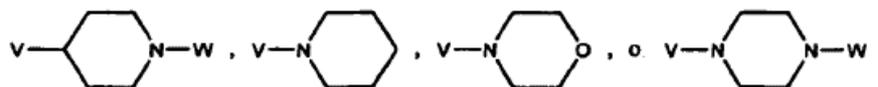
En otros compuestos de Fórmula I, R_b es



25 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆.

30 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_c es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, K es metoxi o etoxi. En otros compuestos de Fórmula I, R_c es hidrógeno, F, Cl, Br o I.

En otros compuestos de Fórmula I, R_c es

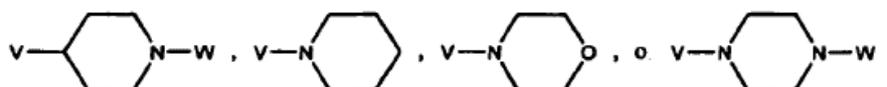


donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

5 Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R_d es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R_d es metoxi o etoxi. En otros compuestos de Fórmula I, R_d es hidrógeno, F, Cl, Br o I.

En otros compuestos de Fórmula I, R_d es



10 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆.

La invención incluye un solvato de un compuesto según la Fórmula I.

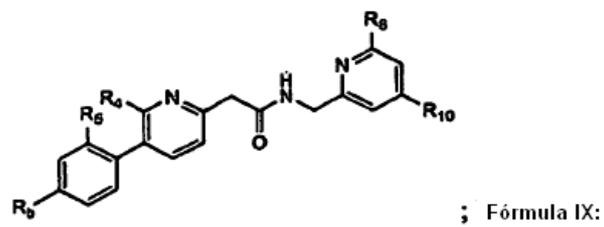
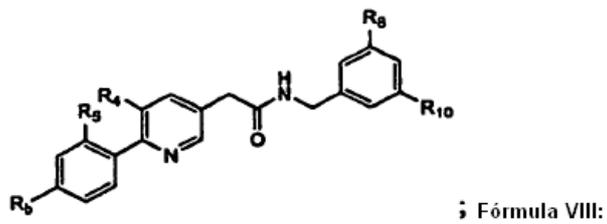
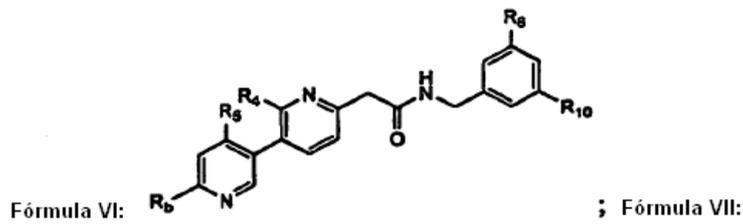
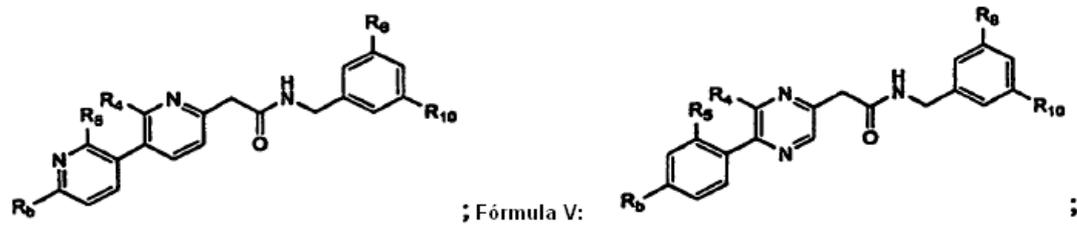
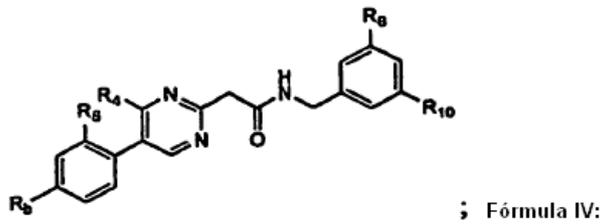
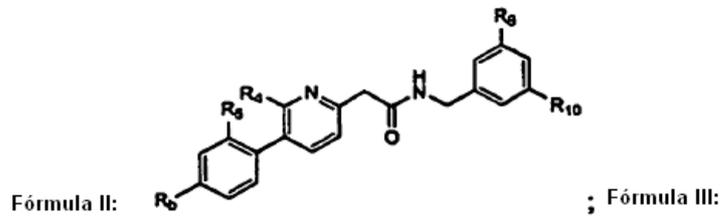
15 La invención también incluye un hidrato de un compuesto según la Fórmula I.

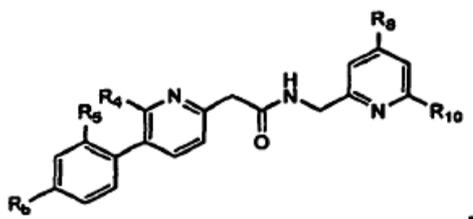
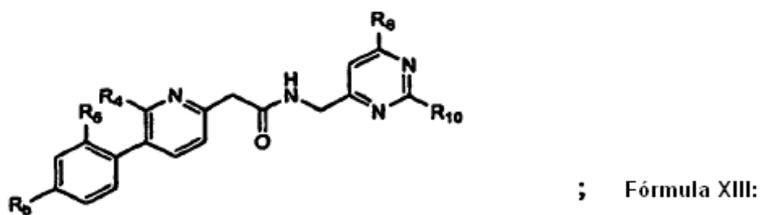
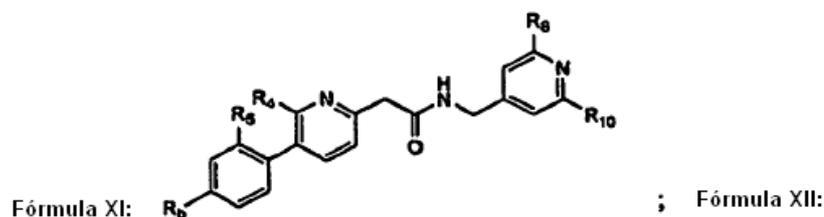
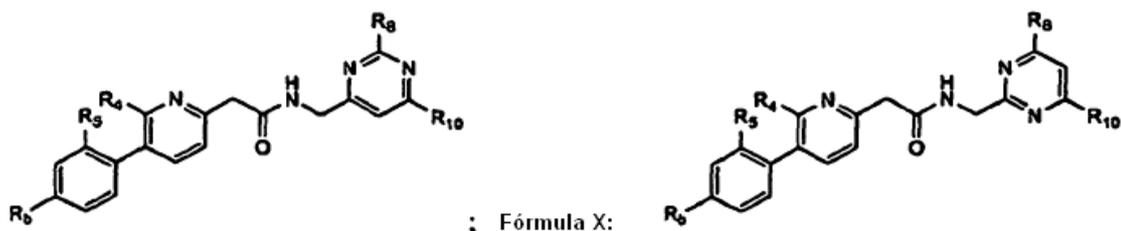
La invención incluye además una sal de adición de ácido de un compuesto según la Fórmula I. Por ejemplo, una sal de hidrocloreuro.

La invención incluye además una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

20 La invención incluye además una composición de un compuesto según la Fórmula I y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, que tiene una estructura según una de las Fórmulas II-XIII:

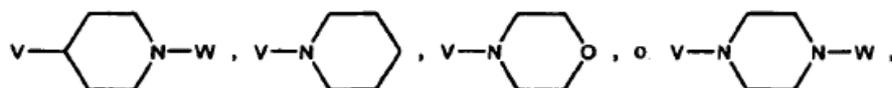




, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, donde:

R₅, R₄, R₅, R₈ y R₁₀ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, sulfato, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior,

5

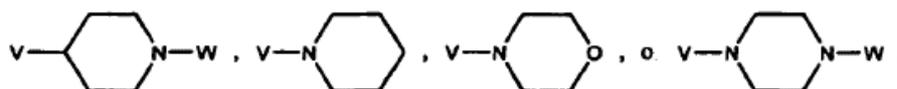


donde W es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

10 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II-3HB, es hidrógeno, F, Cl, Br o I. Por ejemplo, R₈ es F. En ciertos compuestos, R₈ es H.

En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi.

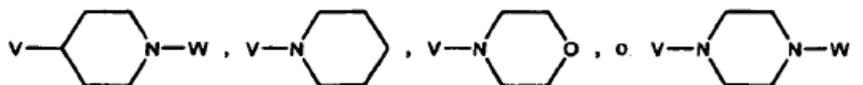
En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R_b es hidrógeno, Cl, Br o I. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II-XIII, R_b es



15

donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

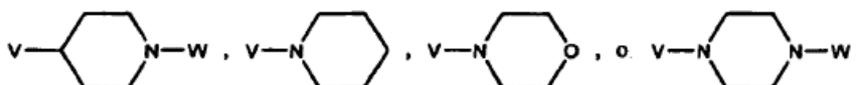
En ciertos compuestos de Fórmula II-308, R₄ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II-XIII, R₄ es



5

donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R₅ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II-XIII, R₅ es

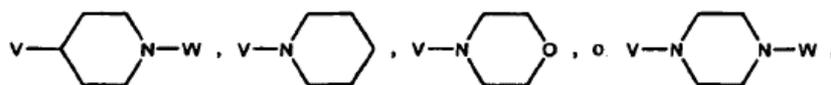


10

donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R₁₀ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I. Por ejemplo, R₁₀ es metoxi, etoxi o isobutoxi.

15 En otros compuestos de Fórmula II-XIII, R₁₀ es



donde W es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆; alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II-XIII, W es hidrógeno, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆.

20 Ciertos compuestos de la invención incluyen compuestos según la Fórmula II.

La invención se refiere a un solvato de un compuesto según una de las Fórmulas II-XIII. La invención se refiere además a un hidrato de un compuesto según una de las Fórmulas II-XIII.

La invención se refiere además a una sal de adición de ácido de un compuesto según una de las Fórmulas II-XIII. Por ejemplo, una sal de hidrócloruro.

25 La invención se refiere además a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una de las Fórmulas II-XIII.

La invención incluye composiciones que comprenden un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ciertos compuestos de la invención son inhibidores de quinasas no competitivos con ATP.

30 La invención incluye además un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII, o una sal, solvato o hidrato del mismo para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que está modulado por la inhibición de tirosina quinasa, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno de proliferación celular o una infección microbiana.

35 Por ejemplo, el trastorno de proliferación celular se selecciona a partir de cáncer, trastorno hiperproliferativo anterior al cáncer, soriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, quistes epidérmicos y dermoides, lipoma, adenoma, hemangioma capilar o cutáneo, linfangioma, lesiones de nevus, teratoma, nefroma, miofibromatosis, tumores osteoplásicos y displasia.

5 El trastorno de proliferación celular tratado o evitado por los compuestos de la invención puede ser un cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cerebral, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer de próstata, melanoma maligno, cáncer de piel distinto de melanoma, leucemia infantil, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda y crónica, neoplasma de células plasmáticas, neoplasma linfoide y cáncer asociado con SIDA.

El trastorno de proliferación celular tratado o evitado por los compuestos de la invención puede ser una infección microbiana, tal como infección bacteriana, fúngica, parasitaria o viral;....

Por ejemplo, el tratamiento o prevención del trastorno proliferativo puede darse a través de la inhibición de una tirosina quinasa. Por ejemplo, la tirosina quinasa puede ser una Src quinasa o quinasa de adhesión focal (FAK).

10 La composición farmacéutica de la invención puede modular una ruta quinasa. Por ejemplo, la ruta quinasa es una ruta Src quinasa, o una ruta de quinasa de adhesión focal.

La composición farmacéutica de la invención puede modular una quinasa directamente. Por ejemplo, la quinasa es una Src quinasa o quinasa de adhesión focal.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

15 Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto elegido del Compuesto 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 y 137. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye el Compuesto 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 o 137.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado a partir de los compuestos enumerados en la Tabla 2.

25 Un compuesto de la invención puede usarse como un agente farmacéutico. Por ejemplo, un compuesto de la invención se usa como un agente anti-proliferativo, para tratar seres humanos y/o animales, tal como para tratar seres humanos y/u otros mamíferos. Los compuestos pueden usarse sin limitación, por ejemplo, como agentes anti-cancerígenos, anti-angiogénesis, anti-microbianos, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios y/o anti-virales. Adicionalmente, los compuestos pueden usarse para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración macular y soriasis. Los agentes anti-cancerígenos incluyen agentes anti-
30 metastáticos.

El compuesto de la invención usado como un agente farmacéutico puede seleccionarse a partir de los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como un agente farmacéutico es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 o 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como un agente farmacéutico se selecciona de los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

40 Ciertos agentes farmacéuticos incluyen un compuesto seleccionado a partir de los compuestos enumerados en la Tabla 2.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o uno de las Fórmulas II-XIII, se usa para tratar o evitar un trastorno de proliferación celular en un sujeto. En un aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es pre-cáncer o cáncer. En otro aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En otra realización, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se da a través de la inhibición de una quinasa. En otra realización, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se da a través de la inhibición de una tirosina quinasa. En otra realización, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se da a través de la inhibición de Src quinasa o quinasa de adhesión focal (FAK). En otra realización, el sujeto es un mamífero. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

La descripción anterior presenta bastante ampliamente las características más importantes de la presente invención para que la descripción detallada de la misma que sigue pueda entenderse, y para que las actuales contribuciones a la técnica pueden apreciarse mejor. Otros objetos y características de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada en conjunto con los ejemplos.

55

Descripción detallada de la invención

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se presentan en la descripción de acompañamiento posterior. Aunque algunos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora.

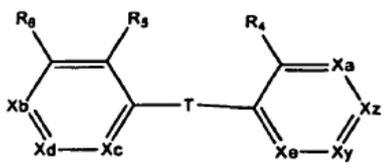
5 Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la memoria, las formas singulares incluyen además el plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto habitual en la técnica a la que esta invención pertenece. En caso de conflicto, la presente memoria lo controlará.

10 La invención se refiere a compuestos y métodos de uso de los compuestos para tratar los trastornos de proliferación celular.

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos, particularmente como agentes anti-proliferativos, para tratar seres humanos y animales, particularmente para tratar seres humanos y otros mamíferos. Los compuestos pueden usarse sin limitación, por ejemplo, como agentes anti-cancerígenos, anti-angiogénesis, anti-metastáticos, anti-microbianos, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios y/o anti-virales. Los compuestos pueden usarse para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como soriasis.

15 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I, y sales de los mismos: Fórmula I

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I, y sales de los mismos: Fórmula I



donde:

20 T es ausente (es decir, los anillos se conectan mediante un enlace)

X_y es CZ, CY, N o N-O;

X_z es CZ;

Y se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

25 X_a es CR_a o N o N-O;

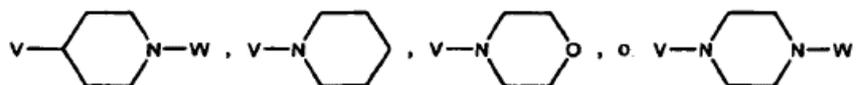
X_b es CR_b, N o N-O;

X_c es CR_c o N o N-O;

X_d es CR_d o N o N-O;

X_e es CR_e, N o N-O;

30 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior,

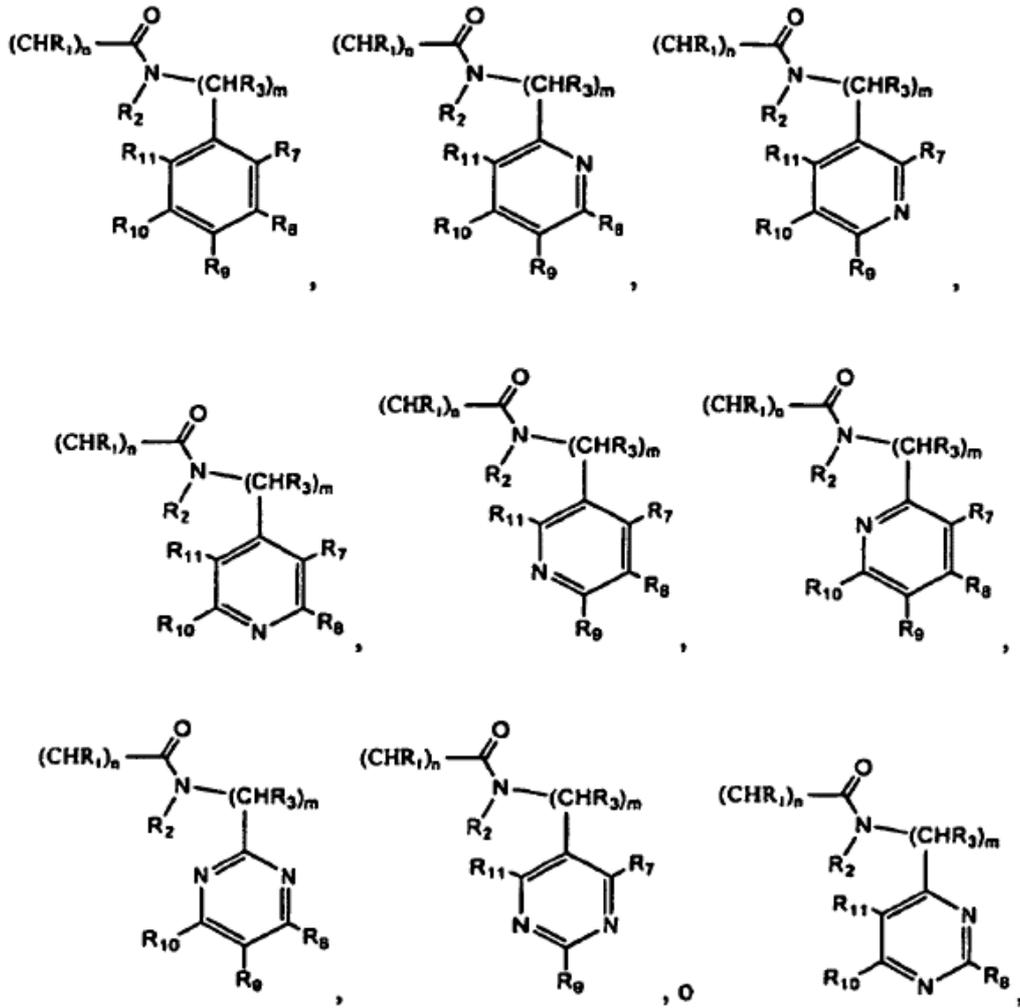


35 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

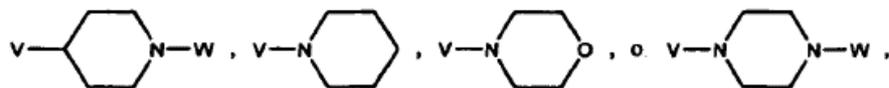
R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ son, independientemente, H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆;

Z es:



donde R_1, R_2 y R_3 son independientemente H o alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 ;

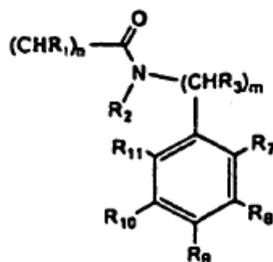
5 n es 0, 1 o 2 y m es 1 o 2; R_7, R_8, R_9, R_{10} y R_{11} son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 , alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 , O-alquil (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6) inferior-arilo, O-bencilo, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 -OH, alquil C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 -O-alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 ,



donde W es H o alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 , alquil C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 -arilo;

V es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ o $-OCH_2CH_2CH_2-$.

10 En ciertos compuestos de la invención, Z es



5 Ciertos compuestos de la invención se seleccionan a partir de los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 o 137 o un compuesto seleccionado de la Tabla 2.

Los compuestos de la invención incluyen los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

10 En ciertos Compuestos de Fórmula I, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d y X_e es N.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula I, X_a es N y cada uno de X_b, X_c, X_d y X_e es CR.

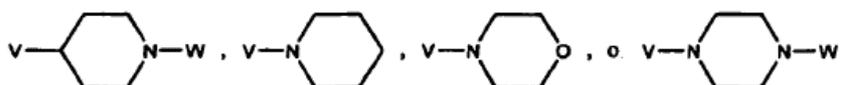
En ciertos compuestos de Fórmula I, X_y es CY.

Por ejemplo, en ciertos compuestos de Fórmula I, Y es hidrógeno.

15 Los compuestos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, así que diversos materiales de partida sustituidos pueden usarse para sintetizarlos. Las síntesis descritas en este documento proporcionan generalmente el compuesto bi-arilo final deseado a o casi al final del procedimiento total, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto a una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, R_b se selecciona a partir de F, Cl, Br y I. Por ejemplo, R_b es F.

En otros compuestos de Fórmula I, R_a es



25 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. Por ejemplo, V es un enlace en ciertos compuestos de Fórmula I, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

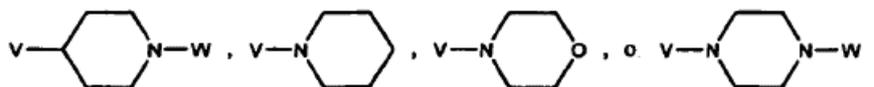
En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En algunos compuestos, W es metilo.

30 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_c es halógeno, por ejemplo, R_c es F, Cl, Br o I. En algunos compuestos, n es F. En otros compuestos, R_c es Cl.

En algunos compuestos, R_c es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En algunos compuestos, R_c es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones, R_c es etoxi.

En otros compuestos de Fórmula I, R es hidrógeno.

35 En otros compuestos de Fórmula I, R_c es

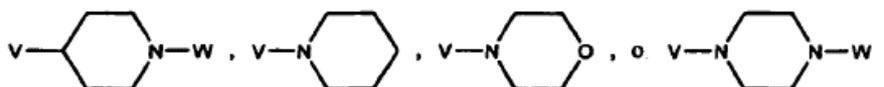


5 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆; alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En algunos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

En algunos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En ciertos compuestos, W es metilo.

10 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, R_b se selecciona de F, Cl, Br y I. Por ejemplo, R_b es F.

En otros compuestos de Fórmula I, R_b es



15 donde W es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

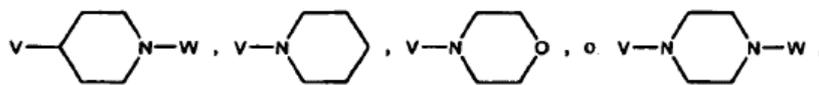
En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En algunos compuestos, W es metilo.

20 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_d es halógeno, por ejemplo, R_d es F, Cl, Br o I. En algunos compuestos, R_d es F. En otros compuestos, R_d es Cl.

En algunos compuestos, R_d es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En algunos compuestos, R_d es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones, R_d es etoxi.

En otros compuestos de Fórmula I, R_d es hidrógeno.

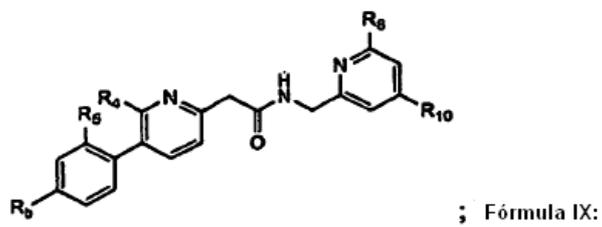
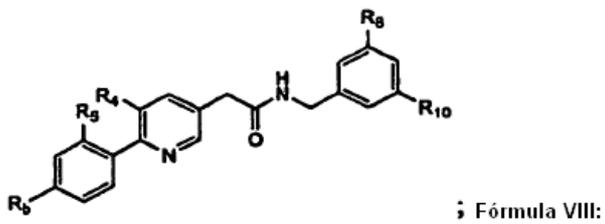
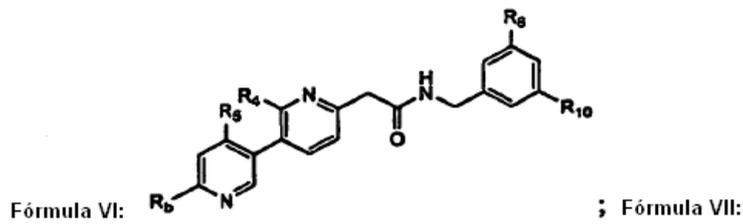
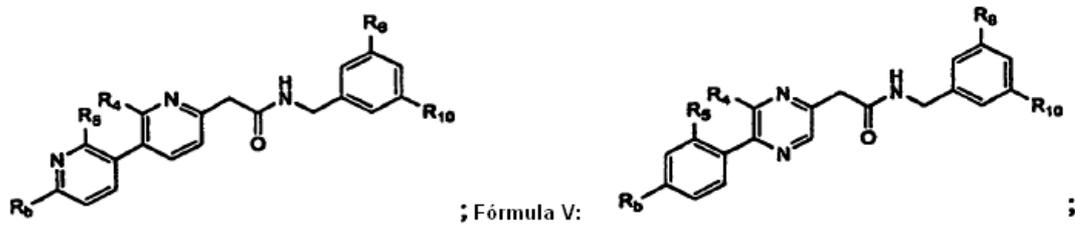
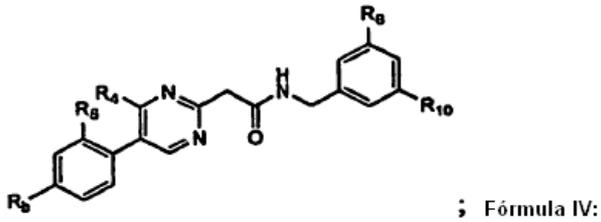
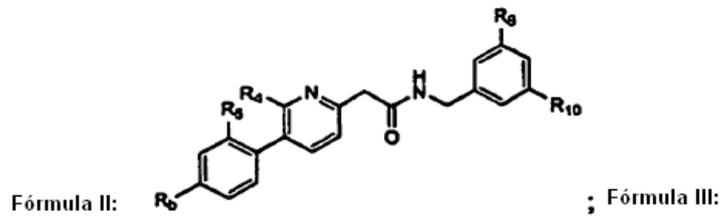
En otros compuestos de Fórmula I, R_d es

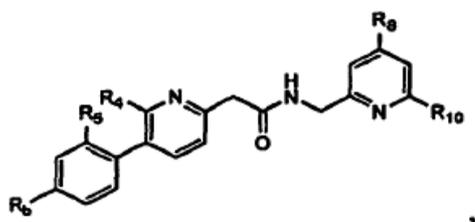
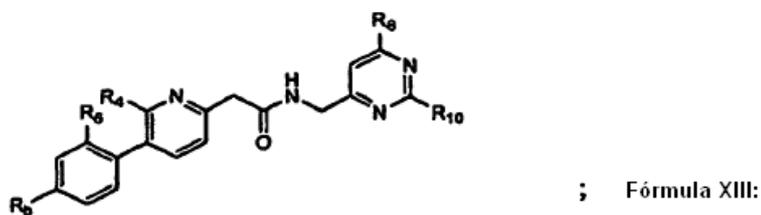
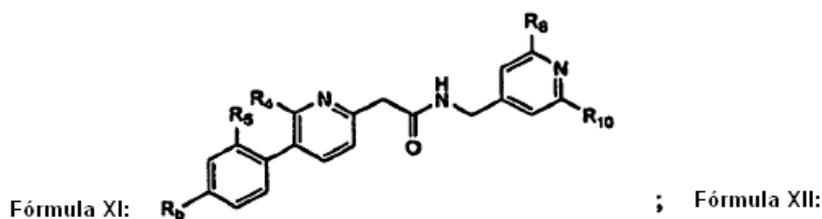
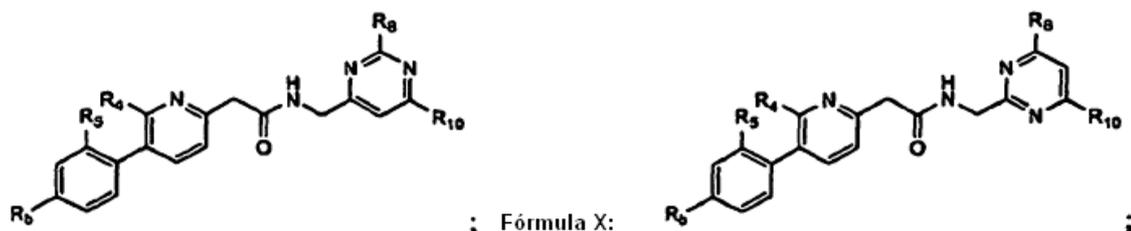


25 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En algunos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

30 En algunos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En ciertos compuestos, W es metilo.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, que tiene una estructura según una de las Fórmulas II-XIII:

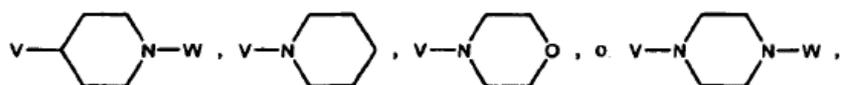




o una sal, solvato, hidrato o prof6rmaco del mismo, donde:

R_b, R₄, R₅, R₈ y R₁₀ son, independientemente, hidr6geno, hidroxilo, hal6geno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior,

5

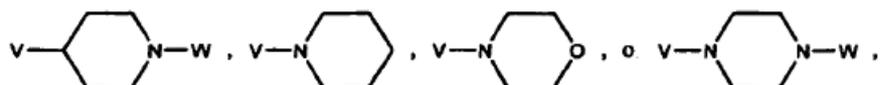


donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

10 Por ejemplo, en el compuesto de F6rmula II-XIII, R₈ es hidr6geno, F, Cl, Br o I. Por ejemplo, R₈ es F. En ciertos compuestos, R₈ es H.

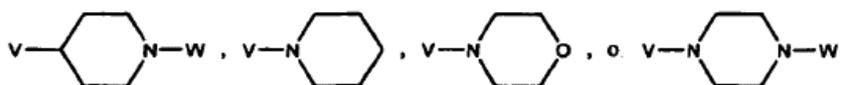
En ciertos compuestos de F6rmula II-XIII, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos, R_b es etoxi. En ciertos compuestos, R_b es hidr6geno.

15 En ciertos compuestos de F6rmula II-XIII, R_b es Cl, Br o I. Por ejemplo, R_b es F o Cl. En otros compuestos, en el compuesto de F6rmula II-XIII, R_b es



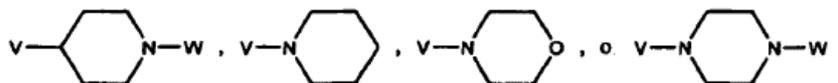
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En algunos compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos W es H. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, W es metilo.

- 5 En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R₄ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I. En algunos compuestos, R₄ es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R₄ es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos, R₄ es etoxi. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula n-XID, R₄ es



- 10 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

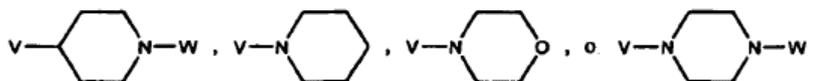
- 15 En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R₅ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I. Por ejemplo, R₅ es hidrógeno. En algunos compuestos, R₆ es etoxi. En ciertos compuestos R₅ es F. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II-XIII, R₅ es



- 20 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH_xCH₂CH₂-, -O-CH_r-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH_r-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

- 25 En ciertos compuestos de Fórmula II-XIII, R₁₀ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I. En algunos compuestos R₁₀ es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, R₁₀ es metoxi o etoxi. En algunos compuestos, R₁₀ es isobutoxi. En algunos compuestos, R₁₀ es hidrógeno. En ciertos compuestos, R₁₀ es halógeno. Por ejemplo, R₁₀ es F o Cl.

- En otros compuestos de Fórmula II-XIII, R₁₀ es



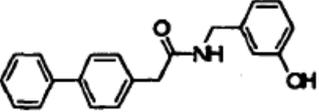
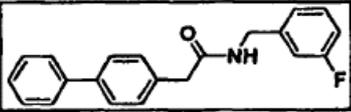
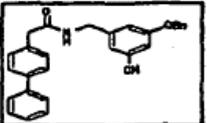
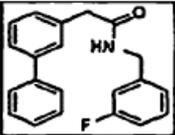
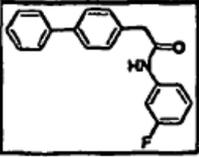
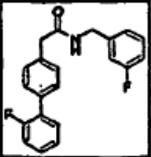
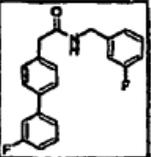
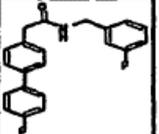
- 30 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

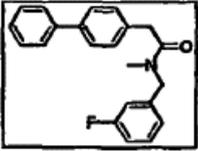
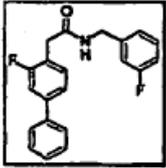
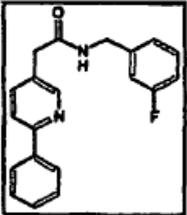
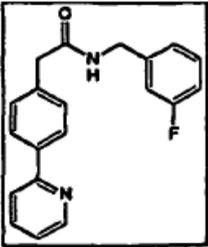
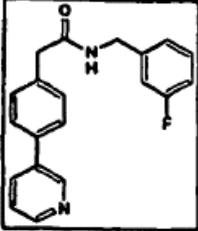
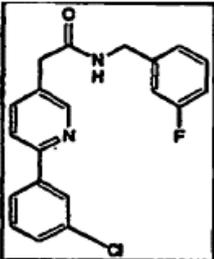
Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II-XIII, W es hidrógeno, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. En algunos compuestos, W es metilo.

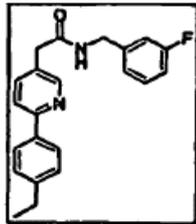
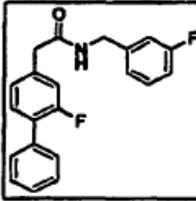
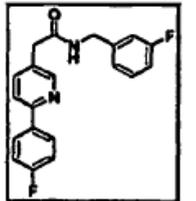
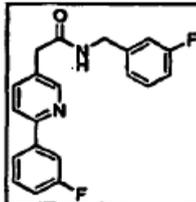
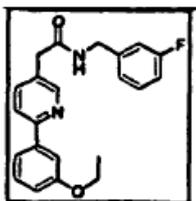
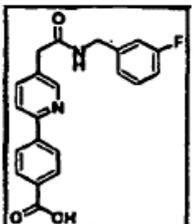
Ciertos compuestos de la invención incluyen compuestos según la Fórmula II.

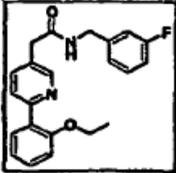
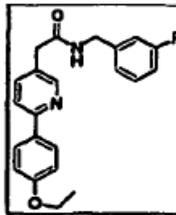
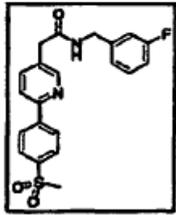
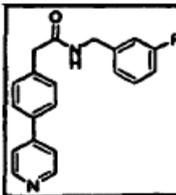
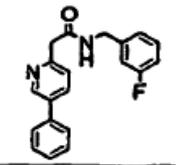
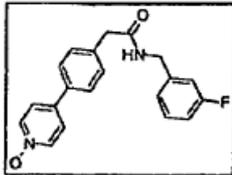
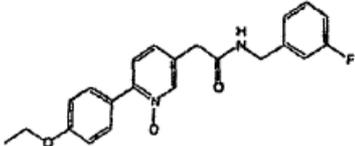
Los compuestos de la invención incluyen los enumerados en la Tabla 1:

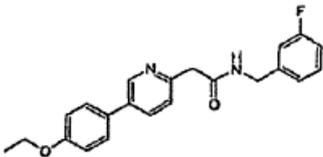
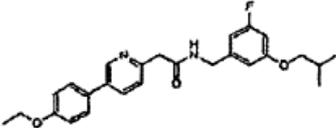
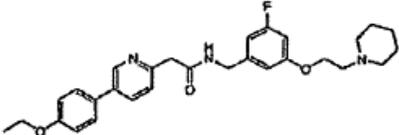
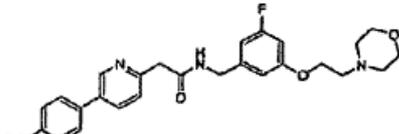
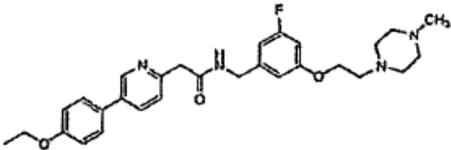
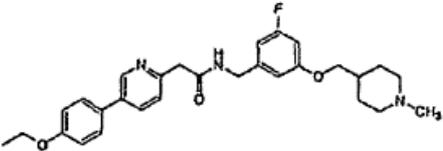
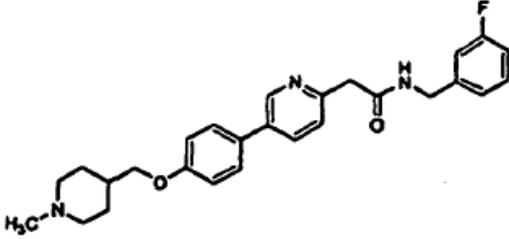
Tabla 1

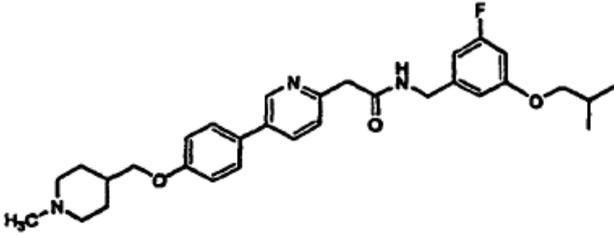
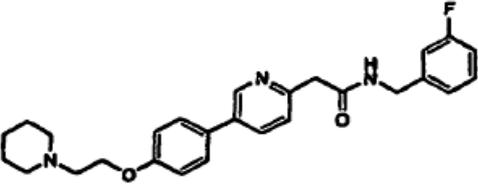
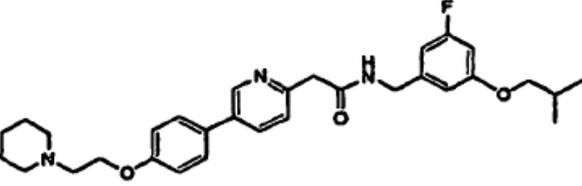
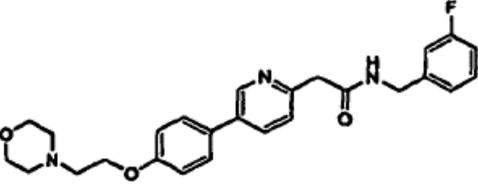
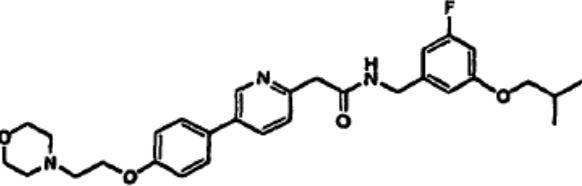
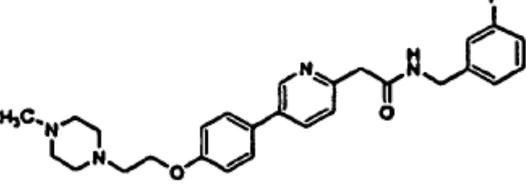
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
1	1-136	
2	1-305	
3	1-306	
4	1-307	
5	1-308	
6	1-309	
7	1-310	
8	1-311	

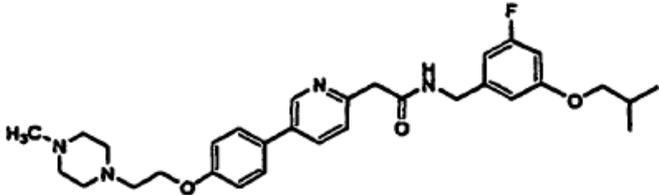
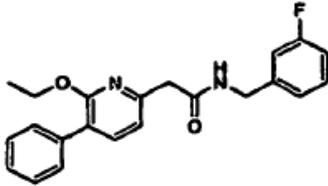
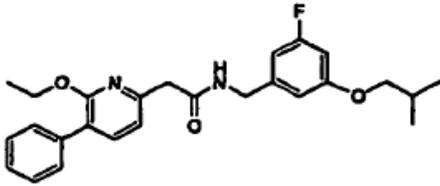
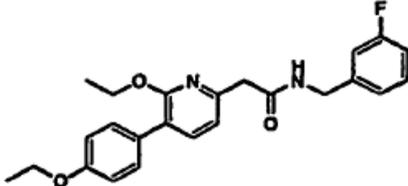
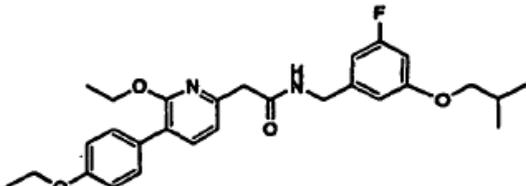
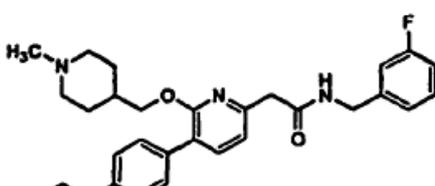
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
9	1-312	
10	1-313	
11	1-314	
12	1-315	
13	1-316	
14	1-317	

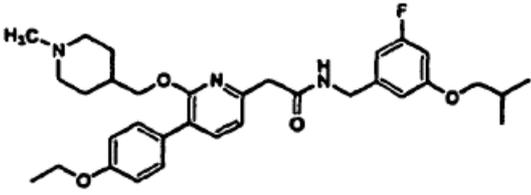
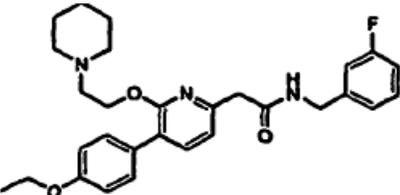
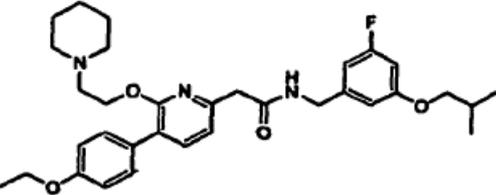
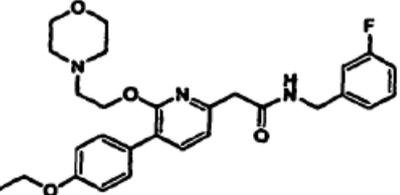
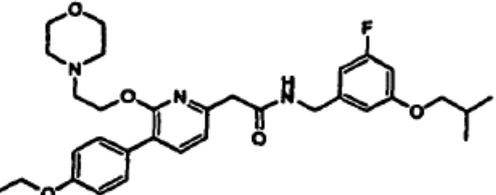
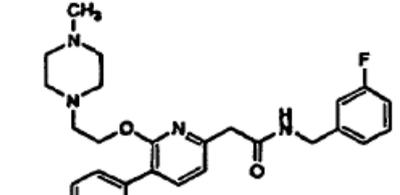
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
15	1-318	
16	1-319	
17	1-320	
18	1-321	
19	1-322	
20	1-323	

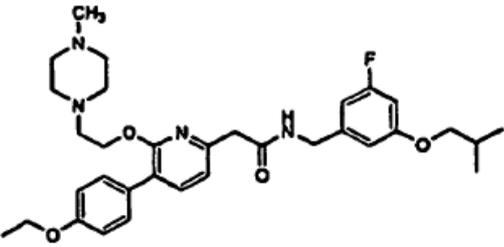
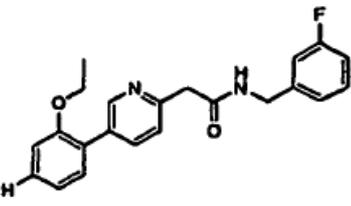
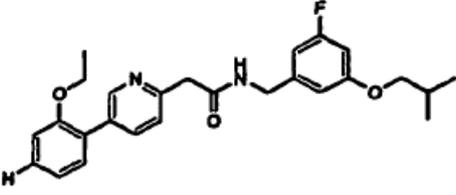
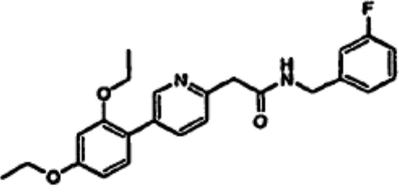
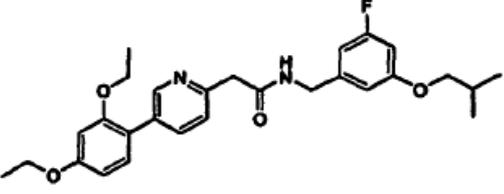
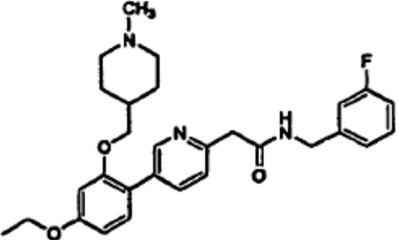
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
21	1-324	
22	1-325	
23	1-326	
24	1-327	
25	1-329	
26	1-357	
27	1-358	

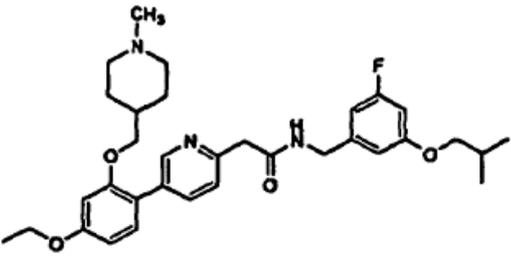
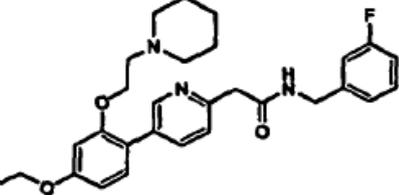
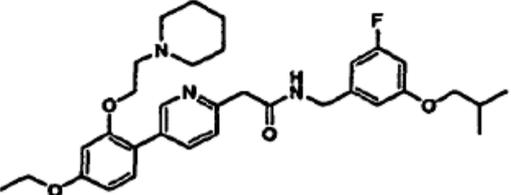
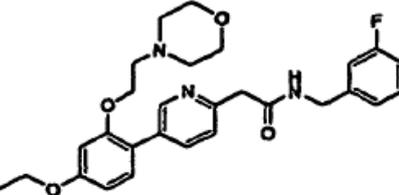
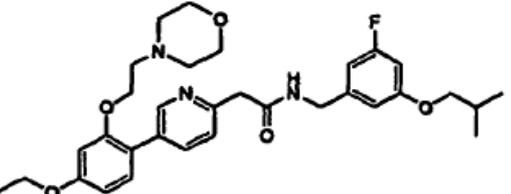
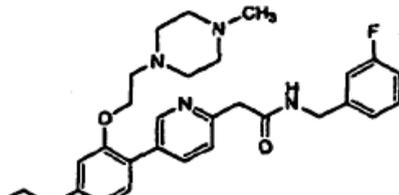
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
28	2-359	
29	2-368	
30	2-380	
31	2-378	
32		
33	2-381	
34		

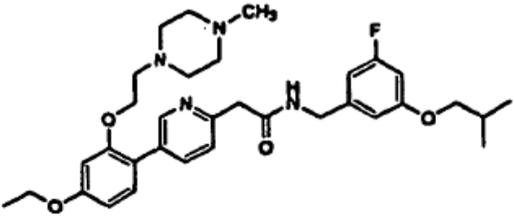
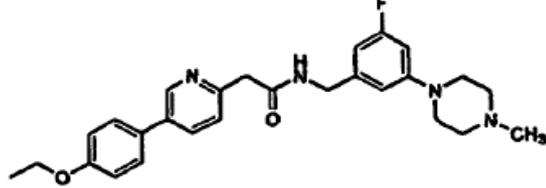
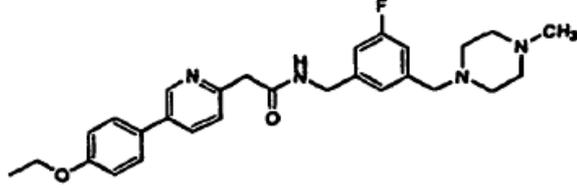
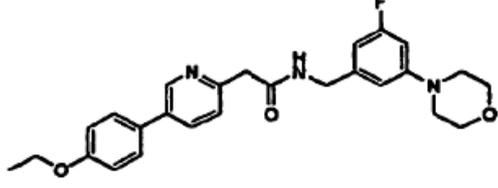
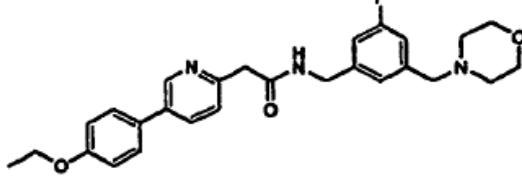
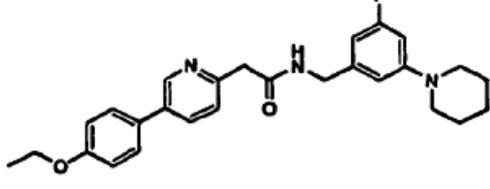
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
35		
36	2-375	
37	2-386	
38	2-377	
39	2-387	
40	2-365	

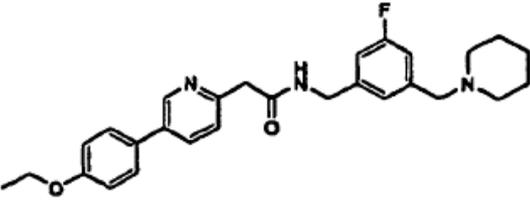
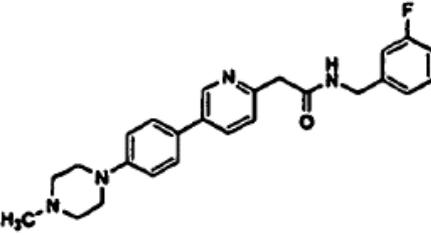
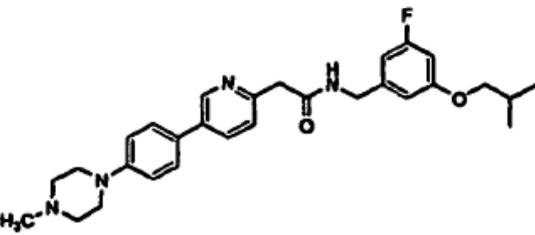
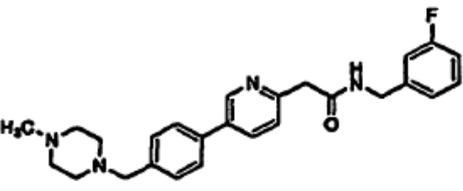
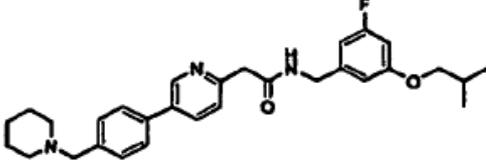
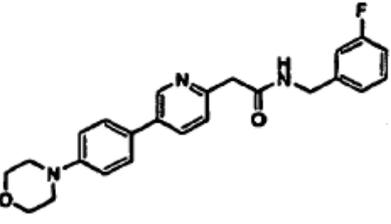
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
41	2-367	
42		
43		
44		
45		
46		

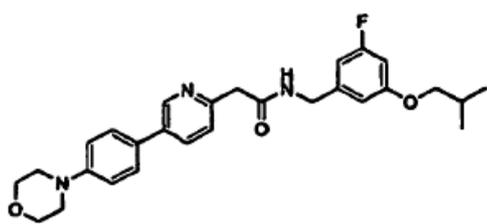
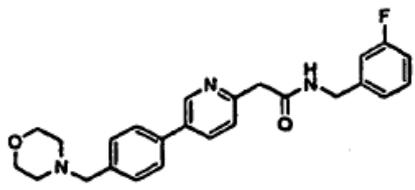
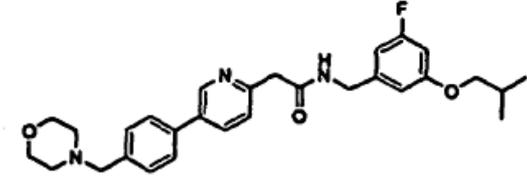
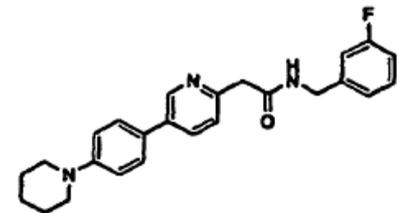
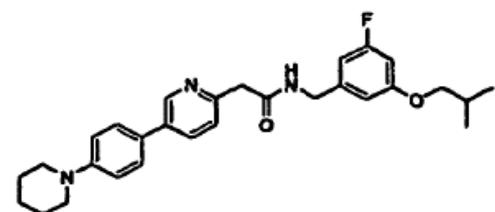
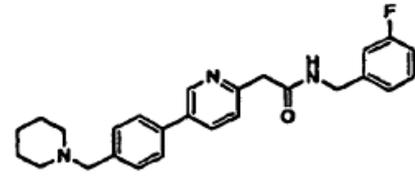
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
47		
48		
49		
50		
51		
52		

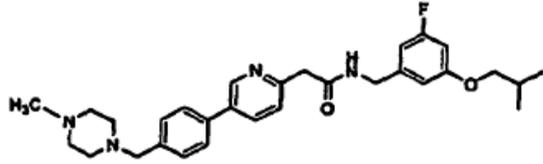
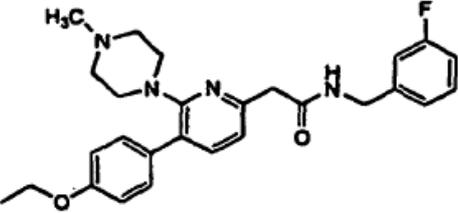
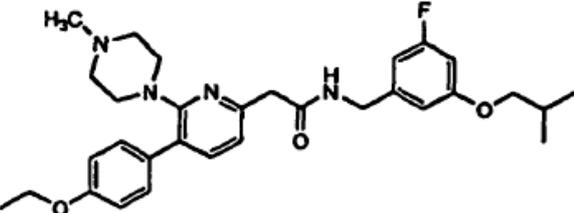
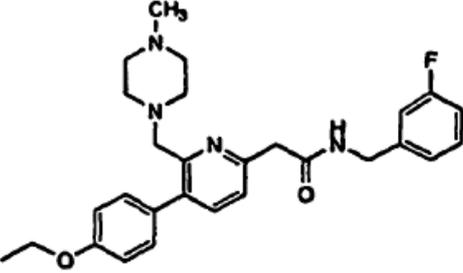
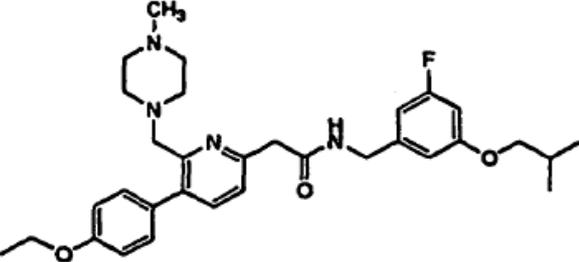
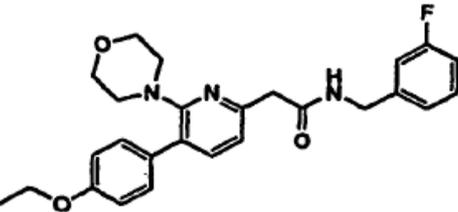
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
53		
54	2-360	
55	2-369	
56		
57		
58		

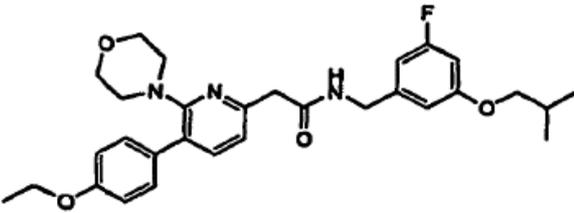
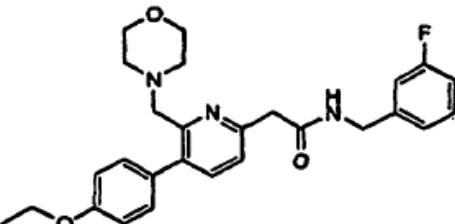
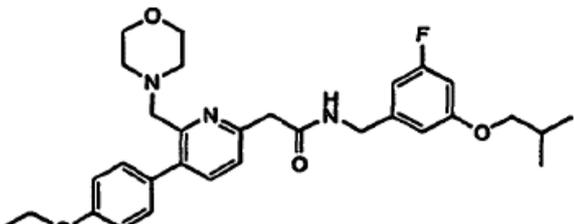
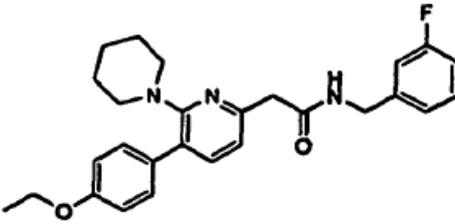
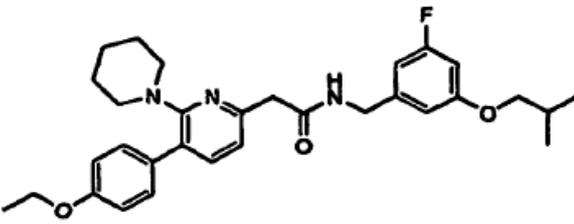
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
59		
60	2-389	
61		
62		
63		
64	2-384	

Compuesto nº	KX nº	Compuesto
65		
66	2-388	
67		
68	2-382	
69		
70	2-379	

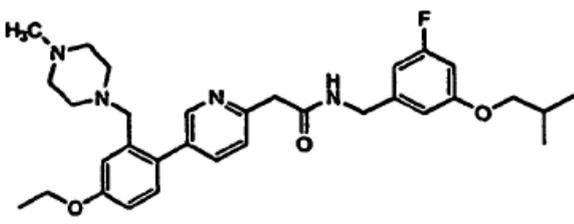
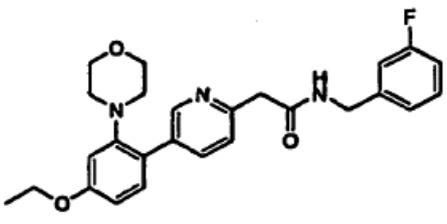
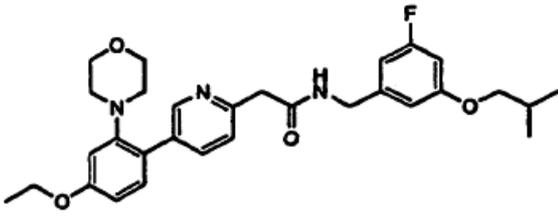
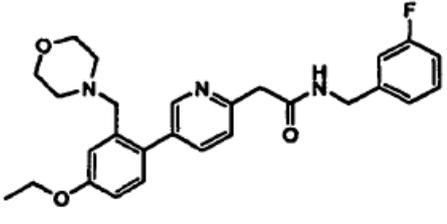
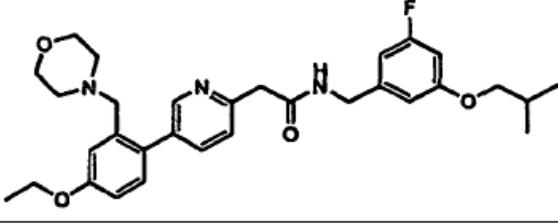
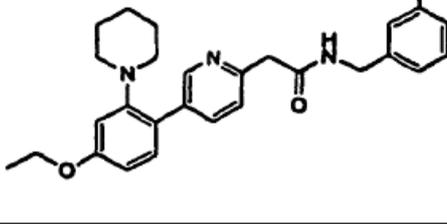
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
71		
72	2-373	
73		
74	2-376	
75	2-366	
76	2-361	

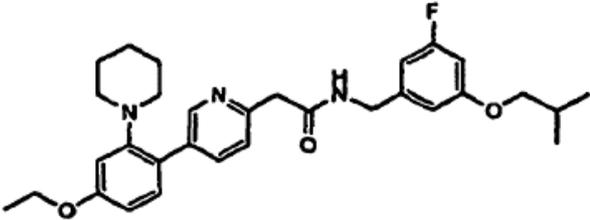
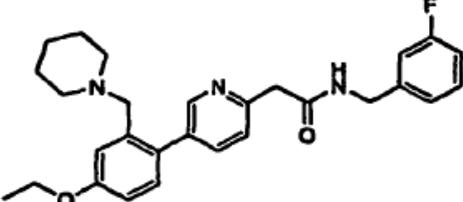
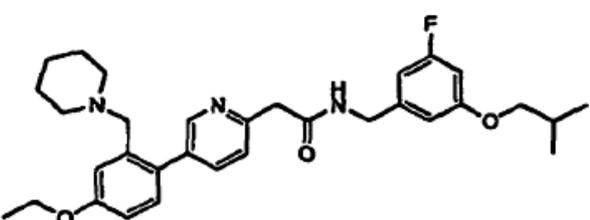
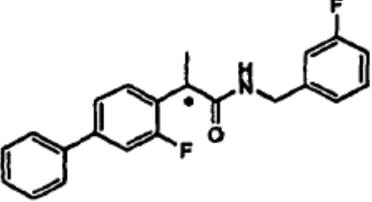
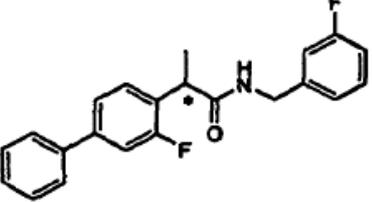
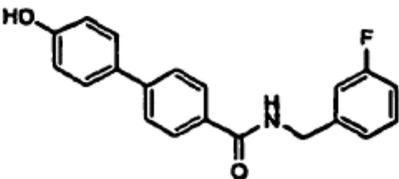
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
77	2-370	
78	2-362	
79	2-363	
80	2-372	
81	2-371	
82	2-364	

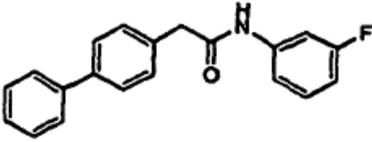
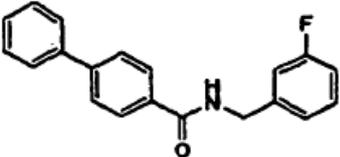
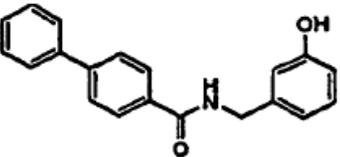
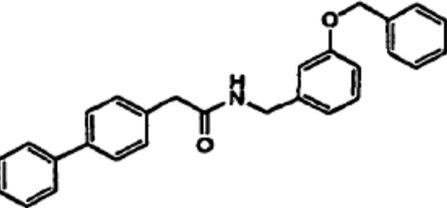
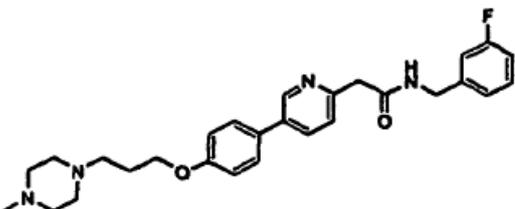
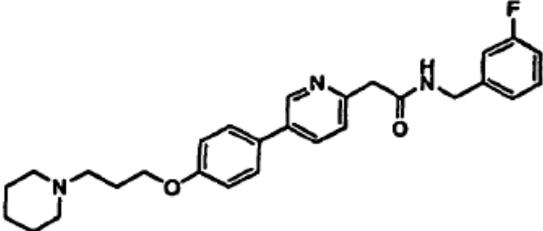
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
83	2-385	
84		
85		
86		
87		
88		

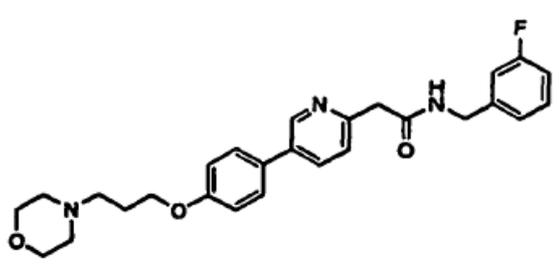
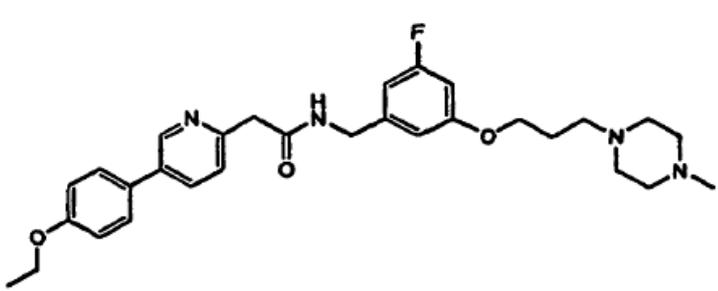
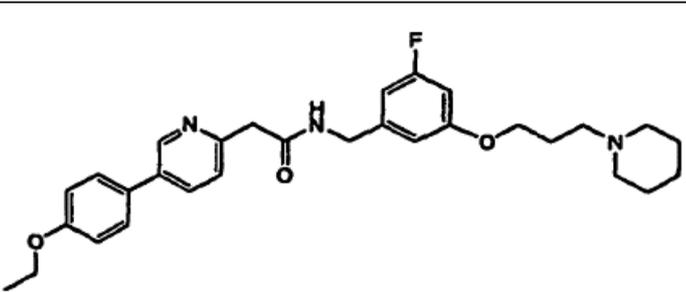
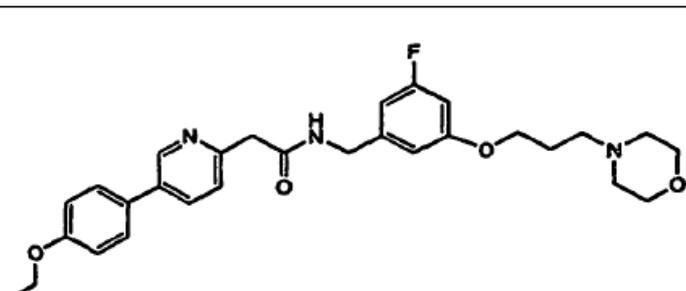
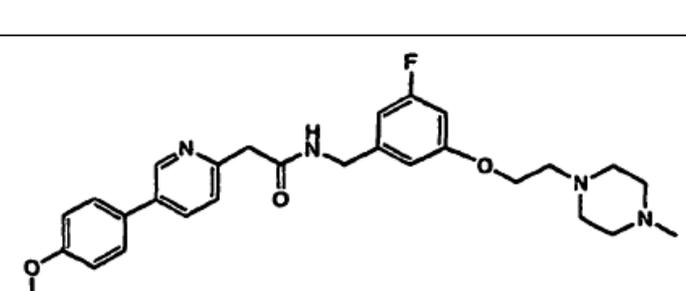
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
89		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C2)C3OCCO3)CC(=O)NC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
90		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C2)C3OCCO3)CC(=O)NC4=CC=C(C=C4)F</chem>
91		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C2)C3OCCO3)CC(=O)NC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
92		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C2)C3CCCCC3)CC(=O)NC4=CC=C(C=C4)F</chem>
93		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C2)C3CCCCC3)CC(=O)NC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>

Compuesto nº	KX nº	Compuesto
94		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCCCC3)c(CCN(C)C)cn2</chem>
95		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN3CCCCC3)c(CCN(C)C)cn2C(=O)NCCc1cc(F)cc(OC(C)C)c1</chem>
96		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CN)cc2C(=O)NCCc3ccc(F)cc3</chem>
97		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CN)cc2C(=O)NCCc3cc(F)cc(OC(C)C)c3</chem>
98		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2cc(CCN(C)CN)cc2C(=O)NCCc3ccc(F)cc3</chem>

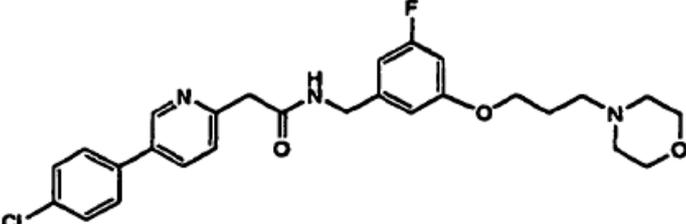
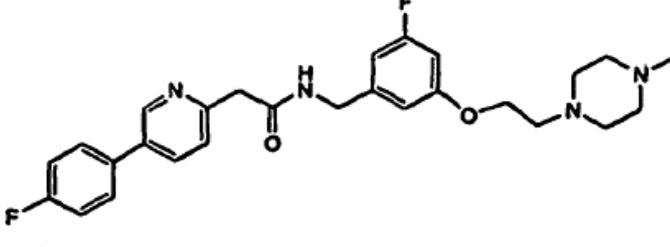
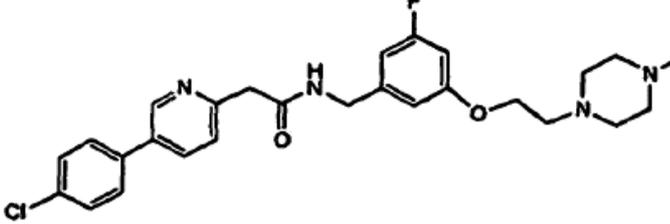
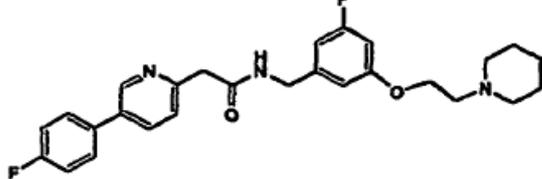
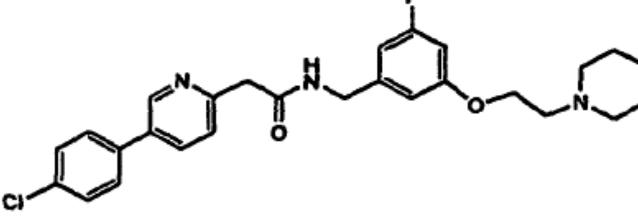
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
99		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1CN2CCN(C)CC2)C3=CC=NC=C3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)FOC(C)C</chem>
100		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=NC=C3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)F</chem>
101		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=NC=C3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)FOC(C)C</chem>
102		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=NC=C3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)F</chem>
103		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=NC=C3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)FOC(C)C</chem>
104		 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCCCC2)C3=CC=NC=C3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)F</chem>

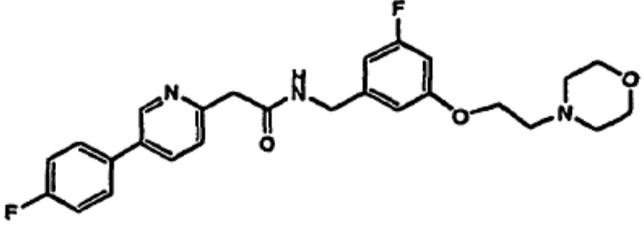
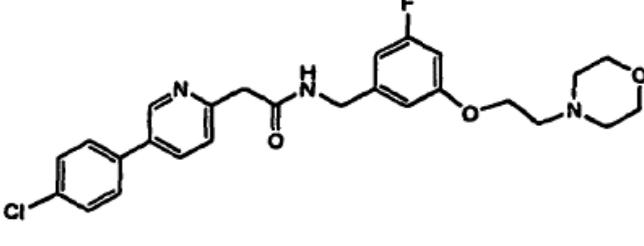
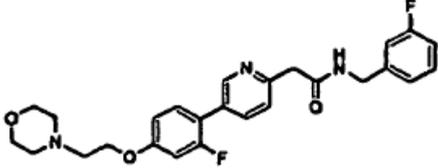
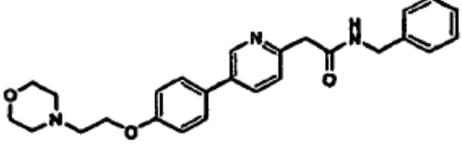
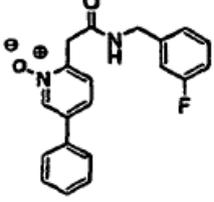
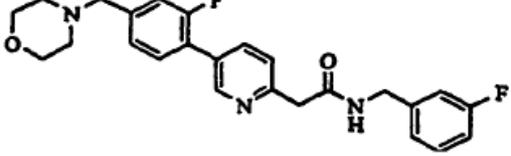
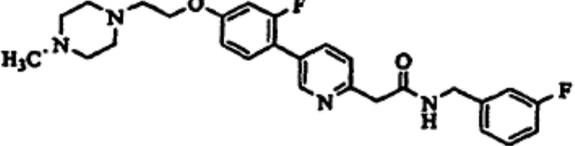
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
105		
106		
107		
108A	1-072 (Centro Quiral)	
108B	1-121 (Enantiómero Contrario de 108A)	
109	1-75	

Compuesto nº	KX nº	Compuesto
110	1-62	
111	1-64	
112	1-117	
113		
114	2-390	
115	2-374	

Compuesto nº	KX nº	Compuesto
116	2-383	
117		
118		
119		
120		

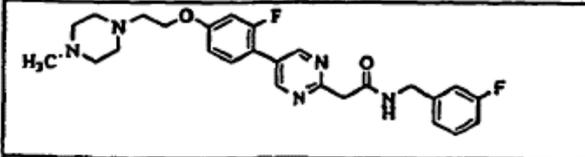
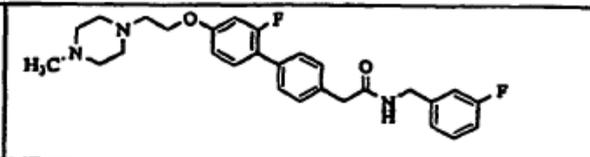
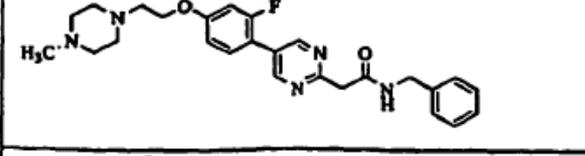
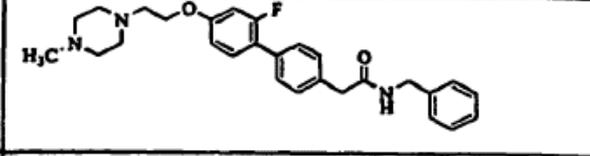
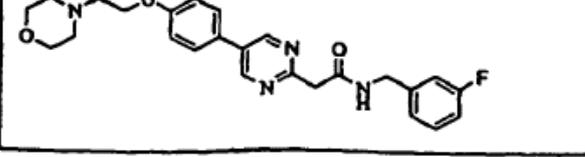
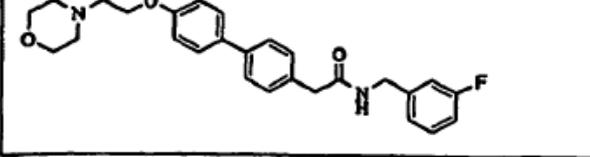
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
121		 <chem>Fc1ccc(cc1)c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)ccc3OCCCN(C)CCN</chem>
122		 <chem>Clc1ccc(cc1)c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)ccc3OCCCN(C)CCN</chem>
123		 <chem>Fc1ccc(cc1)c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)ccc3OCCCN1CCCCC1</chem>
124		 <chem>Clc1ccc(cc1)c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)ccc3OCCCN1CCCCC1</chem>
125		 <chem>Fc1ccc(cc1)c2ccncc2CC(=O)NCCc3cc(F)ccc3OCCCN1CCOCC1</chem>

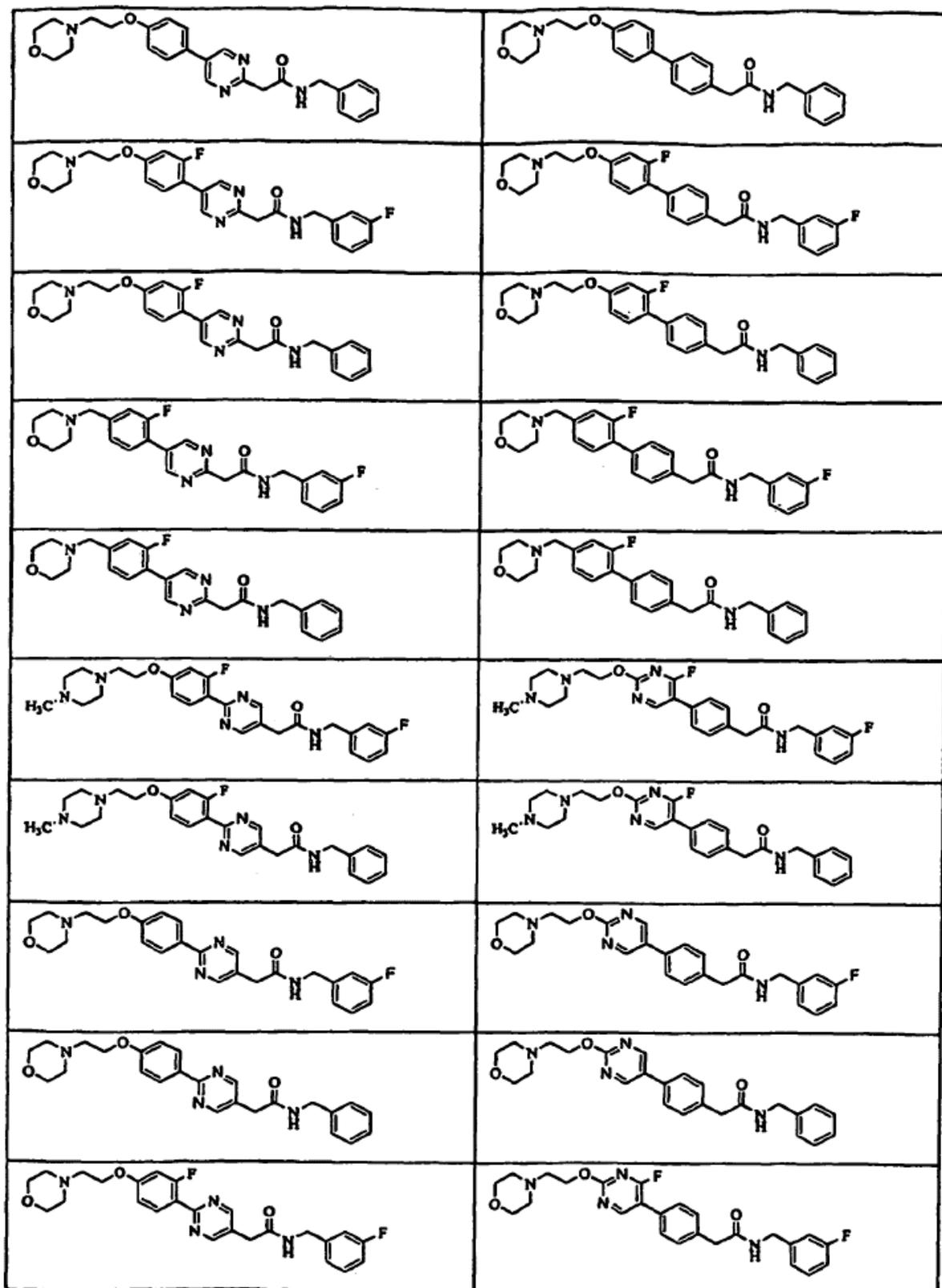
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
126		 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCC3=C(F)C(=CC(=C3)F)OCCCN4CCOCC4</chem>
127		 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCC3=C(F)C(=CC(=C3)F)OCCCN4CCN(C)CC4</chem>
128		 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCC3=C(F)C(=CC(=C3)F)OCCCN4CCN(C)CC4</chem>
129		 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCC3=C(F)C(=CC(=C3)F)OCCCN4CCCCC4</chem>
130		 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2CC(=O)NCC3=C(F)C(=CC(=C3)F)OCCCN4CCCCC4</chem>

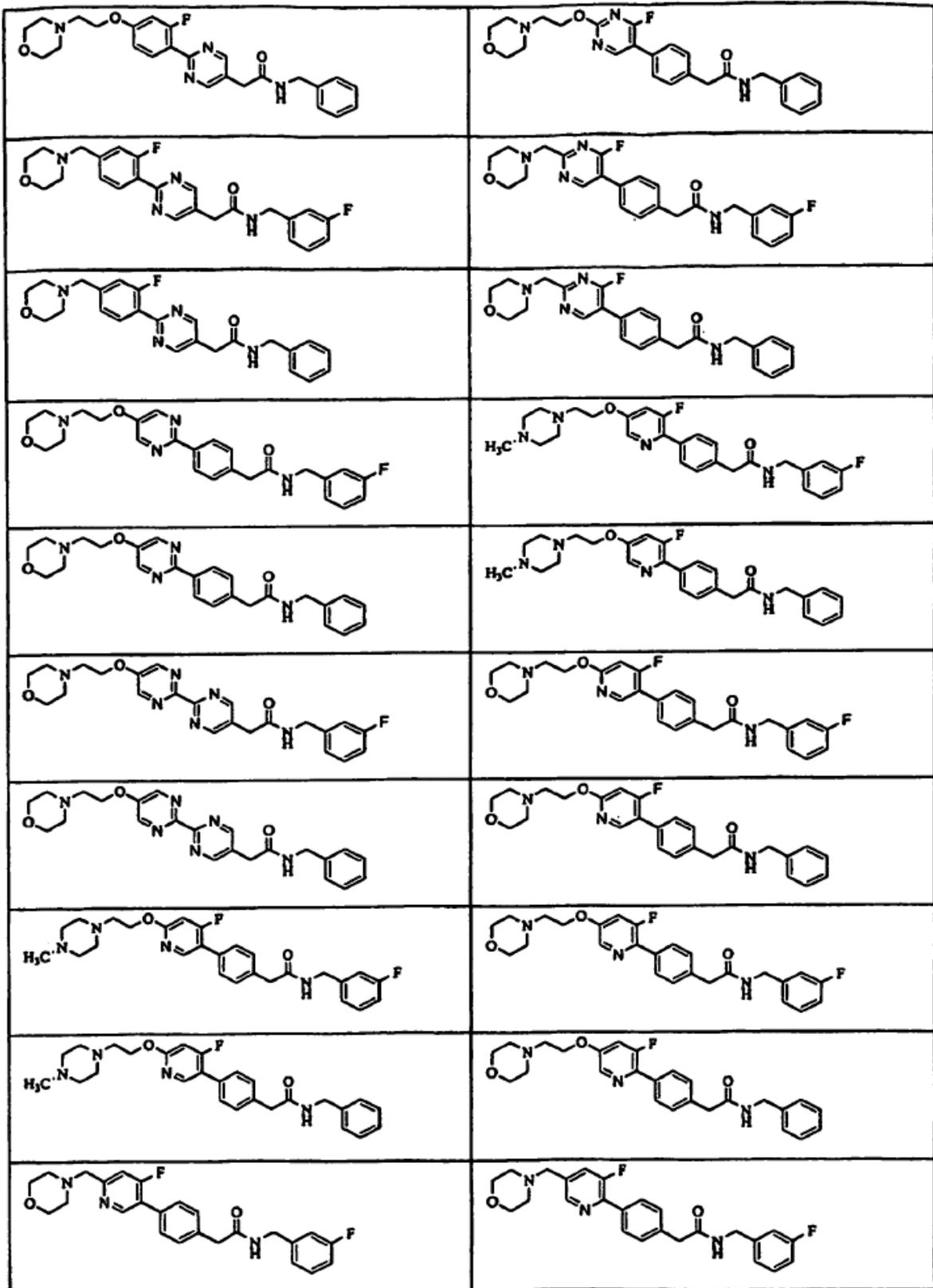
Compuesto nº	KX nº	Compuesto
131		
132		
133	2-392	
134	2-391	
135	329-N óxido	
136	2-393	
137	2-394	

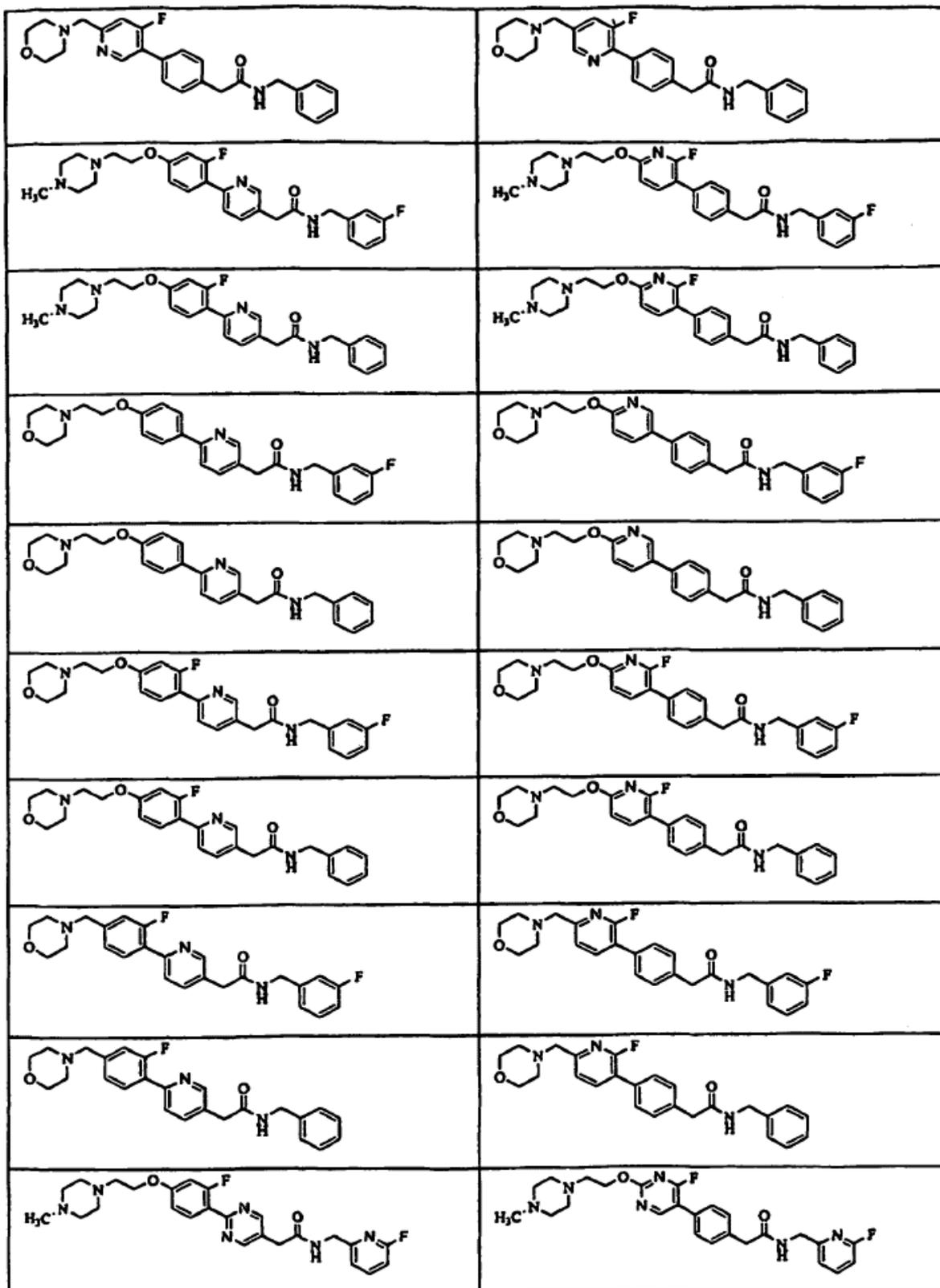
Otros Compuestos se enumeran en la Tabla 2.

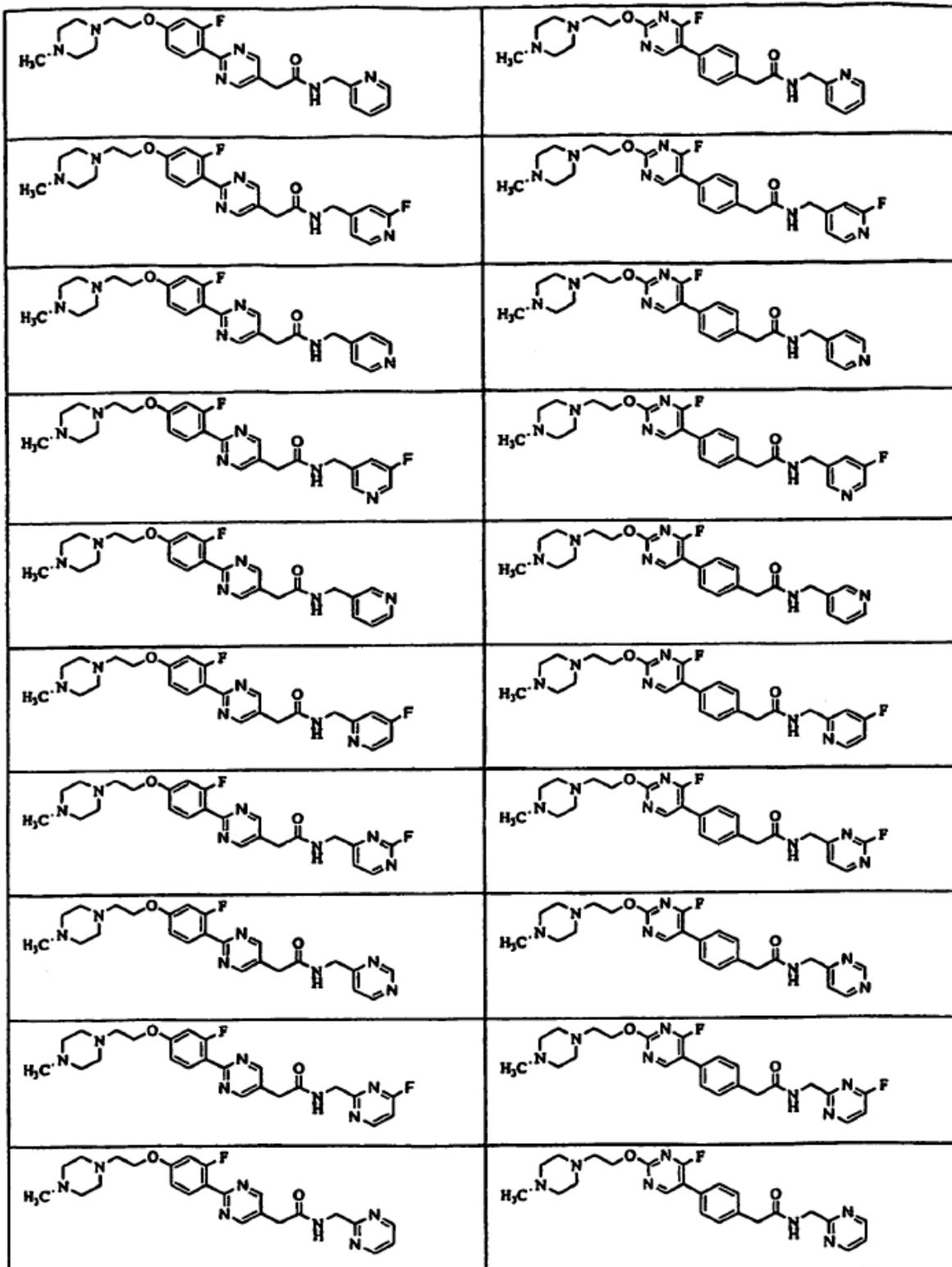
Tabla 2

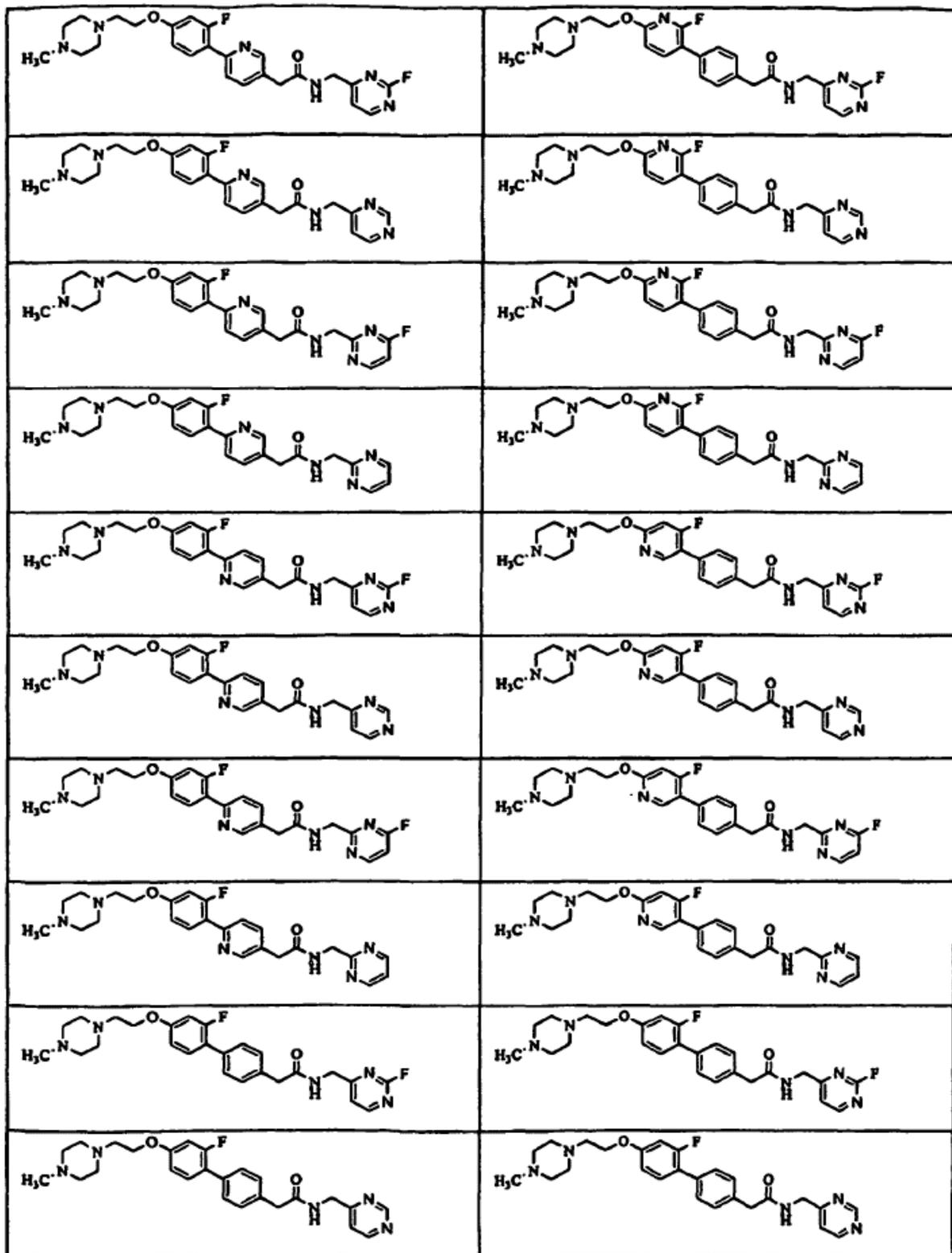
	
	
	

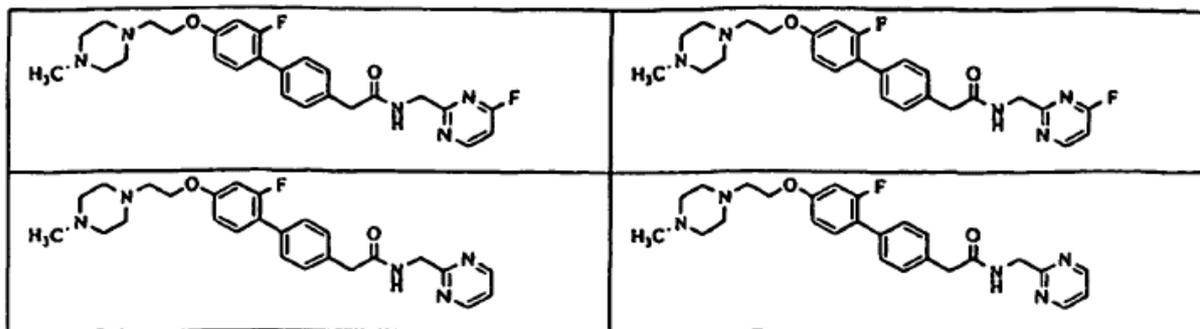












La invención se refiere a un solvato de un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII. La invención se refiere además a un hidrato de un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII.

5 La invención se refiere además a una sal de adición de ácido de un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII. Por ejemplo, una sal de hidrocloreto.

La invención se refiere además a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una de las Fórmulas I-XIII.

La invención incluye composiciones que comprenden un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Ciertos compuestos de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

La invención incluye además un método para evitar o tratar un trastorno de proliferación celular administrando una composición farmacéutica que incluye un compuesto según una de las Fórmulas I-XIII, o una sal, solvato o hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

15 Por ejemplo, el trastorno de proliferación celular es pre-cáncer o cáncer. El trastorno de proliferación celular tratado o evitado por los compuestos de la invención puede ser un cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

El trastorno de proliferación celular tratado o evitado por los compuestos de la invención puede ser un trastorno hiperproliferativo.

El trastorno de proliferación celular tratado o evitado por los compuestos de la invención puede ser soriasis.

20 Por ejemplo, el tratamiento o prevención del trastorno proliferativo puede darse a través de la inhibición de una tirosina quinasa. Por ejemplo, la tirosina quinasa puede ser Src quinasa o quinasa de adhesión focal (FAK).

La composición farmacéutica de la invención puede modular una ruta quinasa. Por ejemplo, la ruta quinasa es una ruta Src quinasa, o ruta de quinasa de adhesión focal.

25 La composición farmacéutica de la invención puede modular una quinasa directamente. Por ejemplo, la quinasa es Src quinasa o quinasa de adhesión focal.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles para tratar o evitar una infección microbiana, tal como una infección bacteriana, fúngica, parasitaria o vírica.

30 Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado del Compuesto 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 y 137. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye el Compuesto 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 o 137.

35 Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la Tabla 2.

40 Un compuesto de la invención puede usarse como un agente farmacéutico. Por ejemplo, un compuesto de la invención se usa como un agente anti-proliferativo, para tratar seres humanos y/o animales, tal como para tratar seres humanos y/u otros mamíferos. Los compuestos pueden usarse sin limitación, por ejemplo, como agentes anti-

cancerígenos, anti-angiogénesis, anti-microbianos, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios y/o anti-virales. Además, los compuestos pueden usarse para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración macular y soriasis. Los agentes anti-cancerígenos incluyen agentes anti-metastáticos.

5 El compuesto de la invención usado como un agente farmacéutico puede seleccionarse a partir de los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como un agente farmacéutico es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 o 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como un agente farmacéutico se selecciona de los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

Ciertos agentes farmacéuticos incluyen un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la Tabla 2.

15 En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o uno de las Fórmulas II-XIII, se usa para tratar o evitar un trastorno de proliferación celular en un sujeto. En un aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es pre-cáncer o cáncer. En otros aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En otra realización, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se da a través de la inhibición de unas quinasas. En otra realización, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se da a través de la inhibición de una tirosina quinasa. En otra realización, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se da a través de la inhibición de Src quinasa o quinasa de adhesión focal (FAK). En otra realización, el sujeto es un mamífero. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

25 La invención ha finalizado en un método para tratar o prevenir cáncer o un trastorno de proliferación celular en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o uno de las Fórmulas II-XIII. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa no competitivo con ATP. El compuesto de la invención puede inhibir una quinasa directamente, o puede afectar a la ruta de la quinasa.

30 Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos usados en la memoria, ejemplos y reivindicaciones añadidas, se recogen aquí.

35 Las proteínas quinasas son una gran clase de enzimas que catalizan la transferencia del γ -fosfato del ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están íntimamente implicadas en el control de diversas funciones celulares importantes, quizás las más notables: transducción de señales, diferenciación y proliferación. Se ha estimado que hay aproximadamente 2.000 proteína quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de éstas fosforila sustratos particulares de proteína/péptido, todas ellas unen el mismo segundo sustrato ATP en un sitio altamente conservado. Aproximadamente el 50% de los productos oncogénicos conocidos son proteína tirosina quinasas (PTKs), y su actividad quinasa se ha mostrado que lleva a la transformación celular.

40 Las PTKs pueden clasificarse en dos categorías, las PTKs del receptor de membrana (por ejemplo, PTKs del receptor del factor de crecimiento) y las PTKs que no son de receptores (por ejemplo, la familia Src de productos de proto-oncogén y quinasa de adhesión focal (FAK)). La hiperactivación de Src se ha presentado en un número de cánceres humanos, incluyendo los de colon, mama, pulmón, vejiga y piel, además de en cáncer gástrico, leucemia de las células pilosas y neuroblastoma.

45 “Tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que da por resultado la mejora del proceso, enfermedad, trastorno, etc. “Tratar” o “tratamiento” de un estado de enfermedad incluye: (1) prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, aunque no experimente aún o presente síntomas del estado de enfermedad; (2) inhibir el estado de enfermedad, es decir, poner freno al desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

50 “Estado de enfermedad” significa cualquier enfermedad, trastorno, proceso, síntoma o indicación.

Como se usa en este documento, el término “trastorno de proliferación celular” se refiere a procesos en que el crecimiento irregular y/o anormal de células puede llevar al desarrollo de un proceso o enfermedad indeseado, que puede ser canceroso o no canceroso, por ejemplo, un proceso soriático. Como se usa en este documento, los términos “proceso soriático” o “soriasis” se refieren a trastornos que implican la hiperproliferación de queratinocitos, infiltración celular inflamatoria y alteración de la citoquina.

En una realización preferida, el trastorno de proliferación celular es cáncer. Como se usa en este documento, el término “cáncer” incluye tumores sólidos, tales como cánceres de pulmón, mama, colon, ovario, cerebro, hígado, páncreas, próstata, melanoma maligno, de piel distinto de melanoma, además de tumores y/o malignidades hematológicas, tales como leucemia y linfomas infantiles, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica tal como leucemia linfoblástica aguda, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasma de células plasmáticas, neoplasma linfoide y cánceres asociados con SIDA.

Además de procesos soriáticos, los tipos de enfermedades proliferativas que pueden tratarse usando las composiciones de la presente invención son quistes epidérmicos y dermoides, lipomas, adenomas, hemangiomas capilares y cutáneos, linfangiomas, lesiones de nevus, teratomas, nefromas, miofibromatosis, tumores osteoplásticos y otras masas displásicas y similares. Las enfermedades proliferativas pueden incluir displasias y trastornos similares.

Una “cantidad eficaz” de un compuesto de la invención descrita es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, da por resultado una regresión de la enfermedad o trastorno en el sujeto. Así, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención descrita es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene un trastorno de proliferación celular, da por resultado la regresión del crecimiento celular en el sujeto. La cantidad del compuesto descrito para administrar a un sujeto dependerá del trastorno particular, el modo de administración, los compuestos co-administrados, si hay alguno, y las características del sujeto, tal como salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

Como se usa en este documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto, o una combinación de compuestos, de la presente invención, efectiva cuando se administra solo o en una combinación como un agente anti-proliferativo. Por ejemplo, una cantidad efectiva se refiere a una cantidad del compuesto presente en una formulación o en un dispositivo médico dado a un paciente o sujeto receptor suficiente para provocar la actividad biológica, por ejemplo, actividad anti-proliferativa, tal como, por ejemplo, actividad anti-cancerígena o actividad anti-neoplásica. La combinación de compuestos es opcionalmente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe por ejemplo, por Chou y Talalay, *Adv Enzyme Regul.*, vol. 22, pp. 27-55 (1984), se da cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente solo. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones por debajo de las óptimas de los compuestos. La sinergia puede estar en términos de menor citotoxicidad, o efecto anti-proliferativo aumentado, o algún otro efecto beneficioso de la combinación comparado con los componentes individuales.

“Una cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos puede formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un ser humano o un animal. Por consiguiente, los compuestos o las formulaciones pueden administrarse, por ejemplo, por medio de rutas oral, parenteral o tópica, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto. En realizaciones alternativas, los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención pueden usarse para recubrir o impregnar un dispositivo médico, por ejemplo, una endoprótesis coronaria.

El término “cantidad profilácticamente eficaz” significa una cantidad eficaz de un compuesto o compuestos, de la presente invención que se administra para evitar o reducir el riesgo de proliferación celular no deseada.

“Efecto farmacológico” como se usa en este documento, abarca efectos producidos en el sujeto que alcanzan el propósito pretendido de una terapia. En una realización preferida, un efecto farmacológico significa que los indicios principales del sujeto a tratar se previenen, alivian o reducen. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería uno que da por resultado la prevención, alivio o reducción de indicios principales en un sujeto tratado. En otra realización preferida, un efecto farmacológico significa que los trastornos o síntomas de los indicios principales del sujeto a tratar se previenen, alivian o reducen. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería uno que da por resultado la prevención o reducción de indicios principales en un sujeto tratado.

Con respecto a los compuestos químicos útiles en la presente invención, los siguientes términos pueden ser aplicables:

El término “sustituido”, como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, con tal que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución de por resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (*es decir*, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces anulares, como se usan en este documento, son dobles enlaces que están formados entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se dan en los actuales compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por medio de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos del carbono incluyen C-13 y C-14.

5 Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica como preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por aumento de síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, pueden estar también presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos los isómeros estables dichos se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se proponen todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Se considera también que todos los tautómeros de compuestos mostrados o descritos son parte de la presente invención.

10 Cuando se da cualquier variable (por ejemplo, R₁) más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada incidencia es independiente de su definición en todas las demás incidencias. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R₁, entonces el grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta dos restos R₁ y R¹ en cada incidencia se selecciona independientemente de la definición de R₁. Además, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables, aunque solo si dichas combinaciones dan por resultado compuestos estables.

15 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede enlazarse a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo por medio del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido por medio de cualquier átomo en dicho sustituyente. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables, aunque solo si dichas combinaciones dan por resultado compuestos estables.

20 Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos pueden convertirse a N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para dar otros compuestos de la presente invención. Así, se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados, cuando se permite por valencia y estructura, incluyen tanto el compuesto como se muestra y su derivado N-óxido (que puede designarse como N→O o N⁺-O). Además, en otros ejemplos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención pueden convertirse a compuestos N-hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, los compuestos N-hidroxi pueden prepararse por oxidación de la amina parental mediante un agente oxidante tal como *m*-CPBA. También se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados o reivindicados, cuando se permite por valencia y estructura, cubren tanto el compuesto como se muestra como sus derivados N-hidroxi (*es decir*, N-OH) y N-alcoxi (*es decir*, N-OR, en donde R es alquilo C₁₋₆, alquenido C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₁₄ o heterociclo de 3-14 miembros, sustituido o no sustituido).

25 Cuando un átomo o resto químico está seguido por un intervalo numérico en subíndice (por ejemplo, C₁₋₆), significa que la invención abarca cada número dentro del intervalo además de todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" significa que incluye grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6; 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-1, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos.

30 Como se usa en este documento, se pretende que "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena, tanto lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, se pretende que alquilo C₁₋₆ incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen, aunque no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo. "Alquilo" además incluye grupos alquilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo sustituyendo uno o más átomos de carbono del esqueleto hidrocarbonado. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y más preferiblemente cuatro o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular, y más preferiblemente tienen cinco o seis carbonos en la estructura anular.

35 A menos que el número de carbonos se especifique de otra forma, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se define anteriormente, pero que tiene de uno a diez, más preferiblemente de uno a seis, átomos de carbono en su estructura esquelética. "Alquenido inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, 2-5 átomos de carbono.

El término "alquilo" incluye además tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenido, alquinilo, halógeno,

hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Un resto "alquilarilo" o un "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclicos) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquenilo" incluye además grupos alquenilo, que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que sustituyen uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular, y más preferiblemente tienen cinco o seis carbonos en la estructura anular. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen tres a seis átomos de carbono.

El término "alquenilo" incluye además tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes reemplazando a hidrógenos en uno o más átomos de carbono del esqueleto hidrocarbonado. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquinilo" incluye además grupos alquinilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo sustituyendo uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen tres a seis átomos de carbono.

El término "alquinilo" incluye además tanto "alquinos no sustituidos" como "alquinos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan a hidrógeno en uno o más átomos de carbono del esqueleto hidrocarbonado. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, que incluyen grupos aromáticos de 5 y 6 miembros "no conjugados", o de un único anillo, que pueden incluir desde cero a cuatro heteroátomos, además de sistemas "conjugados", o multicíclicos, con al menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Además, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, bezoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzotiazol, benzimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, benzotiofeno, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina o indolizina. Esos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura anular pueden además estar referidos como "heterociclos de arilo", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes como se describe anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye

alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsufinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo pueden además estar condensados o unidos con puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar así un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

Como se usa en este documento, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" se refiere generalmente a un resto en donde todos los hidrógenos están sustituidos por átomos de halógeno.

"Contraión" se usa para representar una pequeña especie cargada de forma negativa tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

El término "sustituyente distinto de hidrógeno" se refiere a sustituyentes distintos de hidrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos halógeno, grupos hidroxilo, grupos arilo, etc.

Como se usa en este documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende significar cualquier anillo estable monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo, un carbociclo C₃₋₁₄ pretende significar un anillo mono, bi o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Ejemplos de carbociclos incluyen, aunque no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos con puentes se incluyen también en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo con puente se da cuando uno o más átomos de carbonos unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se nota que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo se une por puente, los sustituyentes enumerados para el anillo pueden estar también presentes en el puente. Los anillos condensados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro también se incluyen.

Como se usa en este documento, el término "heterociclo" o "heterocíclico" pretende significar cualquier anillo estable monocíclico, bicíclico o tricíclico que es saturado, insaturado o aromático, y comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos anulares, por ejemplo, heteroátomos o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo bicíclico o tricíclico puede tener uno o más heteroátomos situados en un anillo, o los heteroátomos pueden situarse en más de un anillo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p donde p = 1 o 2). Cuando un átomo de nitrógeno se incluye en el anillo es o bien N o NH, dependiendo de si está o no unido a un doble enlace en el anillo (es decir, un hidrógeno está presente si se necesita mantener la valencia triple del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, como se define). El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de por resultado estructuras estables. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden sustituirse en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar cuaternizado opcionalmente. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo excede de 1, entonces esos heteroátomos no son adyacentes el uno del otro. Los anillos con puente se incluyen también en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, aunque no están limitados a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se nota que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes enumerados para el anillo pueden estar presentes también en el puente. También se incluyen los anillos espiro y condensados.

Como se usa en este documento, el término "heterociclo aromático" o "heteroarilo" pretende significar un anillo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5, 6 o 7 miembros, estable, o un anillo heterocíclico aromático bicíclico, de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, heteroátomos 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, solo uno de los dos anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden serlo ambos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo puede estar condensado además o tener puente como se define anteriormente para los heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Se va a notar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más que 1.

Ejemplos de heterociclos incluyen, aunque no están limitados a, acridinilo, azocinilo, benzimida, zolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilino, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indoliznilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo,

isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendiofenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pinolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

“Acilo” incluye compuestos y restos que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. “Acilo sustituido” incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

“Acilamino” incluye restos en donde un resto acilo está unido a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

“Aroilo” incluye compuestos y restos con un resto arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

“Alcoxialquilo”, “alquilaminoalquilo” y “tioalcoxialquilo” incluyen grupos alquilo, como se describe anteriormente, que incluyen además átomos oxígeno, nitrógeno o azufre que sustituyen uno o más átomos de carbono del esqueleto hidrocarbonado, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alqueno y alquino, sustituidos y no sustituidos, unidos de forma covalente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxilo) incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con grupos tales como alqueno, alqueno-halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o unos restos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, aunque no están limitados a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término “ticarbonilo” o “ticarboni” incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo azufre.

El término “éter” incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye “alcoxialquilo” que se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino unido de forma covalente a un átomo de oxígeno que está unido de forma covalente a otro grupo alquilo.

El término “éster” incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término “éster” incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alqueno o alquino son como se definen anteriormente.

El término “tioéter” incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre unido a dos carbonos o heteroátomos diferentes. Ejemplos de tioéteres incluyen, aunque no están limitados a, alc-tioalquilos, alc-tioalquenos y alc-tioalquinos. El término “alc-tioalquilos” incluyen compuestos con un grupo alquilo, alqueno o alquino unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De forma similar, el término “alc-tioalquenos” y “alc-tioalquinos” se refiere a compuestos o restos en donde un grupo alquilo, alqueno o alquino está unido a un átomo de azufre que está unido de forma covalente a un grupo alquino.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un $-\text{OH}$ o $-\text{O}^-$.

“Policiclilo” o “radical policíclico” se refiere a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclilos) en que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos. Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos “con puente”. Cada uno de los anillos del

policiclo puede sustituirse con dichos sustituyentes como se describe anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

Un "grupo aniónico" como se usa en este documento, se refiere a un grupo que está cargado de forma negativa a pH fisiológico. Grupos aniónicos preferidos incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato o fosforotioato o equivalentes funcionales de los mismos. "Equivalentes funcionales" de grupos aniónicos pretenden incluir bioisómeros, por ejemplo, bioisómeros de un grupo carboxilato. Los bioisómeros abarcan tanto equivalentes bioisotéricos clásicos como equivalentes bioisotéricos no clásicos. Se conocen bioisómeros clásicos y no clásicos en la técnica (véase, por ejemplo, Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc.; San Diego, California, 1992, pp. 19-23). Un grupo aniónico particularmente preferido es un carboxilato.

En la presente memoria, la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero por conveniencia en algunos casos, aunque la presente invención incluye todos los isómeros tales como isómero geométrico, isómero óptico basado en un carbono asimétrico, estereoisómero, tautómero y similares que se dan de forma estructural y una mezcla de isómeros y no se limita a la descripción de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquiera de los isómeros o una mezcla. Por lo tanto, un átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la molécula y un compuesto ópticamente activo y un compuesto racémico puede estar presente en el compuesto actual, aunque la presente invención no está limitada a ellos e incluye cualquiera. Además, un polimorfismo cristalino puede estar presente aunque no es limitante, aunque cualquier forma cristalina puede estar sola o ser una mezcla de formas cristalinas, o un anhídrido o hidrato. Además, el llamado metabolito que se produce por degradación del actual compuesto *in vivo* se incluye en el alcance de la presente invención.

"Isomerismo" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas aunque difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de alguna otra se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir o bien como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como o bien un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, puede caracterizarse un estereoisómero mediante la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral bajo consideración se clasifican de acuerdo con la Regla de Secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al, *Angew. Chem Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J., *Chem Educ.* 1964, 41, 116).

"Isómeros geométricos" significa los diastereómeros que deben su existencia a rotación impedida por dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian en sus nombre por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o el lado contrario del doble enlace en la molécula según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Además, las estructuras y otros compuestos tratados en esta solicitud incluyen todos los isómeros atropícos de los mismos. "Isómeros atropícos" son un tipo de estereoisómero en que los átomos de dos isómeros están dispuestos de forma diferente en el espacio. Los isómeros atropícos deben su existencia a una rotación restringida provocada por el impedimento de rotación de grupos grandes sobre un enlace central. Dichos isómeros atropícos existen típicamente como una mezcla, sin embargo, como resultado de recientes avances en las técnicas cromatográficas, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropícos en casos selectos.

Los términos "polimorfos cristalinos" o "polimorfos" o "formas cristalinas" significa estructuras cristalinas en las que un compuesto (o sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetado cristalino, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Diferentes formas cristalinas normalmente tiene diferentes patrones de difracción de rayos X, espectro infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, grado de cristalización,

temperatura de almacenaje, y otros factores, pueden provocar que domine una forma cristalina. Los polimorfos cristalinos de los compuestos pueden prepararse por cristalización bajo condiciones diferentes.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma o bien hidratada o deshidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dehidratos, etc. Ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

“Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades o bien estequiométricas, o no estequiométricas, de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.

“Tautómeros” se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de los átomos, pero que existen en fácil y rápido equilibrio. Se va a entender que los compuestos de Fórmula I pueden representarse como diferentes tautómeros. Debería entenderse además que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas pretenden estar dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma tautómera.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en una forma tautomérica que se pretende que además esté englobada dentro del alcance de la presente invención.

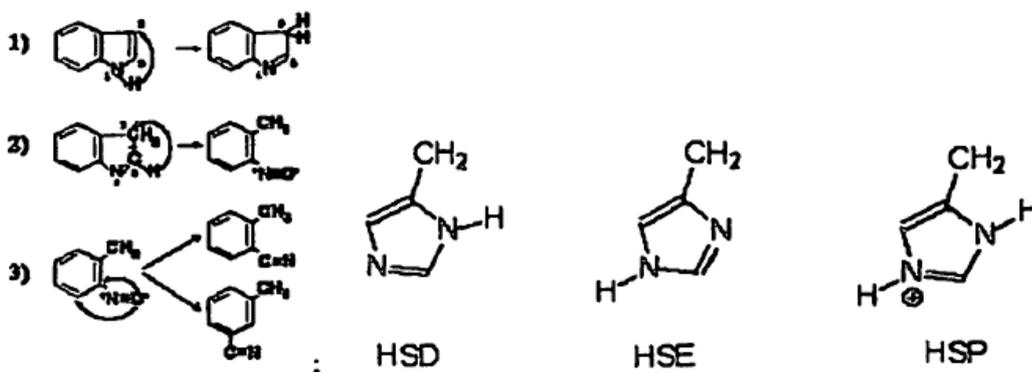
Los compuestos, sales y profármacos de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas las formas tautoméricas dichas están incluidas en el alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en disolución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Incluso aunque un tautómero pueda describirse, la presente invención incluye todos los tautómeros de los actuales compuestos.

Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta reacción da por resultado en la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. En disoluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones se denomina tautomerismo.

De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, dos se observan normalmente. En el tautomerismo ceto-enol se da un cambio simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo anillo-cadena, se muestra por la glucosa. Surge como un resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de la cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darla una forma cíclica (en forma de anillo).

Las tautomerizaciones se catalizan mediante: Base: 1. desprotonación; 2. formación de anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación a una posición diferente del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. desprotonación a una posición diferente adyacente al catión.

Los pares tautoméricos comunes son: tautomerismo cetona – enol, amida – nitrilo, lactama – lactima, amida – ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en las bases nucleicas guanina, timina y citosina), amina – enamina y enamina – enamina. Los ejemplos incluyen:



Se notará que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos. Se tiene que entender por consiguiente, que los isómeros que surgen de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros) están incluidos en el alcance de la invención, a menos que se indique otra cosa. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma esencialmente pura mediante técnicas clásicas de separación y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Además, las estructuras y otros compuestos y restos tratados en esta solicitud incluyen también todos los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir tanto la geometría E como la Z, donde sea apropiado. Los compuestos de esta invención pueden existir en forma estereoisomérica, por lo tanto pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas.

Como se usa en este documento, el término “análogo” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que difiere ligeramente en composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Así, un análogo es un Compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, aunque no en estructura u origen al compuesto de referencia.

Como se define en este documento, el término “derivado”, se refiere a compuestos que tienen una estructura central común, y están sustituidos con diversos grupos como se describe en este documento. Por ejemplo, todos los compuestos representados por fórmula I son derivados indol, y tiene fórmula I como un núcleo común.

El término “bioisótero” se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro, ampliamente similar, átomo o grupo de átomos. El objetivo de una sustitución bioisostérica es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto parental. La sustitución bioisostérica puede estar basada fisicoquímicamente o topológicamente. Ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen sulfonimidas de acilo, tetrazol, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y La Voie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996).

Una “composición farmacéutica” es una formulación que contiene los compuestos descritos en una forma adecuada para la administración al sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba única en un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y se varía según el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que es a menudo necesario hacer variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la edad y la enfermedad del paciente. La dosificación dependerá además de la ruta de administración. Una variedad de rutas se contempla, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhaladores. En una realización preferida, el compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

El término “dosis rápida” se refiere a formulaciones de compuesto que son formas de dosificación de rápida dispersión.

El término “liberación inmediata” se define como una liberación de compuesto a partir de una forma de dosificación en un periodo de tiempo relativamente breve, generalmente hasta aproximadamente 60 minutos. El término “liberación modificada” se define por incluir liberación retrasada, liberación extendida, y liberación en pulsos. El término “liberación en pulsos” se define como una serie de liberaciones de fármaco a partir de una forma de dosificación. El término “liberación sostenida” o “liberación extendida” se define como liberación continua de un compuesto a partir de una forma de dosificación durante un periodo prolongado.

Un “sujeto” incluye mamíferos, por ejemplo, seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, pájaros y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, aves de corral y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, pájaros y similares). Lo más preferiblemente, el sujeto es ser humano.

Como se usa en este documento, la frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra forma indeseable, e incluye excipiente que es aceptable para uso veterinario además de uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa en la solicitud y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

Los compuestos de la invención son capaces de formación adicional de sales. Todas estas formas se contemplan además en el alcance de la invención reivindicada.

“Sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológicamente deseada de los compuestos parentales.

- 5 Como se usa en este documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto parental se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental frustrado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen, aunque no están limitadas a, las derivadas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano-disulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftóico, isetionico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propionico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluensulfónico, y los aminoácidos que se dan normalmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.
- 10
- 15
- 20 Otros ejemplos incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se sustituye por un ión metálico, por ejemplo,
- 25 un ión metálico alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Debería entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en este documento, de la misma sal.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto parental que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de las dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos parecidos al éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, aunque no estar limitadas a, las sales de hidrocloruro y acetato de los compuestos que contienen amina alifática, que contienen hidroxilamina y que contienen imina, de la presente invención.
- 35

- 40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse además como ésteres, por ejemplo ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse a su correspondiente éster, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse a su correspondiente éster, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

- 45 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como profármacos, por ejemplo profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos “pro-fármaco” y “profármaco” se usan de forma intercambiable en este documento y se refiere a cualquier compuesto que libere un fármaco parental activo *in vivo*. Como los profármacos se conocen por mejorar numerosas cualidades deseables de compuestos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden repartirse en forma de profármaco. Así, la presente invención pretende cubrir los profármacos de los compuestos actualmente reivindicados, métodos de reparto de los mismos y composiciones que contienen los mismos. Los “profármacos” pretenden incluir cualquier vehículo unido de forma covalente que libera un fármaco parental activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de una forma tal que las modificaciones se parten, o bien en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfidrido, carboxi o carbonilo, se une a cualquier grupo que puede partirse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfidrido libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.
- 50
- 55

Ejemplos de profármacos incluyen, aunque no están limitados a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y benzoatos) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), bases de N-Mannich,

bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, ésteres de cetales y enoles de grupos funcionales cetona y aldehído en compuestos de Fórmula I, y similares, véase Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

5 "Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o evita esa reactividad. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2ª ed. 1991); Harrison y Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); y Kocienski, Protecting Groups (Verlag, 3ª ed. 2003).

10 El término "grupo protector de amina" pretende significar un grupo funcional que convierte una amina, amida u otro resto que contiene nitrógeno en un grupo químico diferente que es esencialmente inerte a las condiciones de una reacción química particular. Los grupos protectores de amina se eliminan preferiblemente de forma fácil y selectiva con buen rendimiento bajo condiciones que no afectan a otros grupos funcionales de la molécula. Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, aunque no están limitados a, formilo, acetilo, bencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, *t*-butiloxicarbonilo (Boc), *p*-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo (TMS), fluorenil-metiloxicarbonilo, 2-trimetilsilil-etiloxicarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (CBZ), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), grupos tritilo y tritilo sustituido, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC) y similares. Otros grupos protectores de amina adecuados se identifican directamente por los expertos en la técnica.

Grupos protectores hidroxil representativos incluyen aquellos donde el grupo hidroxil está o bien acilado o alquilado, tal como bencilo y éteres de tritilo además de alquiléteres, tetrahidropiraniéteres, trialkilsililéteres y aliléteres.

20 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y una formulación en un agente terapéutico eficaz.

25 En la solicitud, las formas singulares incluyen además el plural, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende normalmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente solicitud controlará.

Todos los porcentajes y relaciones usadas en este documento, a menos que se indique otra cosa, son en peso.

30 "Terapia de combinación" (o "co-terapia") incluye la administración de un compuesto de la invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico que pretende proporcionar el efecto beneficioso a partir de la co-acción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, aunque no está limitado a, co-acción farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación típicamente se lleva a cabo sobre un periodo de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). "Terapia de combinación" puede, aunque generalmente no, pretender abarcar la administración de 35 dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separada que incidentalmente y arbitrariamente dan por resultado las combinaciones de la presente invención.

40 "Terapia de combinación" pretende abrazar la administración de estos agentes terapéuticos en una manera secuencial, esto es, en donde cada agente terapéutico se administra a un tiempo diferente, además de la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una manera esencialmente simultánea. La administración esencialmente simultánea puede conseguirse, por ejemplo, administrando al sujeto una única cápsula que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o esencialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier ruta apropiada que incluye, aunque no está limitada a, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares y absorción directa a través de tejidos de 45 membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante la misma ruta o por diferentes rutas. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse oralmente. De forma alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en que los agentes terapéuticos se 50 administran no es estrechamente crítica.

55 "Terapia de combinación" abarca además la administración de los agentes terapéuticos como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin fármacos (por ejemplo, cirugía o tratamiento por radiación). Donde la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento sin fármacos, el tratamiento sin fármacos puede llevarse a cabo a cualquier tiempo adecuado con tal que se alcance un efecto beneficioso a partir de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin fármacos. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se alcanza aún cuando el tratamiento sin fármacos se quita temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

A través de la descripción, donde las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones consisten además esencialmente en o consisten en, los componentes enumerados. De forma similar, donde los procedimientos se describen como que tienen, incluyen o comprenden etapas específicas de procedimiento, los procedimientos consisten además esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, debería entenderse que el orden de las etapas o el orden de la realización de ciertas acciones son inateriales con tal que la invención permanezca operable. Además, dos o más etapas o acciones pueden llevarse a cabo simultáneamente.

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran de forma oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización preferida, el compuesto se administra oralmente. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas rutas de administración.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y proceso médico del paciente; la severidad del proceso a tratar; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesario para evitar, contrarrestar o frenar el progreso del proceso.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención pueden encontrarse en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en este documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparados farmacéuticos en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos sólidos inertes o diluyentes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en este documento.

En una realización, el compuesto se prepara para la administración oral, en donde los compuestos descritos o las sales de los mismos se combinan con un vehículo o diluyentes sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, jarabes, disoluciones, suspensiones y similares.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en peso del ingrediente activo y un aglutinante tal como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, sacarina, xilitol y similares. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, a menudo contiene, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

En algunas realizaciones, diversos materiales distintos están presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los comprimidos están recubiertos con shellac, azúcar o ambos. En algunas realizaciones, un jarabe o elixir contiene, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja, y similares.

Para algunas realizaciones relacionadas con la administración parental, los compuestos descritos, o sales, solvatos, tautómeros o polimorfos de los mismos, pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar disoluciones inyectables o suspensiones. Las composiciones inyectables son preferiblemente disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan según métodos convencionales de mezcla, granulado o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1 a 75%, preferiblemente aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

Por ejemplo, las disoluciones inyectables se producen usando disolventes tales como aceite de sésamo o cacahuete o propilenglicol acuoso, además de disoluciones acuosas de sales solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos. En algunas realizaciones, se preparan dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones normales de almacenaje y uso, estos preparados contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los términos "administración parenteral" y "administrado de forma parenteral" como se usa en este documento significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica; intraperitoneal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoideo, intraespinal e intraesternal.

Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, preparados tópicos, supositorios o enemas. Los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes,

humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan según métodos convencionales de mezcla, granulado o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1 a 75%, preferiblemente aproximadamente 1 a 50%, del ingrediente activo.

5 En algunas realizaciones, los compuestos se formulan para repartir el agente activo por administración pulmonar, por ejemplo, administración de una formulación en aerosol que contiene el agente activo a partir de, por ejemplo, un pulverizador con bomba manual, nebulizador o inhalador presurizado de dosis medida. En algunas realizaciones, formulaciones adecuadas de este tipo incluyen además otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos descritos como aerosoles eficaces.

10 Un dispositivo de reparto de fármacos para repartir aerosoles comprende un bote aerosol adecuado con una válvula de medida que contiene una formulación farmacéutica en aerosol como se describe y un alojamiento del accionador adaptado para contener el bote y permitir el reparto de fármaco. El bote en el dispositivo de reparto de fármacos tiene una cámara que representa más que aproximadamente 15% del volumen total del bote. A menudo, el polímero pretendido para la administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsiona en una mezcla de un disolvente, tensioactivo y propelente. La mezcla se mantiene bajo presión en un bote que se ha sellado con una válvula de medida.

Para administración nasal, puede usarse un vehículo o bien sólido o líquido. El vehículo sólido incluye un polvo basto que tiene tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras y dicha formulación se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales. En algunas realizaciones donde se usa el vehículo líquido, la formulación se administra como un pulverizador nasal o gotas e incluye disoluciones oleosas o acuosas de los ingredientes activos.

Se contemplan además formulaciones que son formas de dosificación rápidamente dispersables, también conocidas como formas de "dosis rápidas". En particular, algunas realizaciones de la presente invención se formulan como composiciones que liberan sus ingredientes activos en un periodo corto de tiempo, por ejemplo, típicamente menos que aproximadamente cinco minutos, preferiblemente menos que aproximadamente noventa segundos, más preferiblemente en menos que aproximadamente treinta segundos y lo más preferiblemente en menos que aproximadamente diez o quince segundos. Dichas formulaciones son adecuadas para la administración a un sujeto por medio de una variedad de rutas, por ejemplo, por inserción en una cavidad corporal o aplicación a una superficie corporal húmeda o una herida abierta.

30 Típicamente, una "dosis rápida" es una forma de dosificación sólida que se administra oralmente, que dispersa rápidamente en la boca, y por lo tanto no requiere gran esfuerzo en tragar y permite que el compuesto se ingiera o absorba rápidamente a través de membranas de mucosa oral. En algunas realizaciones, las formas de dosificación rápidamente dispersables adecuadas se usan además en otras aplicaciones, incluyendo el tratamiento de heridas y otras ofensas corporales y estados de enfermedad en que la liberación del medicamento por humedad suministrada de forma externa no es posible.

Las formas de "dosis rápidas" se conocen en la técnica; véase por ejemplo, formas de dosificación efervescente y recubrimientos de liberación rápida de micropartículas insolubles en las Patentes de EE.UU. núms. 5.578.322 y 5.607.697; espumas secas por congelación y líquidos en las Patentes de EE.UU. núms. 4.642.903 y 5.631.023; hilado en fusión de formas de dosificación en las Patentes de EE.UU. núms. 4.855.326, 5.380.473 y 5.518.730; fabricación de forma libre, sólida, en la Patente de EE.UU. núm. 6.471.992; matriz de vehículo basado en sacárido y un aglutinante líquido en las Patentes de EE.UU. núms. 5.587.172, 5.616.344, 6.277.406 y 5.622.719; y otras formas conocidas en la técnica.

Los compuestos de la invención se formulan además como formulaciones de "liberación pulsada", en que el compuesto se libera a partir de composiciones farmacéuticas en una serie de liberaciones (es decir, pulsos). Los compuestos se formulan además como formulaciones de "liberación sostenida" en que el compuesto se libera continuamente a partir de la composición farmacéutica sobre un periodo prolongado.

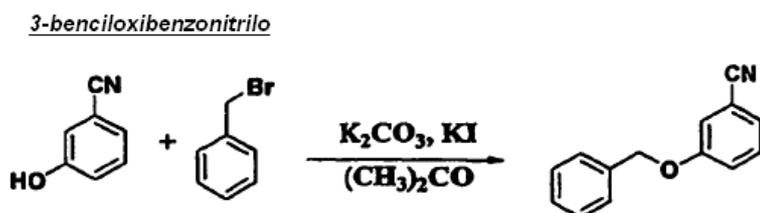
Se contemplan además formulaciones, por ejemplo, formulaciones líquidas, que incluyen agentes encapsuladores o solvatantes, cíclicos o acíclicos, por ejemplo, ciclodextrinas, poliéteres o polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), o más preferiblemente, derivados de β -ciclodextrina polianiónicos con un grupo salino de sulfonato sódico separado de la cavidad lipofílica mediante un grupo espaciador de alquiléter o polisacáridos. En una realización preferida, el agente es metilcelulosa. En otra realización preferida, el agente es un derivado de β -polidextrina polianiónica con una sal de sulfonato sódico separado de la cavidad lipofílica mediante un grupo espaciador butiléter, por ejemplo, CAPTISOL® (CyDex, Overland, KS). Un experto en la técnica puede evaluar las relaciones agente adecuado/formulación de compuesto descrito preparando una disolución del agente en agua, por ejemplo, un 40% en peso de disolución; preparando disoluciones en serie, por ejemplo, hacer disoluciones de 20%, 10%, 5%, 2,5%, 0% (control) y similares; añadiendo un exceso (comparado con la cantidad que puede solubilizarse por el agente) del compuesto descrito; mezclando bajo condiciones apropiadas, por ejemplo, calentamiento, agitación, sonicación y similares; centrifugando o filtrando las mezclas resultantes para obtener disoluciones claras; y analizando las disoluciones para la concentración del compuesto descrito.

5 Todas las publicaciones y documentos de patente citados en este documento se incorporan en este documento por referencia como si cada una de dichas publicaciones o documentos se indicara específica e individualmente para incorporarse en este documento por referencia. La citación de publicaciones y documentos de patentes no se pretende como una admisión de que cualquiera es una técnica previa pertinente, ni constituye ninguna admisión de los contenidos o fecha de las mismas. La invención que se ha descrito ahora por medio de descripción escrita, los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede practicarse en una variedad de realizaciones y que la descripción precedente y los ejemplos posteriores son con propósito de ilustración y no limitación de las reivindicaciones que siguen.

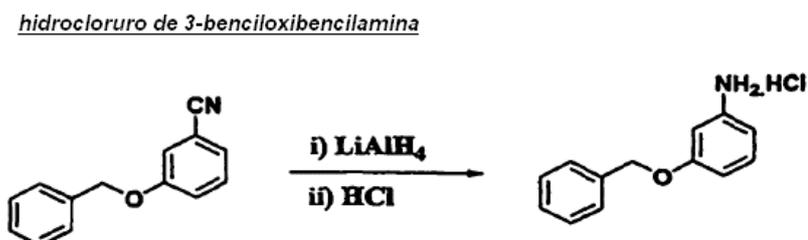
Ejemplos

10 Ejemplo 1: Síntesis

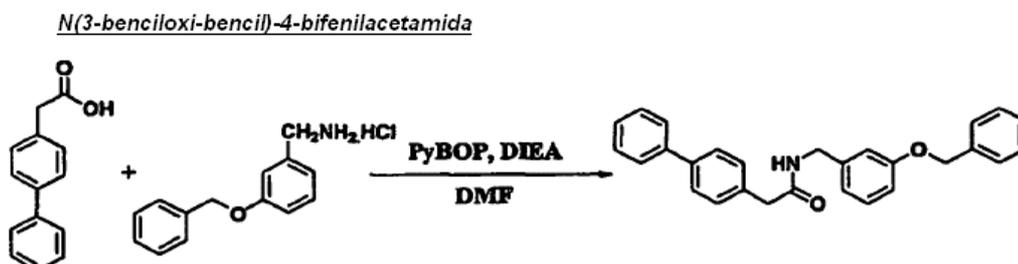
Las síntesis representativas de los compuestos de la invención se describen en este documento. La síntesis de los Compuestos 1 y 2 (KX1-136 y KX1-305).



15 A una disolución de 3-cianofenol (5,00 g, 42,00 mmoles) en acetona (100 ml), carbonato de potasio (5,79 g, 42,0 mmoles), yoduro de potasio (335 mg, 21,0 mmoles) y bromuro de bencilo (4,20 ml, 42,00 mmoles) se añadieron y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 12 horas (TLC, acetato de etilo:hexano 1:1, $R_f=0,6$), después el disolvente se elimina al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el éter diana como un aceite amarillo (8,46 g) 96% de rendimiento; ^1H RMN (DMSO (dimetilsulfóxido), 400 MHz): δ 7,51-7,33 (m, 9H), 5,16 (s, 2H).



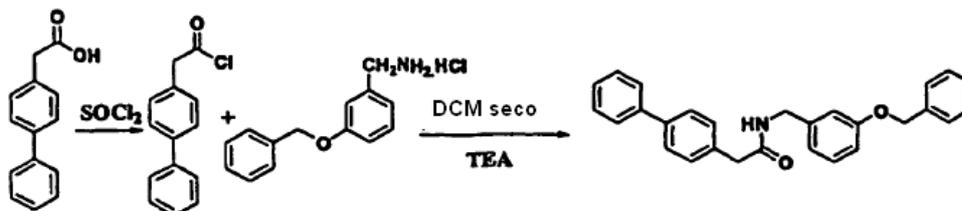
25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio, LAH (4,314 g, 113,684 mmoles) en éter seco (200 ml), se añadió una disolución de 3-benciloxibenzonitrilo en éter (7,92 g, 37,894 mmoles) en gotas durante 10 min a temperatura ambiente, y se deja agitar durante 4 horas (TLC, acetato de etilo:hexano 1:3, $R_f=0,5$), la reacción se apagó con 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se trató con 10 ml de HCl concentrado para formar precipitado blanco instantáneo (6 g), 68% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8,33 (s, 3H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (t, $J=10$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).



30 A una disolución de ácido 4-bifenilacético (2,29 g, 10,45 mmoles) en dimetilformamida, DMF, (30 ml) se añadió diisopropiletilamina, DIPA, (5,47 ml, 31,35 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió hexafluorofosfato de benzotriazoloxi-tris[pirrolidino]-fosfonio, PyBOPTM, (5,43 g, 10,45 mmoles) y se continuó la agitación durante 30 min adicionales, después se añadió hidrocloreuro de 3-benciloxibencilamina (2,6 g, 10,45

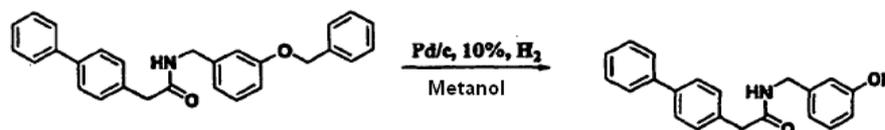
mmoles) y la agitación continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua enfriada con hielo, se aciduló con (10 ml) de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío para dar un polvo blanco amarillento del compuesto deseado (2,65 g), 62% de rendimiento.

- 5 Otro procedimiento implica el uso de formación de amida usando el cloruro de ácido como se muestra en la siguiente reacción.



- 10 A un ácido 4-bifenilacético (2,5 g) en un matraz, se añadió cloruro de tionilo (20 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió, y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío hasta sequedad, después el cloruro de ácido en bruto producido, 2,8 g, se disolvió en DCM seco (diclorometano) (30 ml), y se añadió en gotas a 0°C a la cantidad equimolar de la disolución 3-benciloxibencilamina en DCM (10 ml) con (1,5 moles) de trietilamina (TEA) y se agitó durante 5 horas, después se vertió en agua fría acidulada, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar la amida diana en 80% de rendimiento. – ¹H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 8,58 (t, J=12 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 4H), 7,44-7,29 (m, 10H), δ 7,21 (t, J=16,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J=6,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,24 (d, J=6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H).
- 15

Compuesto 1: N(3-hidroxi-bencil)-4-bifenilacetamida

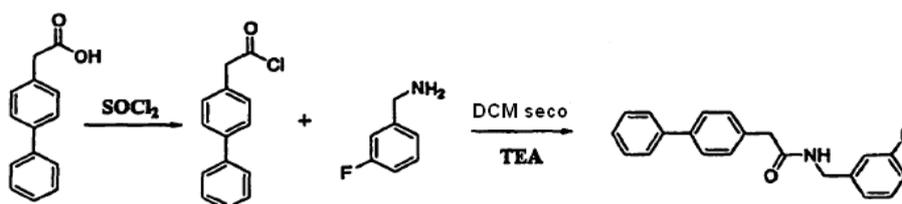


- 20 Para eliminar el grupo bencilo de este éter (5,00 g, 13,35 mmoles) se disolvió en metanol (20 ml), a esta disolución se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10% (355 mg, 2,21 mmoles) en un hidrogenador Parr (55 psi) durante 5 horas, se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó al vacío para dar el fenol diana como polvo amarillento (3,20 g), 84% de rendimiento, que cristalizó a partir de metanol para dar (1,5 g) de material cristalino blanco, pf = 169-170°C. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 9,34 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,63 (d, J=8 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8 Hz, 3H), 7,07 (t, J=8 Hz, 1H), 6,65-6,60 (m, 3H), 4,17 (d, J=5,6 Hz, 2H), 3,5 (s, 2H). FAB (bombardeo de átomo rápido) HRMS *m/e* calculado para (M+H) C₂₁H₂₀NO₂: 318,1449; encontrado: 318,1484.

Compuesto 2: N(3-fluoro-bencil)-4-bifenilacetamida



- 25 A una disolución de ácido 4-bifenilacético (2,00 g, 9,42 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió DIEA (3,29 ml, 18,84 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió PyBOP (4,90 g, 9,42 mmoles) y la agitación continuó durante 30 minutos adicionales, después se añadió 3-fluorobencilamina (1,18 g, 9,42 mmoles) y la agitación continuó durante 24 horas, después la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo acidulada con (10 ml) HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío para dar un polvo blanco del compuesto deseado (1,00 g), 33% de rendimiento. Otro método implica el método de acoplamiento de cloruro de ácido descrito debajo.
- 30



Se cargó ácido 4-bifenilacético (2,5 g, 11,78 mmoles) en un matraz, después se añadió cloruro de tionilo (15 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió, y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío hasta sequedad, después el cloruro de ácido en bruto producido (2,8 g, 12,13 mmoles) se disolvió en DCM seco (30 ml), y se añadió en gotas a 0°C a (1,38 ml, 12,13 mmoles) de la disolución de 3-fluorobencilamina en DCM (10 ml) junto con (1,69 ml, 12,13 mmoles) de TEA y se agitó durante 5 horas, después se vertió en agua fría acidulada, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar la amida diana (3,1 g), 80% de rendimiento. Se recristalizó a partir de metanol, pf = 170-172°C. ¹H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 8,62 (t, J=11 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,08-7,01 (m, 3H), 4,28 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H). FAB HRMS *m/e* calculado para (M+H) C₂₁H₁₈FNO: 320,1406; encontrado: 320,2, y el pico base encontrado: 342,1262 para (M+Na); calculado. 342,1372.

Síntesis del Compuesto 3, KX1-306

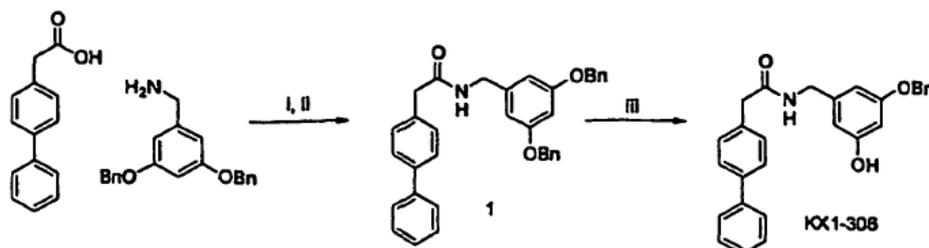
La síntesis, esbozada en el Esquema 1, comienza con la formación de cloruro de ácido de ácido bifenilacético seguido por acoplamiento de amida con 3,5-dibenciloxibencilamina. Un gran número de impurezas se introdujeron mediante formación de cloruro de ácido. Sin embargo, otros procedimientos de acoplamiento de amida tales como, por ejemplo, PyBOP o carbodiimidas, pueden usarse también en esta reacción.

La rotura de uno de los grupos bencilo se consiguió bajo alta presión de hidrógeno (50-60 psi) durante 15 horas. La reacción se monitorizó por TLC. Se usó cromatografía en gel de sílice para separar el producto del material de partida además del producto secundario dihidroxi.

Se disolvió ácido bifenilacético (220 mg, 1,00 mmoles) en DCM, se añadieron 5 eq (0,38 mL) de cloruro de tionilo y la reacción se puso a reflujo durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se disolvió en DCM. Se añadió 3,5-dibenciloxibencilamina (1,1 eq) seguido de TEA (1 eq). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó a 45 mL (con DCM) y se lavó con HCl 1N (3x20 L), bicarbonato sódico saturado (3x20 mL), y salmuera (3x20 mL). La reacción se secó entonces con sulfato sódico y se eliminó *al vacío* para dar 330 mg de producto en bruto. La cromatografía en gel de sílice (1:1 DCM:EtOAc (acetato de etilo)) dio 220 mg de producto puro TLC Ref=0,2 (única mancha, 7:3 hexanos:EtOAc). LCMS 514,2 (m+H) 536,2 (m+Na). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,65 (s, 2H), 4,50 (d, 5,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 4H), 5,71 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,58-7,26 (m, 19H).

La dibenciloxiamida (1) se disolvió en 15 ml de EtOAc (acetato de etilo) con ligero calentamiento en un bote parcial. Éste se puso en el hidrogenador a 50 psi de hidrógeno durante 15 horas. La reacción se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar una mezcla en bruto de material de partida y producto. La cromatografía en gel de sílice dio 50 mg de 1 y 41 mg de producto deseado KX1-306; LCMS 424,1 (m+H), 446,2 (m+Na), 847,0 (2m+H), 868,9 (2m+Na). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,66 (s, 2H), 4,38 (d, 5,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,30-7,45 (m, 10H), 7,54-7,57 (m, 4H).

Esquema 1



Reactivos: i) SOCl₂, DCM. ii) 3,5-dibenciloxibencilamina (1,0 eq), TEA (2,0 eq), 20% de rendimiento (dos etapas, con cromatografía). iii) Pd/C al 10% (10% en moles), H₂, 55 psi, EtOAc 24 horas (53% después de cromatografía, 80 RMS).

Síntesis del Compuesto 4, KX1-307

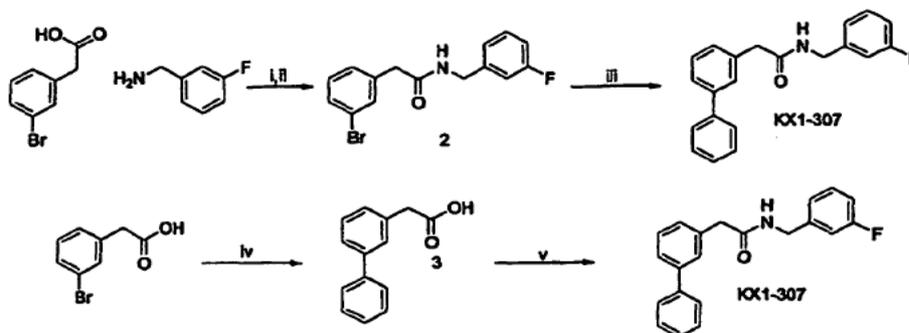
La síntesis se esboza en el Esquema 2. En una síntesis, la reacción comenzó con formación de enlace amida para dar 2, seguido por un acoplamiento de Suzuki con ácido fenilborónico para dar el producto meta-bifenilo del

Compuesto 4, KX1-307. En la reacción de Suzuki, el producto bifenilo se formó aunque la reacción no llegó a completarse (por RMN y LCMS) a pesar de tiempo, calor adicional y catalizador extra. Usando cromatografía en gel de sílice, el producto no podría separarse del material de partida de bromo 2. Revirtiendo el Suzuki y el acoplamiento amida se resolvió el problema de separación y se produjo con éxito la amida de meta-bifenilo KX1-307 además de

5 Se disolvieron ácido 3-bromofenilacético (250 mg, 1,163 mmoles) y 156 mg (1,1 eq) de ácido fenilborónico en 6 mL de agua:isopropanol (6:1). Se disolvió carbonato sódico (160 mg, 1,3 eq) en 0,5 mL de agua destilada y se añadió a la reacción seguido por Pd(OH)₂/C (74 mg, 3% en moles). Ésta se rotó en un baño de agua a 65°C durante 5 horas. La reacción se filtró a través de papel de filtro. El papel de filtro se lavó con 25 mL de isopropanol:agua:NaOH 1N (35:5:1). Los lavados se combinaron y se acidularon a pH 2 con ácido sulfúrico 1N. Se eliminó el isopropanol *al vacío* y se añadió agua (10 mL). La fase acuosa se lavó con diclorometano (3x20 mL). Los lavados orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, y se eliminaron *al vacío* para dar 215 mg (87% de rendimiento) del producto de bifenilo 3. TLC Rf=0,7 (línea larga, 1:1 EtOAc:DCM). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,72 (s, 2H), 7,26-7,60 (m, 9H).

15 Ácido 3-bifenilacético (3) (100 mg, 0,472 mmoles), 3-fluorobencilamina (1,1 eq), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EDCI (1,1 eq) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol, 1,0 eq), se disolvieron todos en 10 mL de DCM anhidro. Después de 10 min se añadió DIEA (1,1 eq) y la reacción se dejó marchar toda la noche. La reacción se diluyó a 25 mL y se lavó con HCl 1N (3x10 L), bicarbonato sódico saturado (3x10 mL), y salmuera (2x20 mL). La reacción se secó con sulfato sódico y se eliminó *al vacío* para dar 124 mg de KX1-307 puro (83% de rendimiento). TLC Rf=0,7 (única mancha, 1:1 EtOAc:DCM). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,69 (s, 2H), 4,40 (d, 6,0 Hz), 5,77 (s, 1H), 6,86-6,96 (m, 3H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,32 (m, 8H).

Esquema 2



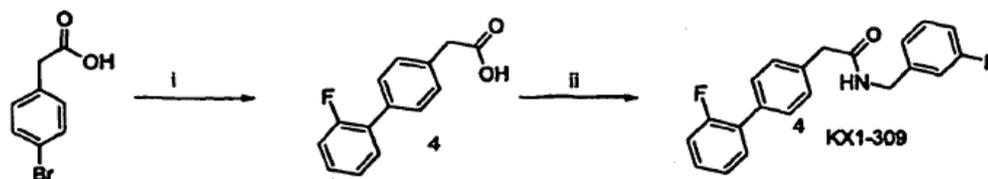
25 Reactivos: i) SOCl₂, DCM. ii) 3-fluorobencilamina (1,1 eq), DIEA (2,2 eq) (20% después de cromatografía). iii) ácido fenilborónico (1,2 eq), carbonato sódico 2M, Pd(PPh₃)₄ (3% en moles), tolueno (mezcla inseparable). iv) ácido fenilborónico (1,1 eq), Na₂CO₃ (1,3 eq), Pd(OH)₂/C (3% en moles), 1:6 isopropanol:agua (87% de rendimiento). v) 3-fluorobencilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq), HOBT (1,0 eq), DIEA (1,1 eq) (83% de rendimiento).

Síntesis del Compuesto 6. KX-309

30 La síntesis se esboza en el Esquema 3. Se disolvieron ácido 4-bromofenilacético (500 mg, 2,33 mmoles) y 358 mg de ácido 2-fluorofenilborónico (1,1 eq) en 12 mL, 6:1 agua:isopropanol. Se disolvió carbonato sódico (320 mg, 1,3 eq) en 1 mL de agua destilada y se añadió a la reacción seguido por Pd(OH)₂/C (148 mg, 3% en moles). Ésta se rotó en un baño de agua a 65°C durante 5 horas. La reacción se filtró a través de papel de filtro. El papel de filtro se lavó con 50 mL de isopropanol:agua:NaOH 1N (35:5:1). Los lavados se combinaron y se acidularon a pH 2 con ácido sulfúrico 1N. Se eliminó el isopropanol *al vacío*, se añadió agua (20 mL) y se lavó con diclorometano (3x30 mL). Los lavados orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, y se eliminaron *al vacío* para dar 177 mg (35% de rendimiento) del producto de bifenilo 4. TLC Rf=0,7 (línea larga, 1:1 EtOAc:DCM). ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,73 (s, 2H), 7,16 (t, 10,5 Hz, 1H), 7,22 (t, 7,5 Hz, 1H), 7,32 (qd, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,44 (td, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, 8,0 Hz, 2H).

40 Ácido 2'-fluorobifenilacético (4) (103 mg, 0,448 mmoles), 3-fluorobencilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq) y HOBT (1,0 eq) se disolvieron todos en 6 mL de DCM anhidro. Después de 10 min se añadió DIEA (1,1 eq) y la reacción se dejó marchar toda la noche. La reacción se diluyó a 25 mL y se lavó con HCl 1N (3x10 L), bicarbonato sódico saturado (3x10 mL), y salmuera (2x20 mL). La reacción se secó con sulfato sódico y se eliminó *al vacío* para dar 126 mg de Compuesto 6 puro, KX1-309 (83% de rendimiento). LCMS 360,1 (m+Na), 696,8 (2m+Na). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,67 (s, 2H), 4,21 (d, 6,0 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,87-6,98 (m, 3H), 7,10-7,44 (m, 7H), 7,53 (dd, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 2H).

Esquema 3



Reactivos: i) ácido fenilborónico (1,1 eq), Na_2CO_3 (1,3 eq), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (3% en moles), 1:6 isopropanol:agua (35% de rendimiento). ii) 3-fluorobencilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq), HOBT (1,0 eq), DIEA (1,1 eq), 83% de rendimiento.

Síntesis del Compuesto 5: N-(3-fluorofenil)-4-bifenilacetamida, KXI-308

- 5 Se añadió cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,0 mmoles) a una disolución enfriada en agua hielo de ácido 4-bifenilacético (0,2 g, 0,9 mmoles) en 5 ml de diclorometano, la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 1 hora, el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío, el aceite formado se volvió a disolver en 5 ml de diclorometano seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (0,12 gm, 1,0 mmoles) y 3-fluoroanilina (0,11 gm, 1,0 mmoles), se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después la mezcla de
 10 reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano y 20 ml de agua, la fase orgánica se lavó con HCl 1N, disolución saturada de NaHCO_3 , y disolución saturada de NaCl, se secó usando Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad (0,2 gm, 72%), ^1H -RMN INOVA-500 (CDCl_3) δ 3,805 (s, 2H), 6,815 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,068 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,218-7,284 (m, 2H), 7,380-7,499 (m, 6H), 7,620-7,664 (m, 4H). MS (m/z) 306,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Síntesis del Compuesto 7: N-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorofenil)fenilacetamida, KXI-310

- 15 Síntesis de ácido (4'-fluoro-bifenil-4-il)-acético: se añadieron ácido 4-bromo-fenilacético (0,5 gm, 2,3 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,36 gm, 2,4 mmoles) y paladio al 10% en carbono húmedo al 50% con agua (0,16 gm, 0,075 mmoles de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua isopropanol, después se añadió Na_2CO_3 (0,32 gm, 3 mmoles) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70°C toda la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de 70:15:1 de i-PrOH/ H_2O / NaOH al 10%, se filtró, el catalizador se lavó
 20 con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se aciduló usando H_2SO_4 al 20%, se filtró y se secó el ácido (3'-fluoro-bifenil-4-il)-acético: (0,4 gm, 75%), ^1H -RMN INOVA-500 ($\text{DMSO } d_6$) δ 3,623 (s, 2H), 7,192 (m, 1H), 7,358 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,474-7,515 (m, 3H), 7,652 (d, J=8,0 Hz, 2H), 12,316 (s, 1H).

- Se disolvió 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmoles), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmoles) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,22 gm, 76%); ^1H -RMN Nova-500 ($\text{DMSO } d_6$) δ 3,550 (s, 2H), 4,303 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,027-7,097 (m, 3H), 7,197 (m, 1H), 7,350 (m, 1H), 7,389 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,477-7,518 (m, 3H), 7,657 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,652 (t, J=5,5 Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Síntesis del Compuesto 8, N-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)fenilacetamida, KXI-311

- 30 Síntesis de ácido (4'-fluoro-bifenil-4-il)-acético: se añadieron ácido 4-bromo-fenilacético (0,5 gm, 2,3 mmoles), ácido 4-fluorofenilborónico (0,36 gm, 2,4 mmoles) y paladio al 10% en carbono húmedo con 50% de agua (0,16 gm, 0,075 mmoles de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua isopropanol, después se añadió Na_2CO_3 (0,32 gm, 3 mmoles) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70°C toda la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de 70:15:1 de i-PrOH/ H_2O / NaOH al 10%, se filtró, el catalizador se lavó
 35 con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se aciduló usando H_2SO_4 al 20%, se filtró y se secó (0,4 gm, 75%) ^1H -RMN INOVA-500 ($\text{DMSO } d_6$) δ 3,621 (s, 2H), 7,290 (t, J=8,5 Hz, 2H), 7,351 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,593 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,695 (t, J=7 Hz, 2H), 12,386 (s, 1H).

- Se disolvió ácido (4'-fluoro-bifenil-4-il)-acético (0,2 gm, 0,9 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmoles), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmoles) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió después en agua, el sólido se recogió por filtración, se recristalizó usando agua-metanol (0,26 gm, 90%); ^1H -RMN INOVA-500 ($\text{DMSO } d_6$) δ 3,541 (s, 2H), 4,304 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,027-7,098 (m, 3H), 7,273-7,382 (m, 5H), 7,582 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,694 (m, 2H), 8,641 (t, J=5,5 Hz, 2H), MS (m/z) 338,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Síntesis del Compuesto 9, N-(3-fluorobencil)-N-metil-4-bifenilacetamida, KXI-312

- 45 Se disolvió ácido 4-bifenilacético (0,25 gm, 1,2 mmoles), N-metil-3-fluorobencilamina (0,16 gm, 1,2 mmoles), EDCI (0,23 gm, 1,2 mmoles) y DIEA (0,42 ml, 2,4 mmoles) en 10 ml de DCM y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de DCM lavado con HCl al 10%, disolución saturada de NaHCO_3 , y disolución saturada de NaCl, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó para producir aceite claro viscoso (160 mg, 43%), ^1H -RMN INOVA-500 ($\text{DMSO } d_6$) indicó la presencia de una mezcla de isómeros cis y trans en una relación de 1:2, la marcha del experimento RMN se hizo marchar a 50°C que cambia ligeramente el valor del desplazamiento químico, pero casi no tuvo efecto en la relación. Los protones se marcan H_a o H_b para indicar que pertenece a un isómero o al otro. ^1H -

RMN INOVA-500 (DMSO d_6) 2,813 (s, 3H_a), 3,000 (s, 3H_b), 3,784 (s, 2H_a), 3,841 (s, 2H_b), 4,543 (s, 2H_b), 4,681 (s, 2H_a), 6,931-7,649 (m, 13H_a+13H_b). MS (m/z) 334,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 10, N-(3-fluorobencil)-4-fenil-2-fluorofenilacetamida, KX1-313

5 Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-fenilacetamida: se disolvió bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (5 gm, 18,7 mmoles) en 30 ml de etanol, al que se añadió disolución acuosa (10 ml) de KCN (2,43 gm, 37,4 mmoles), se puso a reflujo toda la noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 200 ml de hielo picado, se filtró, se cromatografió usando acetato de etilo 1:1 seguido por acetato de etilo (el ciano compuesto se hidrolizó en el gel de sílice para producir la carboxamida), que se evaporó para producir sólido blanco (1,3 gm, 32%) H¹ RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,436 (s, 2H), 7,005 (s, 1H), 7,289 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,361 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,478 (m, 1H), 7,517 (s, 1H).

10 Síntesis de ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético: se suspendió 4-bromo-2-fluoro-fenilacetamida (1,3 gm) en 100 ml de NaOH al 30%, calentando a temperatura de reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con DCM y acetato de etilo. La fase acuosa se aciduló con HCl concentrado, se extrajo con acetato de etilo, se evaporó; el residuo se cristalizó a partir de isopropanol-agua para dar cristales en aguja (0,5 gm, 38%). H¹-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,619 (s, 2H), 7,316 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,379 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,516 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 12,555 (s, 1H).

15 Síntesis de ácido 4-fenil-2-fluorofenilacético: se añadieron ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético (0,25 gm, 1,1 mmoles), ácido fenilborónico (0,15 gm, 1,2 mmoles) y paladio al 10% en carbono húmedo con 50% de agua (0,07 gm, 0,033 mmoles de Pd), a 10 ml de mezcla 5:1 de agua isopropanol, después se añadió Na₂CO₃ (0,14 gm, 1,3 mmoles) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70°C toda la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de 70:15:1 de i-PrOH/H₂O/NaOH al 10%, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se aciduló usando H₂SO₄ al 20%, se filtró y se secó (0,2 gm, 83%). H¹-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,675 (s, 2H), 7,382-7,518 (m, 6H), 7,707 (d, J=7,5 Hz, 2H), 12,498 (s, 1H).

20 Síntesis de N-(3-fluorobencil)-4-fenil-2-fluorofenilacetamida: se disolvió ácido 4-fenil-2-fluorofenilacético (0,2 gm, 0,9 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmoles), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmoles) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,20 gm, 70%); H¹-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,612 (s, 2H), 4,318 (d, J=6 Hz, 2H), 7,064-7,117 (m, 3H), 7,345-7,503 (m, 7H), 7,695 (d, J=7,5 Hz, 2H), 8,660 (t, J=6 Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 (M+H)⁺.

30 Síntesis del Compuesto 11. N-(3-fluorobencil)-2-fenilpiridin-5-acetamida, KX1-314

35 Síntesis de ácido 2-fenilpiridin-5-acético: se añadieron ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), ácido fenilborónico (0,16 gm, 1,3 mmoles) y paladio al 10% en carbono húmedo con 50% de agua (0,08 gm, 0,036 mmoles de Pd), a 10 ml de mezcla 5:1 de agua isopropanol, después se añadió Na₂CO₃ (0,15 gm, 1,4 mmoles) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70°C toda la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml o 70:15:1 de i-PrOH/H₂O/NaOH al 10%, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se secó al vacío y la mezcla en bruto se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

40 Síntesis de N-(3-fluorobencil)-2-fenilpiridin-5-acetamida: al compuesto en bruto de la reacción anterior, se añadió 3-fluorobencilamina (0,15 gm, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,32 gm, 2,6 mmoles) y se agitó en DMF todo el año. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua; se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol (0,06 gm, 18% en dos etapas). H¹-RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,645 (s, 2H), 4,438 (d, J=5,5 Hz, 2H); 5,867 (s, 1H), 6,925-7,009 (m, 3H), 7,268 (m, 1H), 7,408-7,493 (m, 3H), 7,735 (m, 2H), 7,965-7,982 (m, 2H), 8,582 (s, 1H). MS (m/z) 321,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 12, N-(3-fluoro-bencil)-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida, KX1-315

45 Síntesis de 4-(2-piridinil)bencilalcohol: se agitaron 4-(2-piridinil)benzaldehído (2 gm, 11 mmoles) y NaBH₄ (0,42 gm, 11 mmoles) a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó etanol, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl, se secó usando Na₂SO₄ y se evaporó para producir un sólido blanco (1,5 gm, 75%).

50 Síntesis de ácido (4-piridin-2-il-fenil)-acético: el producto en bruto de 4-(2-piridinil)bencilalcohol se disolvió en 20 ml de DCM, se enfrió usando hielo/metanol, se añadió trietilamina (1,25 ml, 8,9 mmoles) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,7 ml, 8,9 mmoles) añadido en gotas durante 5 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que el TLC indicó el consumo del material de partida (3 horas), después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl, se secó usando Na₂SO₄ y se evaporó para producir aceite amarillo, el aceite producido se disolvió en 25 ml de etanol al 90%, se añadió entonces KCN (1,05 gm, 16,2 mmoles) y se calentó a reflujo toda la noche. Se evaporó el etanol; el sólido se lavó con 50 ml de agua y se filtró. El sólido se disolvió en 30 ml de HCl concentrado, se puso a reflujo durante 48 horas; se añadió carbón, se puso a reflujo durante 1 hora, se filtró. El HCl se evaporó, el sólido formado se disolvió

en 5 ml de agua, se añadió NaOH 1N en gotas mientras se extraía con acetato de etilo, el extracto de acetato de etilo se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para producir un sólido blanco (0,6 gm, 35% en 3 etapas). H¹-RMN INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,641 (s, 2H), 7,345 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,381 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,879 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,951 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,034 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,662 (d, J=4,0 Hz, 1H), 12,390 (s, 1H).

- 5 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida: se disolvieron ácido (4-piridin-2-il-fenil)-acético (0,2 gm, 0,9 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmoles), PyBOP (0,57 gm, 1,1 mmoles) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmoles) en DMF, se agitó toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,13 gm, 45%); H¹-RMN INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,563 (s, 2H), 4,305 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,032-7,095 (m, 3H), 7,332-7,360 (m, 2H), 7,404 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,874 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,948 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,034 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,659 (d, J=4 Hz, 2H). MS (m/z) 321,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuestos 13 y 24

- 15 Las síntesis de los derivados de piridilo, Compuesto 13, KX1-316, y Compuesto 24, KX1-327, se muestran en el Esquema 4. La amida se hizo primero con un acoplamiento EDCI para dar la amida 5. Se llevó a cabo entonces el Suzuki con los ácidos 3- o 4-piridilborónicos. La naturaleza básica del anillo de piridina se explotó para purificar el producto procedente de y restante del material de partida. El producto se llevó a la fase acuosa separándolo del material de partida usando HCl 1N. Después de varios lavados orgánicos, la fase acuosa se basificó y el producto se extrajo con acetato de etilo. Este procedimiento de purificación funcionó bien y eliminó la necesidad de cromatografía.

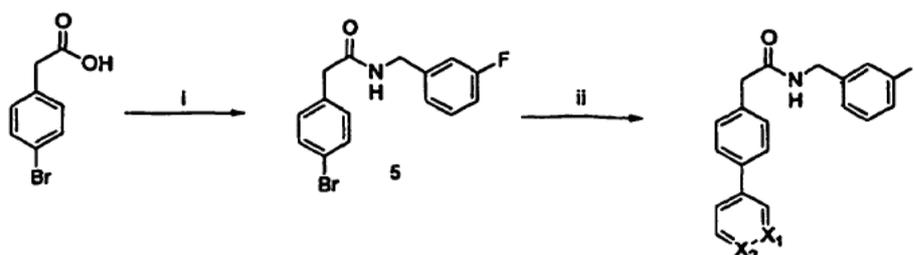
KX1-316 (Compuesto 13)

- 20 Un matraz de fondo redondo de 50 mL seco por llama, con dos condensadores, se cargó con argón. Se calentó dimetoxietano, 15 mL y 1 mL de carbonato de potasio 2M, a 45°C mientras se burbujaba argón a través de la disolución. Después de 1 hora se añadieron la bromoamida (240 mg, 0,7475 mmoles) y ácido 3-piridilborónico (92 mg, 1,1 eq). Después de una hora, se añadió Pd(PPh₃)₄ solo (43 mg, 5% en moles). La reacción se calentó a 65-75°C durante 48 horas. El disolvente se vertió en un matraz de fondo redondo, el residuo restante se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se combinaron y eliminaron *al vacío*. El residuo se echó en 20 ml de HCl 1N y se lavó con acetato de etilo (3x10 mL). La fase ácida se basificó entonces con una combinación de NaOH 2N y bicarbonato sódico saturado a pH 8-9. La fase acuosa se lavó entonces con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos de disolvente se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (1:1 DCM:EtOAc) para dar 90 mg del producto deseado (38% de rendimiento). TLC, Rf 0,2 (1:1 DCM:EtOAc). LCMS 321,3 (m+H) 640,8 (2m+Na) 662,9 (2M+Na). ¹HRMN (500 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H), 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,34 (q, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, 10,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, 6,0 Hz, 10,0 Hz, 1H), 7,66 (d, 10,0 Hz, 2H), 8,05 (dt, 2,5 Hz, 10,0 Hz, 1H), 8,55 (dd, 2,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 6,40 (t, 7,0 Hz, 1H), 8,78 (d, 2,5 Hz, 1H).

KX1-327 (Compuesto 24)

- 35 Un matraz de fondo redondo de 50 mL seco por llama, con dos condensadores, se cargó con argón. Se calentó dimetoxietano, 15 mL y 1 mL de carbonato de potasio 2M, a 45°C mientras se burbujaba argón a través de la disolución. Después de 1 hora se añadió bromoamida (150 mg, 0,4672 mmoles) y ácido 4-piridilborónico (57 mg, 1 eq). Después de una hora se añadió Pd(PPh₃)₄ sólo. La reacción se calentó a 65-75°C durante 72 horas. El disolvente se vertió en un matraz de fondo redondo, el residuo restante se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se combinaron y se eliminaron *al vacío*. El residuo se echó en 20 mL de HCl 1N y se lavó con acetato de etilo (3x10 mL). La fase ácida se basificó entonces con una combinación de NaOH 2N y bicarbonato sódico saturado a pH 8-9. La fase acuosa se lavó entonces con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos de disolvente de combinaron, se secaron con sulfato sódico y se eliminaron *al vacío* para dar 71 mg del producto deseado (48% de rendimiento). TLC, Rf 0,2 (1:1 DCM:EtOAc). LCMS 321,3 (m+H). ¹HRMN (500 MHz, DMSO) 3,56 (s, 2H), 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,04 (m, 3H), 7,34 (q, 6,5 Hz, 1H), 7,42 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,75 (d, 8,5 Hz, 2H), 8,61 (d, 6,0 Hz, 2H), 8,64 (t, 5,5 Hz, 1H).

Esquema 4



Reactivos: i) 3-fluorobencilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq), HOBT (1,0 eq), DIEA (1,1 eq), 88% de rendimiento. ii) ácido 3 (o 4)-piridilborónico (1,1 eq), Na₂CO₃ (1,3 eq), Pd(PPh₃)₄ (5% en moles), dimetoxietano, Na₂CO₃ 2M (2 eq). KX1-316 (X₁=N, X₂=C) 38%, KX1-327 (X₁=C, X₂=N) 47%.

Síntesis del Compuesto 14, 2-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-317

- 5 Síntesis de ácido 2-(3-cloro-fenil)-piridin-5-acético: se añadieron ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21, mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (0,2 gm, 1,3 mmoles) y paladio al 10% en carbono húmedo con 50% de agua (0,08 gm, 0,036 mmoles de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua isopropanol, después se añadió Na₂CO₃ (0,15 gm, 1,4 mmoles) disueltos en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70°C toda la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de 70:15:1 de i-PrOH/H₂O/NaOH al 10%, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se secó al vacío y la mezcla en bruto se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

- 15 Síntesis de 2-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: al compuesto en bruto de la reacción anterior, se añadió 3-fluorobencilamina (0,15 gm, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,32 gm, 2,6 mmoles), y se agitó en DMF toda la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua; el sólido se recogió por filtración, se recristalizó usando agua-metanol (0,02 gm, 6% en dos etapas). H¹-RMN INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,611 (s, 2H), 4,314 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,048-7,106 (m, 3H), 7,364 (m, 1H), 7,500-7,545 (m, 2H), 7,808 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,997 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,046 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,126 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,578 (s, 1H), 8,699 (bs, 1H). MS (*m/z*) 355,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 14, 2-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-318

- 20 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, el sólido se recogió por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 gm, 85%); H¹-RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

- 25 Síntesis de 2-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,125 gm, 0,5 mmoles) y ácido 4-etilbencenoborónico (0,083 gm, 0,55 mmoles) en dimetoximetano (DME), se añadió Na₂CO₃ (0,11 gm, 1 mmol) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,029 gm, 0,025 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2. El producto es sólido blanco (0,08 gm, 47%). H¹-RMN INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,228 (t, J=7,5 Hz, 3H), 2,669 (q, J=7,5 Hz, 2H), 3,590 (s, 2H), 4,321 (d, J=6 Hz, 2H), 7,053-7,113 (m, 3H), 7,324-7,375 (m, 3H), 7,766 (dd, J=9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,887 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,994 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,548 (s, 1H), 8,696 (t, J=5,5 Hz, 1H). MS (*m/z*) 349,3 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 16, N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-acetamida, KX1-319

- 40 Síntesis de 2-fluoro-bifenil-4-carbaldehído: se disolvió 4-bromo-2-fluoro-bifenilo (2 gm, 8 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, THF, se enfrió a -78°C en argón (Ar), se añadió *n*-butil-litio 2,5M (3,5 ml, 8,8 mmoles) en gotas durante 10 min, y se agitó durante 1 hora adicional, se añadió después DMF anhidro (0,68 ml, 8,8 mmoles), se agitó durante 1 hora adicional, después se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se apagó con agua, se extrajo con éter, el éter se secó, se evaporó, el compuesto producido se purificó usando 9:1 hexano/acetato de etilo, para producir un sólido blanco (1 gm, 62,5%); H¹-RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 7,416-7,495 (m, 3H), 7,581-7,661 (m, 4H), 7,723 (d, J=8,0 Hz, 1H), 9,991 (s, 1H).

- 45 Síntesis de (2-fluoro-bifenil-4-il)-metanol: se disolvieron 2-fluoro-bifenil-4-carbaldehído (1 gm, 5 mmoles), NaBH₄ en etanol agitado durante 2 horas, se añadió NaOH al 10%, se evaporó el etanol, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, el extracto de acetato de etilo se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para producir un sólido blanco (0,8 gm, 80%). H¹-RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 2,266 (s, 1H), 4,683 (s, 2H), 7,142-7,168 (m, 2H), 7,339-7,442 (m, 4H), 7,519-7,535 (m, 2H).

- 50 Síntesis de ácido (2-fluoro-bifenil-4-il)-acético: se disolvió (2-fluoro-bifenil-4-il)-metanol (0,75 gm, 3,7 mmoles) en 20 ml de DCM, se enfrió usando hielo/metanol, se añadió trietilamina (0,55 ml, 4,0 mmoles) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 4,0 mmoles) añadido en gotas durante 5 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que el TLC indicó el consumo del material de partida (2 horas), después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl, se secó usando Na₂SO₄ y se evaporó para producir aceite amarillo, el aceite producido se disolvió en 25 ml de etanol al 70%, se añadió después KCN (0,4 gm, 6 mmoles) y se calentó a reflujo toda la noche. Se evaporó el etanol; se lavó el sólido con 50 ml de agua y se filtró. El sólido se disolvió en 20 ml de etanol, después se añadieron 20 ml de H₂SO₄ concentrado, y se puso a reflujo toda la noche; la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió a 200 ml de hielo picado, el sólido se recogió por filtración al vacío, se suspendió en 25 ml de NaOH al 30%, se calentó a

temperatura de reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con DCM y acetato de etilo. La fase acuosa se aciduló con HCl concentrado, se extrajo con acetato de etilo, se evaporó; el residuo se cristalizó a partir de isopropanol-agua para dar el sólido blanco (0,15 gm, 18% en 3 etapas) $^1\text{H-RMN INOVA-500 (DMSO } d_6)$ δ 3,672 (s, 2H), 7,191-7,254 (m, 2H), 7,389-7,560 (m, 6H), 12,494 (s, 1H).

- 5 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-acetamida: se disolvió ácido (2-fluoro-bifenil-4-il)-acético (0,12 gm, 0,5 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,08 ml, 0,6 mmoles), PyBOP (0,34 gm, 0,6 mmoles) y DIEA (0,22 ml, 1,3 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recrystalizó usando agua-metanol. (0,140 gm, 83%); $^1\text{H-RMN INOVA-500 (DMSO } d_6)$ δ 3,580 (s, 2H), 4,316 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,037-7,110 (m, 3H), 7,210-7,247 (m, 2H), 7,343-7,372 (m, 2H), 7,457-7,501 (m, 3H), 7,544 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,660 (t, J=6,0 Hz, 1H). MS (*m/z*) 338,1 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 17, N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida; KX1-320

- 15 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 moles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 moles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recrystalizó usando agua-metanol (0,3 gm, 85%); $^1\text{H-RMN INOVA-500 (CDCl}_3)$ δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

- 20 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,093 gm, 0,33 mmoles) y ácido 4-fluorobencenoborónico (0,052 gm, 0,37 mmoles) en DME, se añadió Na_2CO_3 (0,07 gm, 0,66 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó después durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,016 gm, 0,015 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2, después se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,013 gm, 12%). $^1\text{H-RMN INOVA-500 (DMSO } d_6)$ δ 3,587 (s, 2H), 4,306 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,041-7,099 (m, 3H), 7,295-7,363 (m, 3H), 7,777 (d, J=7,5, 1H), 7,913 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,119 (s, 2H), 8,546 (s, 1H), 8,702 (s, 1H). MS (*m/z*) 339,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 18, N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida, KX1-321

- 30 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 moles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, el sólido se recogió por filtración, se recrystalizó usando agua-metanol. (0,3 gm, 85%); $^1\text{H-RMN INOVA-500 (CDCl}_3)$ δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

- 35 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,125 gm, 0,5 mmoles) y ácido 3-fluorobencenoborónico (0,08 gm, 0,55 mmoles) en DME, se añadió Na_2CO_3 (0,11 gm, 1,0 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,029 gm, 0,025 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2, entonces se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,075 gm, 45%). $^1\text{H-RMN INOVA-500 (DMSO } d_6)$ δ 3,614 (s, 2H), 4,318 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,053-7,099 (m, 3H), 7,273 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,367 (q, J=7,0 Hz, 1H), 7,542 (q, J=7,0 Hz, 1H), 7,812 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,891 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,942 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,992 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,583 (s, 1H), 8,717 (s, 1H). MS 339,2 (M+H)⁺.

- 45 Síntesis del Compuesto 19, 2-[6-(3-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-322

- 50 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, el sólido se recogió por filtración, se recrystalizó usando agua-metanol. (0,3 gm, 85%); $^1\text{H-RMN INOVA-500 (CDCl}_3)$ δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

- 55 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 gm, 0,54 mmoles) y ácido 3-etoxibencenoborónico (0,096 gm, 0,6 mmoles) en DME, se añadió Na_2CO_3 (0,11 gm, 1,08 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,031 gm, 0,027 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2, después se

cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,03 gm, 17%). H^1 -RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,366 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,591 (s, 2H), 4,110 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,312 (d, J=5,5 Hz, 2H), 6,985 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,048-7,105 (m, 3H), 7,342-7,402 (m, 2H), 7,621 (m, 2H), 7,770 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,826 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,942 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,550 (s, 1H), 8,701 (s, 1H). MS (m/z) 365,2 (M+H)⁺.

5 Síntesis del Compuesto 20, ácido 4-{5-[(3-fluoro-bencilcarbamoyl)-metil]-piridin-2-il}-benzoico, KX1-323

Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, el sólido se recogió por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 gm, 85%); H^1 -RMN NOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 gm, 0,54 moles) y ácido 4-carboxibencenoborónico (0,096 gm, 0,6 mmoles) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0,031 gm, 0,027 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo, NaOH al 10%, la fase acuosa se lavó varias veces con acetato de etilo, se neutralizó por adición en gotas de HCl al 1% teniendo acetato de etilo en el medio con agitación después de cada adición del HCl, se evaporó el acetato de etilo y el sólido formado se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,07 gm, 40%). H^1 -RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,625 (s, 2H), 4,318 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,053-7,111 (m, 3H), 7,376 (q, J=7,0 Hz, 1H), 7,8341 (d, J=8,0, 1H), 8,015-8,063 (m, 3H), 8,206 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,613 (s, 1H), 8,724 (t, J=5,5, 1H). MS (m/z) 365,3 (M+H)⁺.

15 Síntesis del Compuesto 21, 2-[6-(2-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-324

25 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 gm, 85%); H^1 -RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

30 Síntesis de 2-[6-(2-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 gm, 0,54 mmoles) y ácido 2-etoxibencenoborónico (0,096 gm, 0,6 mmoles) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0,031 gm, 0,027 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 2:1, entonces se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,075 gm, 40%). H^1 -RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,339 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,581 (s, 2H), 4,112 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,322 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,032-7,135 (m, 5H), 7,358-7,387 (m, 2H), 7,703 (d, J=7,0, 1H), 7,748 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,871 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,548 (s, 1H), 8,725 (s, 1H). MS (m/z) 365,2 (M+H)⁺.

35 Síntesis del Compuesto 22, 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-325

45 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles), en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, el sólido se recogió por filtración, se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 gm, 85%); H^1 -RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

50 Síntesis de 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 gm, 0,54 mmoles) y ácido 4-etoxibencenoborónico (0,096 gm, 0,6 mmoles) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó después durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0,031 gm, 0,027 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 2:1, después cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,08 gm, 42%). H^1 -RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,357 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,309 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,012-7,103 (m, 5H), 7,361

(q, J=7,0 Hz, 1H), 7,726 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,842 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,012 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,503 (s, 1H), 8,686 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

Síntesis de ampliación del Compuesto 22 HCl, 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida HCl, KX1-325 HCl

- 5 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida HCl: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (6,0 gm, 34 mmoles), 3-fluorobencilamina (4,5 ml, 34 mmoles), PyBOP (18 gm, 36 mmoles) y DIEA (12,5 ml, 75 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol (6,3 gm, 70%); H¹-RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).
- 10 Síntesis de 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se suspendió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (4,8 gm, 17,2 mmoles) y ácido 4-etoxibencenoborónico (3,14 gm, 18,9 mmoles) en DME (100 ml), se añadió Na₂CO₃ (3,6 gm, 34,4 mmoles) en 15 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,99 gm, 0,86 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo toda la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo frío y disolución de NaHCO₃ saturado, el sólido se recristalizó entonces a partir de metanol para producir un sólido blanco (4,8 gm).
- 15

Se disolvieron 4,6 gm de la amina libre en 50 ml de etanol con calentamiento suave, después se añadieron 25 ml de HCl 4N en acetato de etilo, la disolución se concentró a 20 ml, después se diluyó con 100 ml de acetato de etilo frío, el sólido formado se filtró, se lavó con más acetato de etilo (50x2) y se secó (4,3 gm, 65%); H¹-RMN INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,386 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,822 (s, 2H), 4,179 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,339 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,074-7,182 (m, 5H), 7,374 (m, 1H), 8,106 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,263 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,312 (s, 2H), 8,718 (s, 1H), 8,981 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

20

Punto de Fusión de la base libre: 0,1 gm de la sal de HCl se agitó en 10 ml de NaOH al 20% durante 10 min, se filtró; el sólido se cristalizó a partir de etanol agua, se secó en el horno a 100°C durante 2 horas. Se encontró que el punto de fusión era 173-176°C.

25

Síntesis del Compuesto 23, N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-acetamida. KX1-326

30 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvió ácido 2-cloropiridin-5-acético (0,2 gm, 1,21 mmoles), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmoles), PyBOP (0,67 gm, 1,3 mmoles) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmoles) en DMF agitado toda la noche, la mezcla de reacción se vertió entonces en agua, se recogió el sólido por filtración, se recristalizó usando agua-metanol (0,3 gm, 85%); H¹-RMN INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J=6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J=8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J=2,5 Hz, 1H).

35 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 gm, 0,54 mmoles) y ácido 4-metanosulfonilbencenoborónico (0,12 gm, 0,6 mmoles) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 gm, 1,08 mmoles) en 5 ml de agua a la disolución de DME, la disolución se desgasificó entonces durante 30 min (Ar a través de la disolución y vacío aplicado durante los primeros 5 min), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,031 gm, 0,027 mmoles), se desgasificó durante 15 min adicionales, se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 2:1, entonces cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido blanco (0,02 gm, 10%); H¹-RMN INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,341 (s, 3H), 3,635 (s, 2H), 4,315 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,047-7,110 (m, 3H), 7,366 (q, J=9,0 Hz, 1H), 7,857 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,027-8,081 (m, 3H), 8,343 (d, J=10,5 Hz, 2H), 8,631 (s, 1H), 8,731 (s, 1H). MS (*m/z*) 399,2 (M+H)⁺.

40

45 Síntesis del Compuesto 24, KX1-327 y Compuesto 26, KX1-357

Las síntesis se muestran en el Esquema 5.

Compuesto 24, KX1-327 HCl

Una disolución de 75 mL de 1,2-dimetoxietano y 16 mL de carbonato sódico 2M se desgasificó totalmente por calentamiento a 50°C con una corriente de argón a través del disolvente. Se añadieron 5,00 g de la 4-bromofenil-acetamida (5, 15,6 mmoles) y 1,95 gramos de ácido 4-piridilborónico (1,00 eq) y la desgasificación continuó durante 1 hora. La reacción se enfrió y vertió en 300 mL de agua destilada y se filtró para dar 5,014 g de producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a 1 L de una mezcla 1 a 1 de HCl 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se descargó y la fase acuosa se lavó dos veces más con EtOAc. La fase acuosa se basificó después con bicarbonato sódico sólido a pH 7,5. Ésta se extrajo después 3 x 300 mL de EtOAc para dar aproximadamente 3,25 g de producto semi-puro. Los cristales puros de la base libre se hicieron disolviendo 200 mg en una cantidad mínima de acetato de etilo con calentamiento ligero y sonicación. Se añadieron hexanos a esta disolución hasta que se volvió turbia. Ésta

50

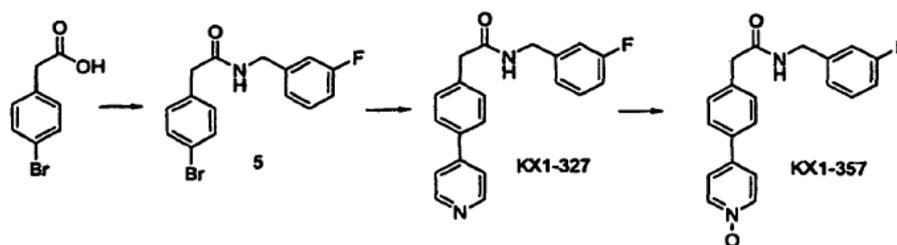
55

se calentó hasta que se aclaró. La adición de más hexanos seguido por calentamiento se repitió dos veces más. La disolución clara se dejó estar toda la noche en un recipiente sellado. Se formaron cristales blancos que se lavaron con hexanos y se secaron para dar aproximadamente 50 mg (pf 145-146°C). El resto del producto se disolvió en etanol y se añadieron dos equivalentes de ácido clorhídrico (1,1M en EtOAc). Después de 1 hora el etanol se eliminó y se volvió a disolver en la menor cantidad de etanol a 40°C. Se añadió EtOAc hasta que la disolución se volvió turbia. La disolución se dejó estar y el producto deseado cristalizó como cristales blancos puros. Los cristales se filtraron, se lavaron con EtOAc y se secaron para dar 2,4 gramos (48% de rendimiento total); LCMS 321,3 (m+H). ¹HRMN (500 MHz, DMSO) 3,61 (s, 2H), 4,29 (d, 7,5 Hz, 2H), 7,04 (m, 3H), 7,34 (q, 9,5 Hz, 1H), 7,50 (d, 10,5 Hz, 2H), 7,95 (d, 10,5 Hz, 2H), 8,24 (d, 8,0 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,87 (d, 8,0 Hz, 2H).

10 Compuesto 26, KX1-357

47,0 mg de KX1-327 se disolvieron en 5 mL de DCM. Se añadió ácido meta-cloroperoxisbenzoico (35,0 mg, 1,4 eq) y la reacción se dejó agitar durante 13 horas. La reacción se lavó 3 x 5 mL de bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar 45 mg de un sólido amarillo. El RMN reveló que el producto contenía aproximadamente 15% de impurezas, que podía haber sido ácido m-clorobenzoico (o el peróxido). El sólido se redisolvió en 5 mL de DCM y se lavó 3 x 5 mL de bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar 26 mg del producto deseado como un sólido amarillo; LCMS 337,2 (M+H), 672,9 (2M+H), 694,8 (2M+Na). ¹HRMN (400 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H), 4,28 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,34 (q, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, 7,2 Hz, 2H), 8,24 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,63 (t, 5,6 Hz, 1H).

Esquema 5



20 Se disolvió ácido 4-bromofenilacético (6,00 g, 47,9 mmoles) en 40 mL de diclorometano anhidro bajo una atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 3-fluorobencilamina (1,00 eq) y se dio precipitación no pretendida de la sal de ácido acético/bencilamina. Se añadió más diclorometano (20 mL) seguido por DIEA (2,2 eq), HOBT (1,0 eq) y EDCI (1,1 eq). Después de aproximadamente 2 horas el sólido se rompió, 4 horas después de que la reacción se acabara por TLC. La reacción se diluyó con 200 mL de diclorometano y 200 mL de ácido clorhídrico 1N. Por agitación en un embudo de separación se formó una emulsión. La emulsión se dividió por la mitad y se eliminó el diclorometano. Se añadieron 500 mL de acetato de etilo y otros 300 mL de HCl 1N a cada mitad. La fase orgánica se lavó 2 veces más con HCl 1N, 3 x 300 mL de bicarbonato sódico saturado, y 3 x 200 mL con cloruro sódico saturado. Las fases orgánicas de cada extracción se combinaron y se secaron con sulfato sódico, y el disolvente se eliminó para dar 13,12 g (85% de rendimiento) del producto deseado; ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,58 (s, 2H), 4,45 (d, 6,0 Hz, 2H), 5,70 (bs, 1H), 6,93 (m, 3H), 7,16 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (d, 8,1 Hz, 2H).

Síntesis del Compuesto 25. KX1-329

35 Como se muestra en el Esquema 6, se convirtió 5-hidroxi-2-metilpiridina al triflato, 6, seguido por reacción de Suzuld para dar el 5-fenil-2-metilpiridina. La metilpiridina, 7, se desprotonó con n-butil-litio y se añadió a una disolución de carbonato de etilo. La saponificación seguida por acoplamiento de amida con PyBOP dio el producto deseado.

40 Se disolvió 5-hidroxi-2-metilpiridina (3,00 g, 27,5 mmoles) en 15 mL de piridina anhidra y se enfrió a 0°C. Se añadió anhídrido triflico (7,76 g, 1,1 eq) en gotas durante 3 minutos. Después de la adición la reacción se eliminó del baño de hielo y se dejó agitar durante 6 horas. El volumen se redujo entonces a 8 mL *al vacío*, se diluyó con 50 mL de agua destilada, y se extrajo después con 75 mL de EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con HCl 1N (3x50 mL), se secó con sulfato sódico, y se eliminó *al vacío* para dar 2,78 g (42%) de un aceite ámbar (6); LCMS 242,1 (m+H). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) 2,58 (s, 3H), 7,26 (d, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,47 (d, 2,8 Hz, 1H).

45 Un matraz de fondo redondo de 50 mL seco en llama, con dos condensadores, se cargó con argón. Se calentó dimetoxietano, 25 mL, y 6 mL de carbonato sódico 2M a 45°C, mientras se burbujeó argón a través de la disolución. Después de 1 hora, se añadieron triflato de piridilo (6) (1,538 g, 6,382 mmoles) y ácido fenilborónico (856 mg, 1,1 eq). Después de una hora se añadió Pd(PPh₃)₄ (370 mg, 5% en moles), la reacción se calentó a 65-75°C durante 48 horas. El disolvente se vertió en un matraz de fondo redondo, el residuo restante se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se combinaron y eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexanos:EtOAc) para dar 702 mg del producto deseado 7 (65% de rendimiento); LCMS 170,2 (m+H). ¹HRMN (400

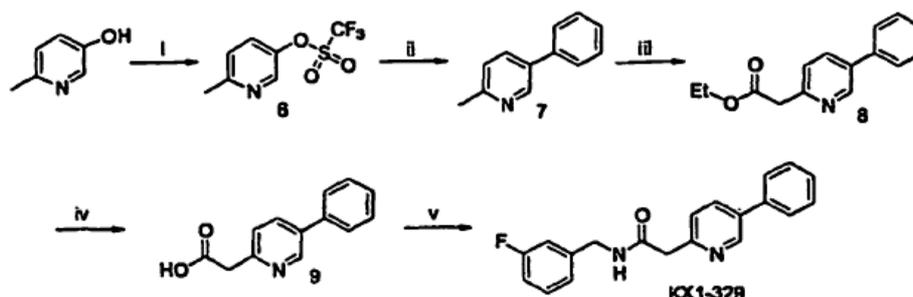
MHz, CDCl₃) 3,60 (s, 3H), 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, 7,2 Hz, 2H), 7,56 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,77 (dd, 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,73 (d, 2,4 Hz, 1H).

Se disolvió 5-fenil-2-metilpiridina (7,205 mg, 1,223 mmoles) en THF recién destilado en cristalería seca en llama bajo argón. Se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona durante 20 minutos. Se añadió N-butil-litio (0,485 mL, 1,0 eq) en gotas durante 5 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución 1HF de carbonato de etilo (1,5 eq) por medio de una cánula. La disolución se agitó durante 2 horas antes de apagarse con metanol añadido en gotas. Se añadió hidróxido sódico 1N (1 mL) antes de eliminar los disolventes orgánicos *al vacío*. La disolución acuosa restante se extrajo con éter (3x15 mL). Las fases orgánicas se combinaron y secaron con sulfato sódico y se eliminaron *al vacío* para dar 208 mg 8 (71% de rendimiento) ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) 1,30 (m, 3H), 2,61 (s, 2H), 4,20 (m, 3H), 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, 7,5 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,78 (dd, 2,5 Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,73 (d, 2,5 Hz, 1H).

Se disolvió éster etílico 8 (208 mg, 0,86 mmoles) en 5 mL de THF. Se añadió NaOH 1N (aproximadamente 1 mL) y la reacción se puso en un baño de agua a 35°C toda la noche. El volumen de la reacción se redujo a aproximadamente 1 mL y después de aciduló con HCl 1N para precipitar el producto deseado. El precipitado se aisló decantando y secando *al vacío* para dar 54 mg (30% de rendimiento) de 9; LCMS 214,1 (m+H) 236,0 (m+Na). ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) 3,64 (s, 2H), 7,24-7,28 (m, 4H), 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,87 (dd, 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, 2,0 Hz, 1H).

Se disolvieron ácido carboxílico 9 (54 mg, 0,232 mmoles), 3-fluorobencilamina (1,1 eq) y PyBOP (1,1 eq) en 3 ml de DMF anhidro. Después de 10 minutos se añadió DIEA (1,1 eq) y la reacción se dejó agitar toda la noche. El DMF se eliminó *al vacío* y el residuo se llevó con metanol y cristalizó a partir de metanol/agua para dar 44 mg de Compuesto 25, KX1-329 (55%) como cristales claras en aguja; TLC, Rf 0,2 (1:1 DCM:EtOAc). LCMS 321,2 (m+H), 343,1 (m+Na), 662,9 (2m+Na). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) 3,82 (s, 2H), 4,46 (d, 8,8 Hz, 2H), 6,91 (t, 9,2 Hz, 2H), 6,99 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,40 (tt, 1,2 Hz, 7,2 Hz, 2H), 7,55 (d, 7,6 Hz, 2H), 7,80 (b, 1H), 7,86 (dd, 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 8,73 (d, 2,0 Hz, 1H).

Esquema 6



Reactivos: i) Ti₂O, piridina (43%). ii) ácido fenilborónico (1,1 eq), Na₂CO₃ (1,3 eq), Pd(PPh₃)₄ (5% en moles), dimetoxietano, Na₂CO₃ 2M (2 eq) (65% después de cromatografía). iii) n-butil-litio (1,0 eq), carbonato de dietilo (1,5 eq), THF anhidro. iv) LiOH, THF 30C (18% después de cristalización). v) 3-fluorobencilamina (1,1 eq), PyBOP (1,1 eq), DIEA (1,1 eq), DMF (55% de rendimiento).

30 Síntesis del Compuesto 27, 2-[6-(4-etoxi-fenil)-1-oxo-piridin-3-il]-N-(3-fluorobencil)-acetamida, KX1-358

A una disolución enfriada con hielo de 0,2 gm de 2-[6-(4-etoxi-fenil)piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida en 80 ml de DCM, se añadieron 0,13 gm de ácido m-cloroperbenzoico como sólido. Después de agitar toda la noche, la reacción se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico, se evaporó hasta sequedad *al vacío*, después se cromatografió (gel de sílice) usando acetato de etilo seguido por metanol al 10% en acetato de etilo para producir 0,16 gm (78%); ¹H⁻RMN INOVA-400 (DMSO *d*₆) δ 1,357 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (q, J=6,8 Hz, 2H), 4,309 (d, J=5,60 Hz, 2H), 7,012-7,103 (m, 5H), 7,245 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,729 (m, 1H), 7,529 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,800 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,225 (s, 1H), 8,663 (t, J=5,6 Hz, 1H). MS (*m/z*) 380 (M+H)⁺.

Para las siguientes síntesis, a menos que se anote otra cosa, se usaron reactivos y disolventes como recibidos de suministradores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 o un Bruker AV 300 a 300 MHz para protones y 75 MHz para carbono. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se presentan en Hercios. Se usó tetrametilsilano como un patrón interno para los espectros de protones y el pico de disolvente se usó como el pico de referencia para los espectros de carbono. Los espectros de masa y los datos de masas LC-MS se obtuvieron en un espectrómetro de masas (APCI) de ionización a presión atmosférica Perkin Elmer Sciex 100. Los análisis LC-MS se obtuvieron usando una Columna Luna C8(2) (100 x 4,6 mm, Phenomenex) con detección UV a 254 nm usando un programa de gradiente de disolvente patrón (Método B). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó usando placas de gel de sílice Analtech y se visualizó por luz ultravioleta (UV), yodo, o ácido fosfomolibdico al 20% en peso en etanol. Los

análisis HPLC se obtuvieron usando una columna Prevail C18 (53 x 7 mm, Alltech) con detección UV a 254 nm usando un programa de gradiente de disolvente patrón (Método A).

Método A:

Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	% A	% B
0,0	3,0	95,0	5,0
10,0	3,0	0,0	100,0
11,0	3,0	0,0	100,0

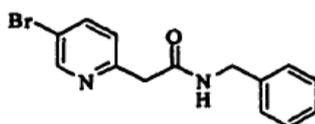
A = Agua con 0,1 v/v de ácido trifluoroacético
B = Acetonitrilo con 0,1 v/v de ácido trifluoroacético

Método B:

Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	% A	% B
0,0	2,0	95,0	5,0
4,0	2,0	5,0	95,0

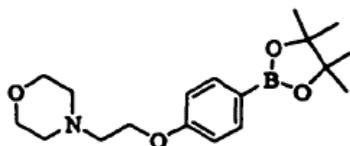
A = Agua con 0,02 v/v de ácido trifluoroacético
B = Acetonitrilo con 0,02 v/v de ácido trifluoroacético

5 Síntesis de *N*-bencil-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida:



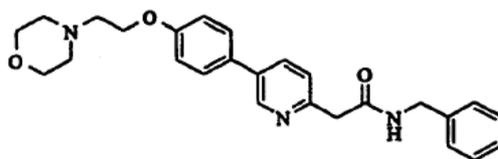
10 Un matraz se cargó con 5-(5-bromopiridin-2(1H)-iliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,039 g, 3,46 mmoles), bencilamina (0,50 mL, 4,58 mmoles) y tolueno (20 mL). La reacción se llevó a reflujo en nitrógeno durante 18 horas, después se enfrió y se colocó en un congelador hasta que estuvo frío. El producto se recogió por filtración y se lavó con hexanos para dar una masa de cristales blancos brillantes (1,018 g, 96%).

Síntesis de 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi)etil)morfolina:

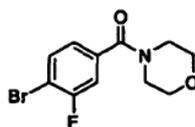


15 A una disolución en agitación de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (2,55 g, 11,58 mmoles), 2-morfolin-4-iletanol (1,60 mL, 1,73 g, 13,2 mmoles) y trifetilfosfina (3,64 g, 13,9 mmoles) en cloruro de metileno (60 mL) a 0°C se añadió en gotas DIAD (2,82 g, 13,9 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Después de 18 horas, se añadieron porciones adicionales de trifetilfosfina (1,51 g, 5,8 mmoles), 2-morfolin-4-iletanol (0,70 mL, 5,8 mmoles) y DIAD (1,17 g, 5,8 mmoles). Después de agitar unas 2 horas adicionales a temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (5% a 25% de EtOAc en CHCl₃) para proporcionar el producto como un sólido blanco (2,855 g, 74%).

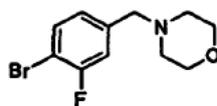
20

Síntesis de Compuesto 134. KX2-391:

5 Un tubo de reacción de 10 mL con un cierre de membrana y una barra de agitación se cargó con N-bencil-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (123 mg, 0,403 mmoles), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi)etil)-
 10 morfolina (171 mg, 0,513 mmoles) y FibreCat 1007¹ (30 mg, 0,015 mmoles). Se añadió etanol (3 mL), seguido por disolución acuosa de carbonato de potasio (0,60 mL, 1,0 M, 0,60 mmoles). El tubo se selló y se calentó en condiciones microondas a 150°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió y concentró para eliminar la mayoría del etanol, y después se llevó a 10 mL de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a un sólido blanco. Este sólido blanco
 15 se trituró con etiléter para dar ALB 30349 como un sólido blanco (137 mg, 79%); pf 135-137°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=8,0 Hz), 7,65 (br s, 1H), 7,49 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,37-7,20 (m, 6H), 7,01 (d, 2H, J=8,8 di(acetato)diclohexilfenilfosfina paladio (II) unido a ¹Polímero, fabricado por Johnson Matthey, Inc. y disponible por Aldrich (catálogo n° 590231) Hz), 4,49 (d, 2H, J=5,8 Hz), 4,16 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,62-2,58 (m, 4M; HPLC (Método B) 98,0% (AUC), t_R = 1,834 min; APCI MS m/z 432 [M+H]⁺.

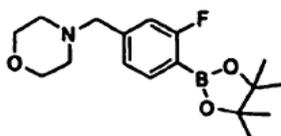
(4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona:

20 Un matraz de 500 mL se cargó con ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (5,00 g, 22,83 mmoles), 100 mL de DMF, morfolina (2,4 ml, 27,5 mmoles) y 4-etilmorfolina (8,6 ml, 67,9 mmoles). Se añadió HOBt (4,32 g, 32,0 mmoles) seguido por EDC (5,25 g, 27,4 mmoles) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y el jarabe naranja resultante se llevó en 100 mL de EtOAc y 100 mL de agua. La fase orgánica se lavó con 100 mL de HCl 2N, 100 mL de bicarbonato sódico saturado y 100 mL de cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó entonces con MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar 6,476 g (98%) de un aceite amarillo viscoso. Este material se usó sin purificación adicional.

4-(4-bromo-3-fluorobencil)morfolina:

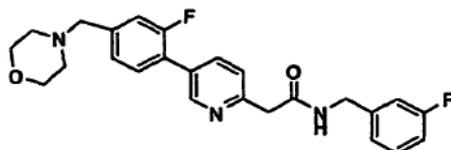
25 Un matraz de 250 ml se cargó con (4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona (4,569 g, 15,86 mmoles) y se disolvió en 16 mL de THF. Se añadió difenilsilano (6,2 ml, 33,4 mmoles) seguido por hidruro de carboniltris(trifenilfosfina) rodio (I) (100 mg, 0,109 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

30 La reacción se diluyó con 200 mL de éter y se extrajo con HCl 1N (2 x 150 mL). Esto resultó en la formación de un precipitado blanco en el embudo de separación. La fase ácida y el precipitado blanco resultante se lavaron con éter (2 x 100 mL), y después se basificaron con lentejas de NaOH sólido (23 g). La fase acuosa se extrajo entonces con éter (3 x 125 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar 1,35 g (31%) de un aceite incoloro. Este material se usó sin purificación adicional.

4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina:

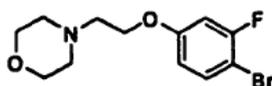
Un tubo de reacción de microondas de 10 mL con cierre de membrana se cargó con 4-(4-bromo-3-fluorobencil)-morfolina (405 mg, 1,48 mmoles), bis(pinacolato)diboro (516 mg, 2,03 mmoles), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (62 mg, 0,076 mmoles), acetato de potasio (659 mg, 6,72 mmoles) y DMF (3,6 mL). El vial se colocó en nitrógeno mediante evacuación/relleno (5 ciclos) y se agitó a 80°C durante 8 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se filtró. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (25 mL) y cloruro sódico saturado (25 mL). La fase orgánica se secó entonces sobre MgSO₄ y se concentró a un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en CHCl₃ para dar 310 mg (65%) de un sólido de color crudo.

Síntesis de Compuesto 136. KX2-393:



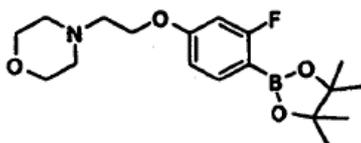
Un tubo de reacción de microondas de 10 mL con cierre de membrana se cargó con 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (307 mg, 0,96 mmoles), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorobencil)acetamida (247 mg, 0,77 mmoles) y FibreCat 1007 (60 mg, 0,03 mmoles). Se añadió etanol (3 mL) seguido por disolución acuosa de carbonato de potasio (1,2 mL, 1,0 M, 1,2 mmoles). El tubo se selló y se calentó en condiciones microondas a 150°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió y se concentró para eliminar la mayoría del etanol, y después se llevó en 10 mL de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100:0 CHCl₃/MeOH a 95:5 CHCl₃/MeOH) para dar ALB 30351 como un sólido blanco (240 mg, 74%): pf 91-92°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (br s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,37 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H, J=0,6 Hz, J=7,7 Hz), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,49 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,47-2,50 (m, 4H); HPLC (Método A) 98,7% (AUC), t_R = 3,866 min; APCI MS m/z 438 [M+H]⁺.

4-(2-(4-bromo-3-fluorofenoxy)etil)morfolina:

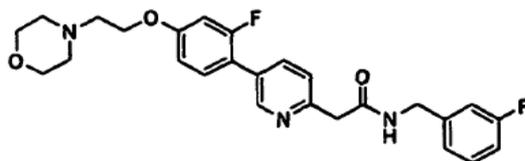


Un matraz se cargó con 4-bromo-3-fluorofenol (4,999 g, 26,2 mmoles) y trifetilfosfina (10,298 g, 39,3 mmoles). Se añadió cloruro de metileno (120 mL) seguido por 2-morfolinoetanol (4 mL, 33,0 mmoles) y la disolución se agitó en un baño de hielo agua para enfriarla. Después de 5 minutos, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,6 ml, 39,1 mmoles) durante 6 a 8 minutos. La reacción se dejó agitando en el baño frío para calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (25% a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (2,621 g, 33%).

4-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina:

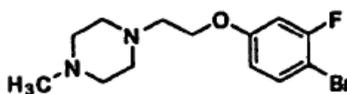


Un tubo de reacción por microondas de 40 mL con un cierre de membrana y barra de agitación se cargó con 4-(2-(4-bromo-3-fluorofenoxy)etil)morfolina (307 mg, 1,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (318 mg, 1,25 mmoles), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (68 mg, 83 μmoles) y acetato de potasio (316 mg, 3,22 mmoles). Se añadió DME (20 ml) y el tubo se selló. El tubo se evacuó/relleno con N₂ (5 ciclos) y se trató con microondas a 125°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 2% en CHCl₃) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (356 mg, >99%). El espectro ¹H RMN muestra que el producto contiene una pequeña cantidad de impureza parecida a pinacol. El material se usó como está.

Síntesis del Compuesto 133, KX3-392

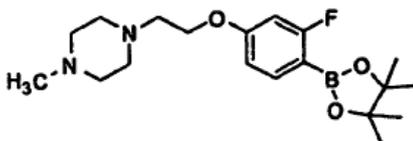
Un tubo de reacción con microondas de 10 mL con cierre de membrana se cargó con 4-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabotolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina (175 mg, 0,50 mmoles), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorobencil)acetamida (121 mg, 0,37 mmoles) y FibreCat 1007 (30 mg, 0,03 mmoles). Se añadió etanol (3 mL) seguido por disolución acuosa de carbonato de potasio (0,600 mL, 1,0M, 0,60 mmoles). El tubo se selló y se calentó bajo condiciones microondas a 150°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se filtró, y se concentró para eliminar la mayoría del etanol. El residuo se llevó entonces a 10 mL de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100:0 CHCl₃/MeOH a 95:5 CHCl₃/MeOH) para dar ALB 30350 como un sólido blanco (70 mg, 40%); pf 126-127°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (br s, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J=7,7 Hz), 6,90-6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=8,6 Hz), 6,76 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=12,4 Hz), 4,49 (d, 2H, J=5,9 Hz), 4,15 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,71-3,78 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,56-2,63 (m, 4H); HPLC (Método A) >99% (AUC), t_R = 4,026 min.; APCI MS m/z 468 [M+H]⁺.

15 *1-(2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil)-4-metilpiperazina:*

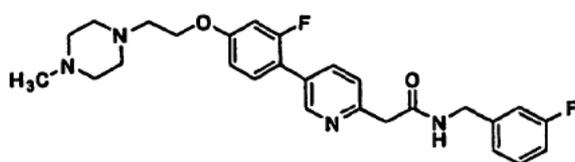


Un matraz se cargó con 4-bromo-3-fluorofenol (5,00 g, 26 mmoles) y trifetilfosfina (10,30 g, 39 mmoles). Se añadió cloruro de metileno (120 mL) seguido por 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (4,61 g, 32 mmoles) y la disolución se agitó en un baño de hielo agua hasta enfriamiento. Después de 5 minutos, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,6 ml, 39,1 mmoles) durante 6 a 8 minutos. La reacción se dejó agitar en el baño frío hasta calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en matraz (25% a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (2,62 g, 33%).

1-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina:



Un tubo de reacción por microondas de 40 mL con un cierre de membrana y barra de agitación se cargó con 1-(2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil)-4-metilpiperazina (428 mg, 1,35 mmoles), bis(pinacolato)diboro (375 mg, 1,48 mmoles), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (63 mg, 77 μmoles) y acetato de potasio (410 mg, 4,18 mmoles). Se añadió DME (10 ml) y se selló el tubo. El tubo se evacuó/rellenó con N₂ (5 ciclos) y se trató por microondas a 100°C durante 30 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (63 mg, 77 μmoles) adicional y la reacción se trató con microondas a 100°C durante 60 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1% a 2% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar el producto como un aceite oscuro (354 mg, 72%).

Síntesis del Compuesto 137, KX2-394

Un tubo de reacción por microondas de 10 mL con cierre de membrana se cargó con 1-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina (340 mg, 0,93 mmoles), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-

fluorobencil)acetamida (201 mg, 0,62 mmoles) y FibreCat 1007 (125 mg, 0,06 mmoles). Se añadió etanol (3 mL) seguido por disolución acuosa de carbonato de potasio (1,00 mL, 1,0 M, 1,00 mmol). El tubo se selló y se calentó bajo condiciones microondas a 150°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró para eliminar la mayoría del etanol. El residuo se llevó entonces a 10 mL de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 98:2 CHCl₃/MeOH a 90:10 CHCl₃/MeOH) para proporcionar ALB 30352-2 como una goma tostada (28 mg, 9%): es RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (br s, 1H), 7,78-7,94 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 6,88-7,06 (m, 3H), 6,70-6,85 (m, 2H), 4,47 (d, 2H, J=5,9 Hz), 4,14 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 2,85 (t, 2H, J=5,1 Hz), 2,41-2,77 (m, 8H), 2,34 (s, 3H); HPLC (Método A) > 99% (AUC), t_R = 3,778 min.; APCI MS m/z 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Inhibición del Crecimiento Celular

La concentración de fármaco necesario para bloquear el crecimiento celular neto al 50% respecto a la muestra de control se mide como el GI₅₀. Los GI₅₀ para varios de los compuestos de la invención se ensayaron como se describe en este documento.

La línea celular HT29 es una línea celular de carcinoma de colon humano patrón NCI. Las células HT-29 se obtuvieron a partir de ATCC en el pasaje 125 y se usaron para estudios de inhibición entre el pasaje 126-151. Las células HT29 se cultivaron de forma rutinaria en medio de McCoy 5A suplementado con Suero Bovino Fetal (1,5% v/v) y L-glutamina (2 mM).

La c-Src 3T3 es una línea celular normal NIH 3T3 de fibroblasto de ratón que se ha transfectado con un mutante puntual de c-Src humano en donde la tirosina 527 se ha convertido a una fenilalanina. Esta mutación da por resultado c-Src "constitutivamente activo" porque la fosforilación en la tirosina 527 da por resultado la auto-inhibición de Src teniéndolo integrado en su propio dominio SH2. Con un Phe ahí, esta fosforilación puede darse y por lo tanto, no puede darse la auto-inhibición. Así, el Src mutante siempre totalmente activo, convierte entonces los fibroblastos de ratón normal en células tumorales que crecen rápidamente. Ya que el Src hiperactivo es el principal factor que conduce al crecimiento en estas células (particularmente cuando se cultivan bajo condiciones de suero de bajo crecimiento), los compuestos activos en el bloqueo de este crecimiento se cree que trabajan bloqueando la señalización de Src (por ejemplo, como un inhibidor directo de Src quinasa o como un inhibidor que actúa de alguna otra forma en la cascada de señalización de Src). Las células se cultivaron de forma rutinaria en DMEM suplementado con Suero Bovino Fetal (2,0% v/v), L-glutamina (2 mM) y piruvato sódico (1 mM).

En el Ensayo BrdU para la inhibición del crecimiento celular, la cuantificación de la proliferación celular se basó en la medida de la incorporación de BrdU durante la síntesis de ADN. El equipo de ensayo de BrdU, ELISA de Proliferación Celular (colorimétrico), se obtuvo de Roche Applied Science y se realizó según las instrucciones del proveedor.

La inhibición de crecimiento se expresó como un GI₅₀ en donde el GI₅₀ es la dosis de muestra que inhibe el 50% del crecimiento celular. La inhibición de crecimiento (GI) se determina a partir de la fórmula $GI = (T_0 - T_n \times 100 / T_0 - CON_n)$, donde T₀ es el crecimiento de BrdU de células no tratadas en el tiempo "0", T_n es el crecimiento de BrdU de células tratadas en el día "n" y CON es el crecimiento BrdU de control de células control en el día "n". El GI₅₀ se extrapola y los datos se representaron usando software XL-Fit 4.0.

Los cultivos que crecían activamente se tripsinizaron y las células se volvieron a suspender en 190 µL de medio de cultivo apropiado suplementado con 1,05% de FBS en cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos (1000 células HT-29, 2500 células c-Src 3T3). Para los experimentos de la placa de cultivo de 96 pocillos, el medio c-Src 3T3 se suplementó con tampón HEPES 10 mM. Las células HT-29 se sembraron en placas de 96 pocillos de cultivo de tejido patrón y las células c-Src 3T3 se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertos con Poli-D-lisina (BIOCOAT™). Para aumentar la difusión de CO₂, las placas de 96 pocillos de c-Src 3T3 se incubaron con sus cubiertas elevadas en 2 mm usando tapones de caucho estéril.

Las placas de 96 pocillos sembradas se dejaron atacar toda la noche durante 18-24 horas, o bien a 37°C y 5% de CO₂ para HT-29 o a 37°C y 10% de CO₂ para c-Src 3T3. Aproximadamente 18-24 horas después de la siembra, el crecimiento inicial de las células (T₀) se determinó para las células no tratadas usando el ensayo BrdU. Las muestras se reconstituyeron en DMSO a 20 mM y se hicieron diluciones intermedias usando DMEM que contenía FBS al 10%. Las concentraciones finales del ensayo fueron 1,5% para FBS y 0,05% para DMSO. Las muestras se añadieron como alícuotas de 10 µL por triplicado y las placas se incubaron como anteriormente durante ~72 horas. Los controles negativo (vehículo) y positivo (por ejemplo, AZ (KX-328)) se incluyeron. Las placas se ensayaron para BrdU y los datos se analizaron como anteriormente por GI₅₀.

Los resultados se muestran en la Tabla 3. En esta tabla, los datos se enumeran como % de Crecimiento del Control, de manera que un número menor a una concentración indicada, indica una mayor potencia del compuesto en el bloqueo del crecimiento de esa línea celular tumoral. Todos los compuestos se prepararon inicialmente como disoluciones madre de DMSO 20 mM y después se diluyeron en tampón para los ensayos de crecimiento tumoral *in vitro*. NG significa sin crecimiento celular más allá del control y T significa que el número de células en los pocillos

tratados con fármaco fue menor que en el control (es decir, pérdida global de células). NT indica que el ensayo no se realizó. El compuesto AZ (KX-328) es un inhibidor de tirosina quinasa competitivo con ATP, como se describe en Plé et al., J. Med. Chem, 47:871-887 (2004).

- 5 Como se muestra en la Tabla 3, los GI_{50} se obtuvieron para un número de los compuestos en otras líneas celulares. Estos GI_{50} se determinaron usando los ensayos de inhibición de crecimiento tumoral estándar, similar al descrito en detalle para la línea celular HT29 anterior, y las siguientes líneas celulares: líneas celulares de tumor de colon KM12, línea celular de cáncer de pulmón H460 y línea celular de cáncer de pulmón A549 (todas son líneas celulares tumorales estándar NCI).

Tabla 3:

IOC nº	CMPD	Crecimiento de HT-29; % de Media de Control, $n=3$			GI_{50}	Crecimiento de cSrc 3T3. % de Media de Control, $n=3$		
		5 μ M	500 nM	50 nM		10 μ M	1,0 μ M	100 nM
KX2-328	AZ	T	10,0	73,0	99 nM (c-Src 3T3), 794 nM (HT29)	T	T	13,0
KX1-136		T	T	83,1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM (HT29) 105 nM (KM12) 280 nM (H460) 330 nM (A549)	T	T	48,3
KX1-305	2	T	T	107,7	349 nM (c-Src 3T3), 877 nM (HT29), 410 nM (KM12) 890 nM (H460) 1,03 μ M (A549)	T	T	35,0
KX1-307	4	39,4	93,8	85,9		4,2	45,3	65,7
KX1-308	5	32,3	76,1	87,9		67,1	77,7	94,5
KX1-312	9	33,7	67,6	93,7		12,1	94,5	98,5
KX1-306	3	T	T	124,4		T	T	47,0
KX1-313	10	T	T	80,2		T	T	91,6
KX1-319	16	T	T	101,2		T	T	88,2
KX1-309	6	T	T	29,5		T	T	T
KX1-310	7	T	T	93,3		T	T	101,8
I0C1-311	8	T	T	60,4		T	T	81,3
KX1-327	24	T	T	31,6	>200 nM (c-Src 3T3), 680 nM (HT29)	T	T	81,3

ES 2 382 068 T3

		Crecimiento de HT-29; % de Media de Control, n=3			Crecimiento de cSrc 3T3. % de Media de Control, n=3			
KX1-316	13	T	45,1	77,8	>200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88,2
KX1-315	12	T	50,3	66,0		T	88,1	89,3
KX1-314	11	14,4	83,7	53,21		39,3	88,4	93,6
KX1-317	14	T	64,0	83,5		T	85,6	94,2
KX1-318	15	T	93,2	164,7		T	71,0	91,4
KX1-320	17	86,2	132,0	111,2		73,1	88,5	90,4
KX1-321	18	23,7	118,1	127,2		55,8	98,2	95,5
KX1-322	19	T	87,2	114,1	3,730 Nm (Src 3T3)	T	T	94,6
KX1-323	20	60,8	108,9	105,8		93,2	97,3	96,8
KX1-324	21	NG	95,7	91,0		T	90,0	96,0
KX1-325	22	T	T	85,0	207 nM (c-Src 3T3), 215 nM	T	54,2	97,8
KX1-326	23	43,7	73,2	65,4		55,7	87,3	92,2
KX1-329	25	T	T	101	269 nM (c-Src 3T3), 338 nM (HT29)	T	T	96,0
KX1-357	28	NT	NT	NT		9,0	95,4	101,3
KX1-358	27	NT	NT	NT		82,7	91,4	92,2
KX2-359	28	T	T	T	34 nM (c-Src 3T3), 45 Nm (HT29)	T	T	T
KX2-360	54	T	T	91		T	T	106,0
KX2-361	76	T	T	T	11 nM (c-Src 3T3), 10 nM (HT29)	T	T	T
KX2-362	78	T	T	86	56 nM (c-Src 3T3), 56 nM (HT29)	T	T	101
KX2-363	79	T	67	92		100	70	92
KX2-364	82	T	80	105		T	81	92
KX2-365	40	T	T	88	133 nM (c-Src 3T3), 93 nM (HT29)	T	T	88

ES 2 382 068 T3

		Crecimiento de HT-29; % de Media de Control, <i>n</i> =3				Crecimiento de cSrc 3T3. % de Media de Control, <i>n</i> =3		
KX2-366	75	T	54	89		T	183	103
KX2-367	41	T	6	64		T	T	102
KX2-368 ligeramente insoluble	29	T	70	107		27	101	99
KX2-369	55	T	72	87		T	101	100
KX2-370	77	81	93	112		108	105	104
KX2-371	81	18	33	98		18	72	75
KX2-372	80	T	T	T	58 nM (c- Src 3T3); 67 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-373	72	T	T	64	96 nM (c- Src 3T3); 639 nM (HT-29)	T	T	97
KX2-374	115	T	57	74		T	84	110
KX2-375	38	T	T	99	206 nM (c- Src 3T3); 354 nM (HT- 29)	T	T	T
KX2-376	74	T	93	96	>1.600 nM (c- Src 3T3); >400 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-377	38	T	T	T	118 nM (c- Src 3T3); 111 nM (HT- 29)	T	T	T
KX2-378	31	T	61	88		48	107	122
KX2-379	70	T	88	89		T	104	106
KX2-380	30	T	50	100		T	119	124
KX2-381	33	T	T	58	914 nM (c- Src 3T3); 375 Nm (HT- 29)	T	T	116
KX2-382	68	50	97	80		103	114	117
KX2-383	116				327 nM (c- Src 3T3); 248 nM (HT- 29)			

ES 2 382 068 T3

		Crecimiento de HT-29; % de Media de Control, <i>n</i> =3			Crecimiento de cSrc 3T3. % de Media de Control, <i>n</i> =3		
KX2-384	64				1.430 nM (c-Src 3T3); inactivo (KT-29)		
KX2-385	83				232 nM (c-Src 3T3)		
KX2-386	37				897 nM (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)		
KX2-387	38				Inactivo (c-Src 3T3); 1,860 nM (HT-29)		
KX2-388	66				> 1.600 nM (c-Src 3T3); 908 nM (HT-29)		
KX2-W9	60				Inactivo (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)		
KX1-329 N-óxido	135				Inactivo (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)		
KX2-380	114				797 nM (c-Src 3T3); 868 nM (Kr-29)		
KX2-391	133				13 nM (c-Src 3T3); 23 nM (HT-29)		
KX2-392	134				13 nM (c-Src 3T3); 21 nM (HT-29)		
KX2-393	138				24 nM (c-Src 3T3); 52 nM (HT-29)		

		Crecimiento de HT-29; % de Media de Control, <i>n</i> =3			Crecimiento de cSrc 3T3. % de Media de Control, <i>n</i> =3		
KX2-394	137				13 nM (c-Src 3T3); 26 nM (HT-29)		
NG = Sin crecimiento, inhibición de crecimiento total; T = Cyt Efecto Citotóxico en Células, crecimiento negativo; NT = no ensayado							

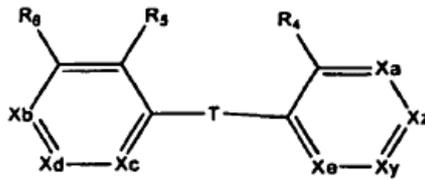
Otras realizaciones

5 Mientras la invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma, la descripción previa pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones añadidas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están en el alcance de las siguientes reivindicaciones. Se entenderá por los expertos en la técnica que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalles en este documento sin separarse del alcance de la invención, incluidos por las reivindicaciones añadidas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula I

Fórmula I



o una sal, solvato o hidrato del mismo,

5 en donde: T es ausente;

X_y es CZ, CY, N o N-O;

X_z es CZ;

Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

10 X_a es CR_a o N o N-O;

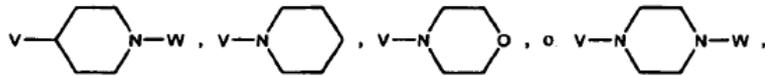
X_b es CR_b, N o N-O;

X_c es CR_c, N o N-O;

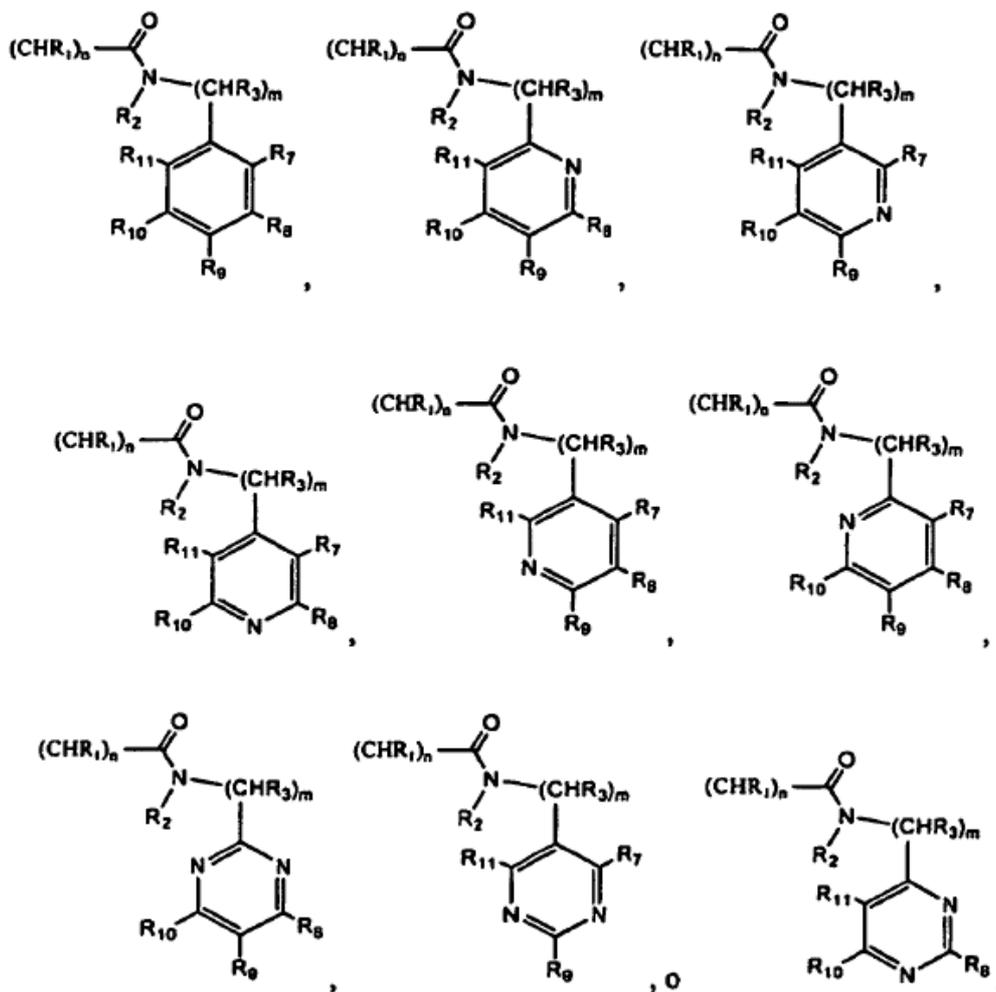
X_d es CR_d, N o N-O;

X_e es CR_e;

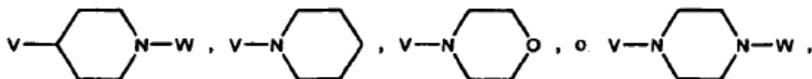
15 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) inferior,



20 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-; y Z es:



R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 , O-alquil (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 -OH, alquil C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 -O-alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 .



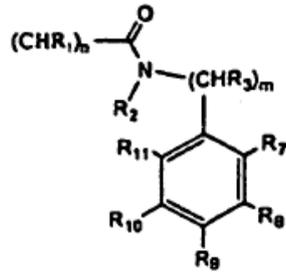
5

R_1 , R_2 y R_3 son independientemente H o alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 ; y n es 1 o 2; y m es 1 o 2; en donde al menos uno de X_a , X_b , X_c y X_d es N.

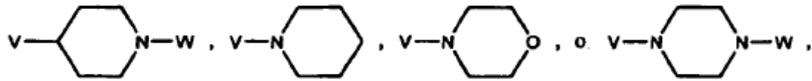
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde X_y es CY.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Y es hidrógeno.

10 4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Z es



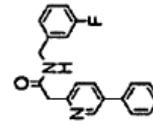
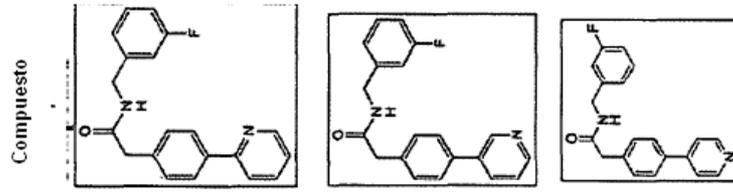
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆.
6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_b es hidrógeno.
7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_b es



5

donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde V es un enlace.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en donde X_a es N y cada uno de X_b , X_c y X_d es CR.
10. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y a menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



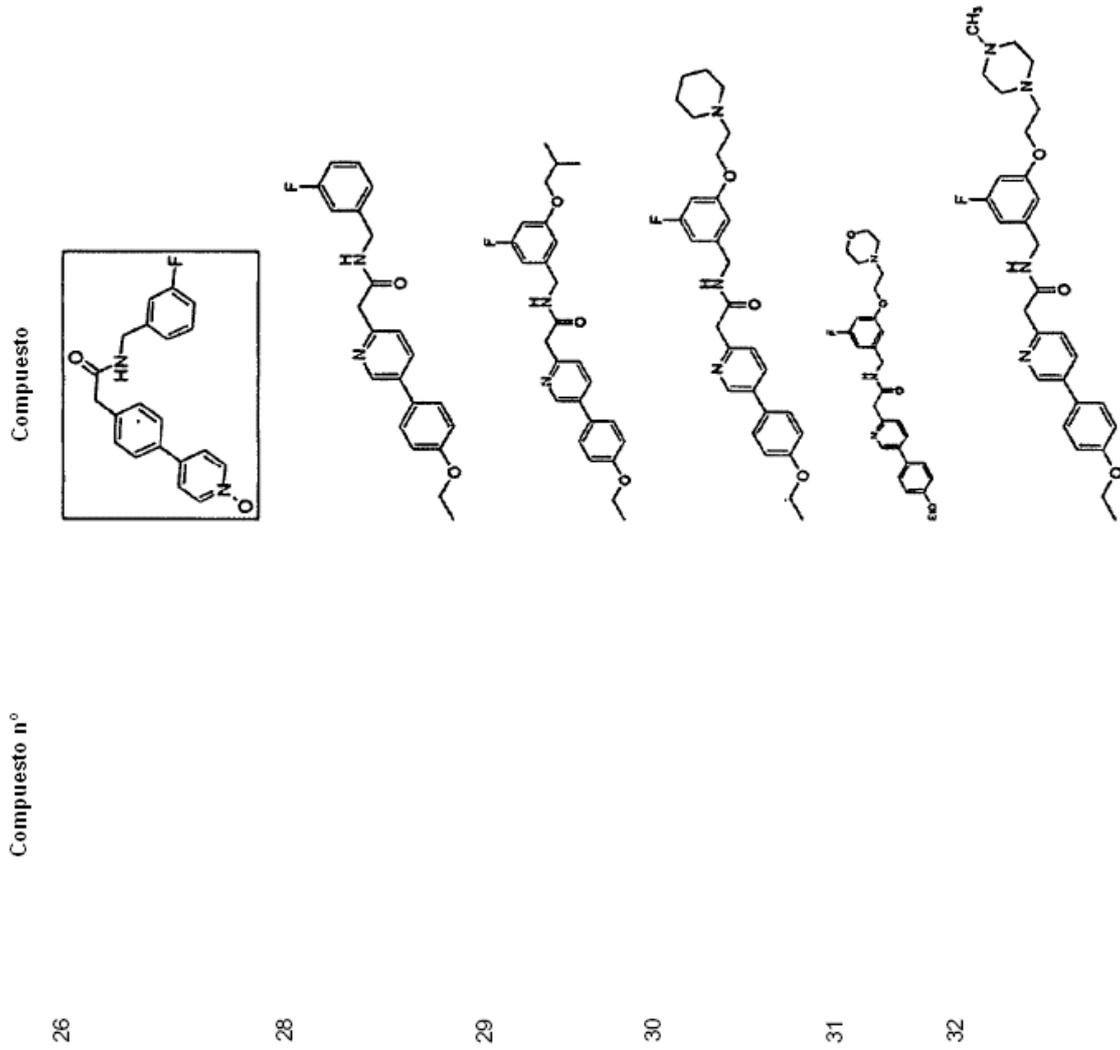
Compuesto n°

12

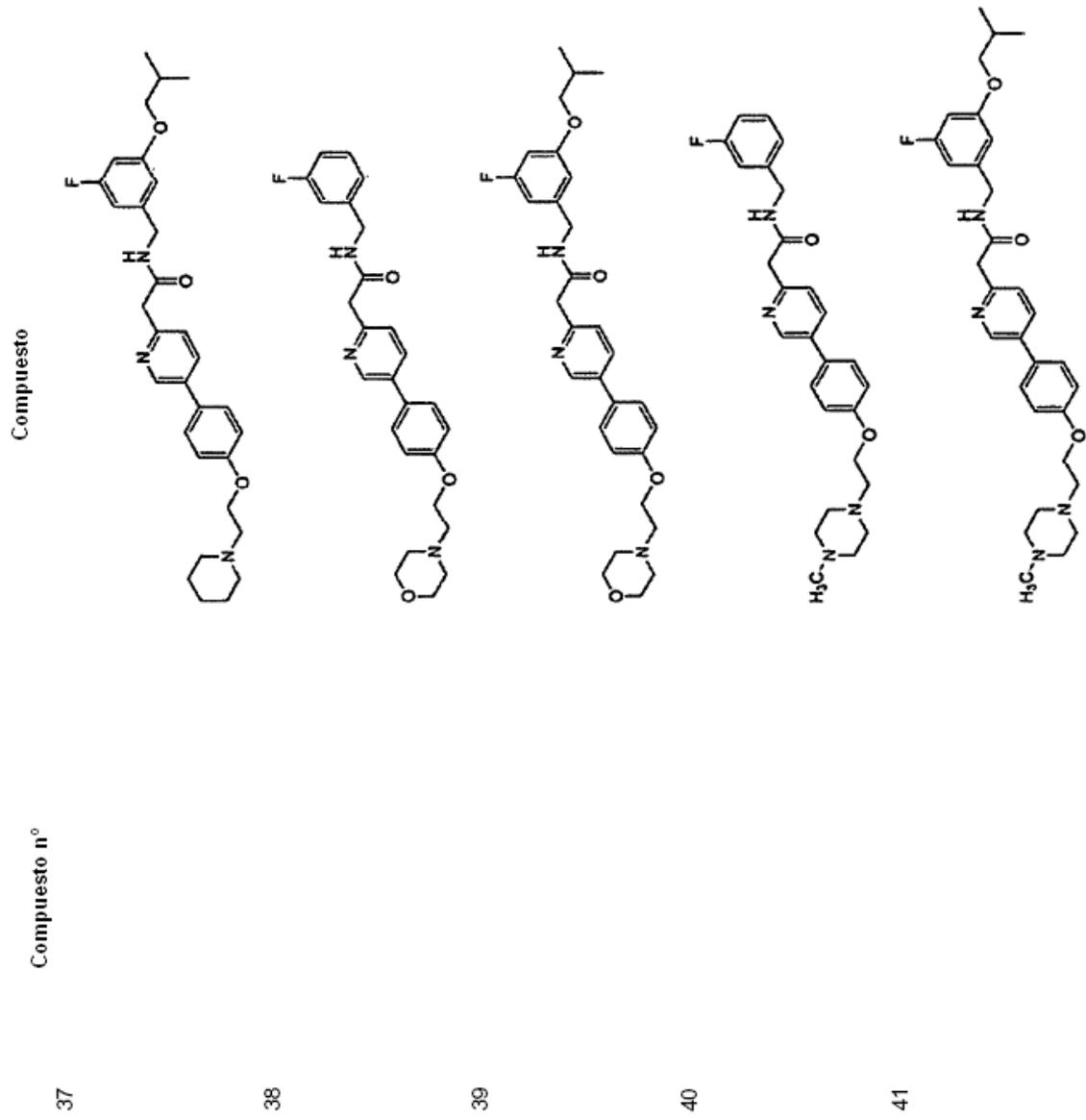
13

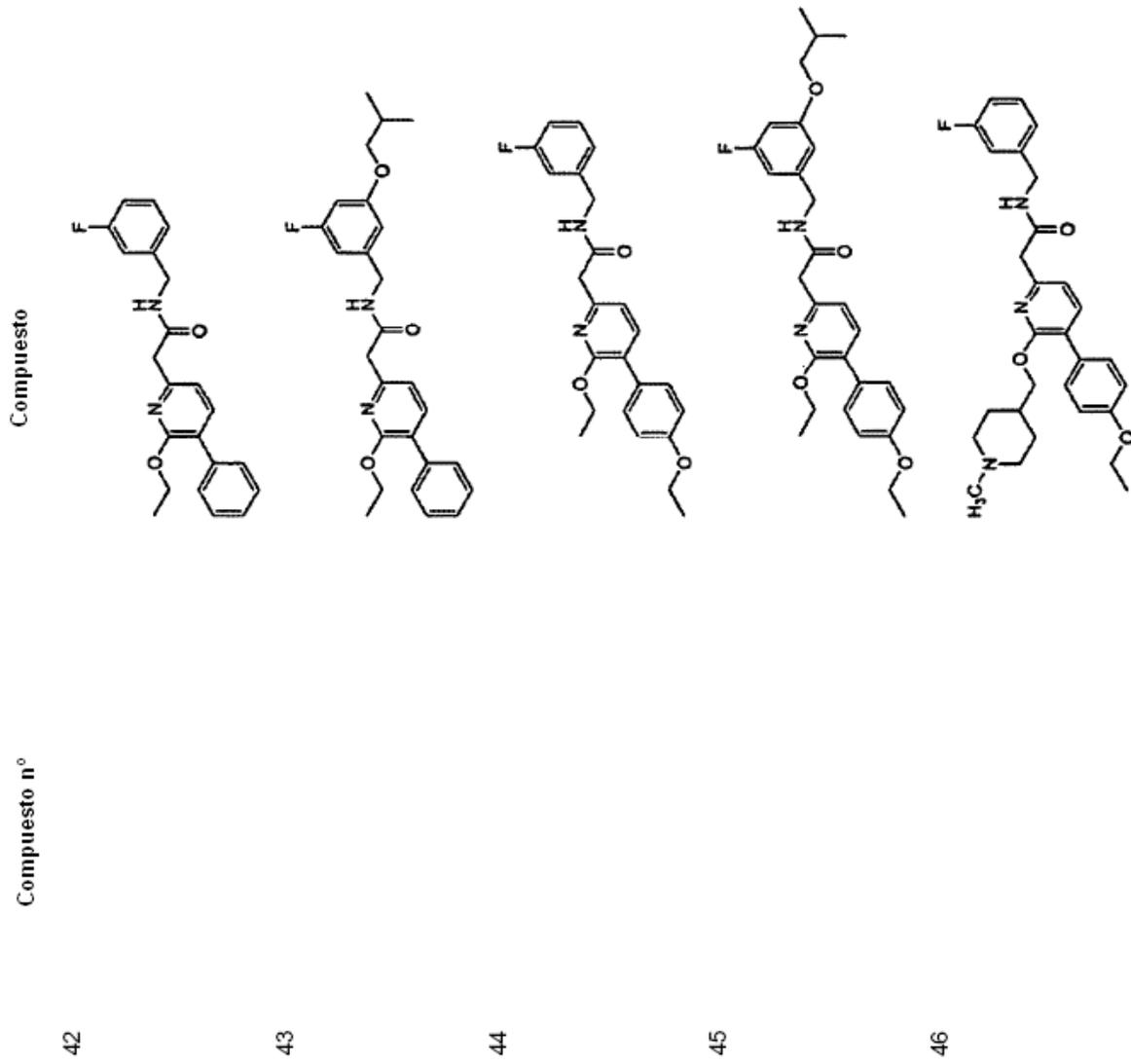
24

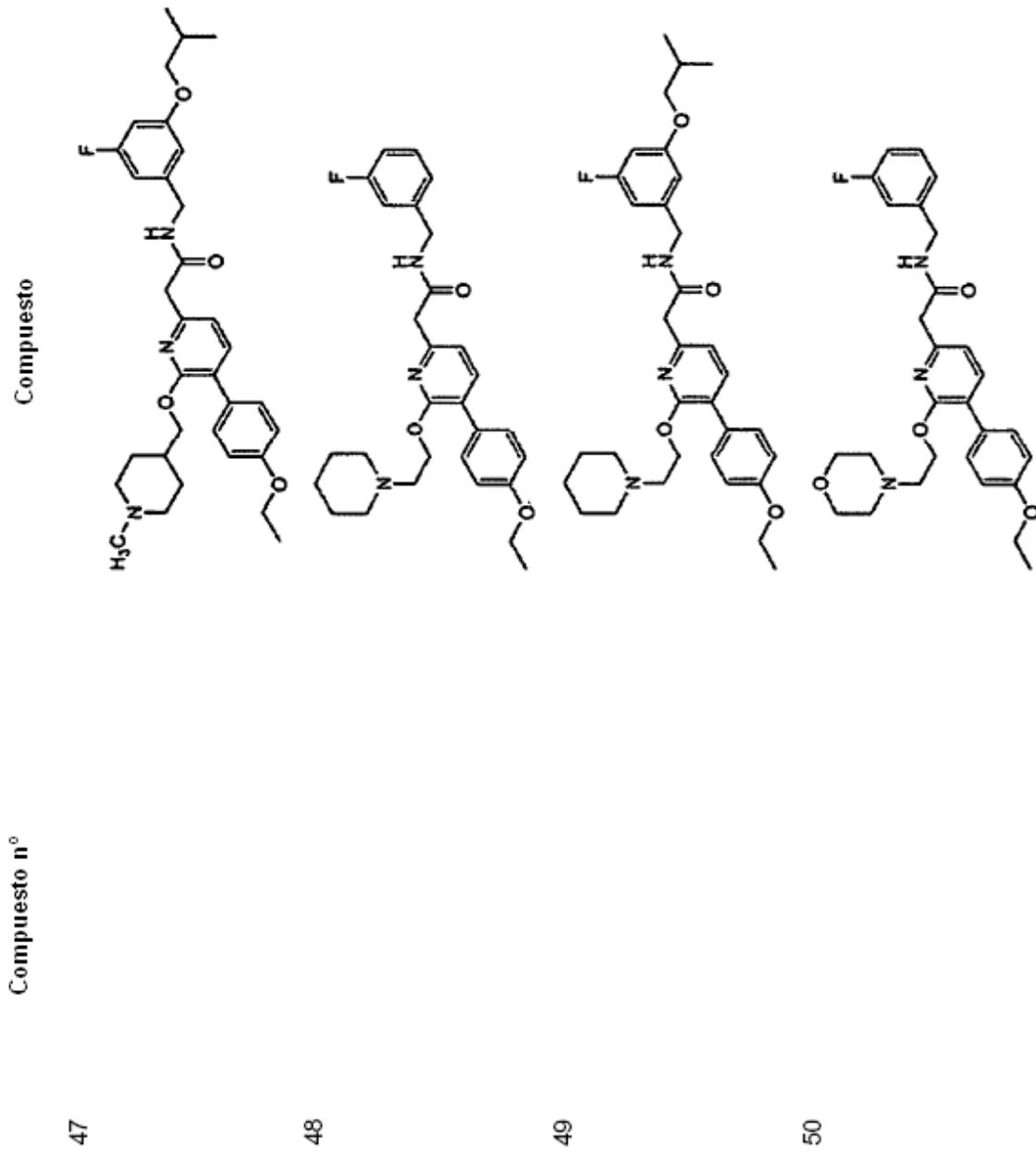
25

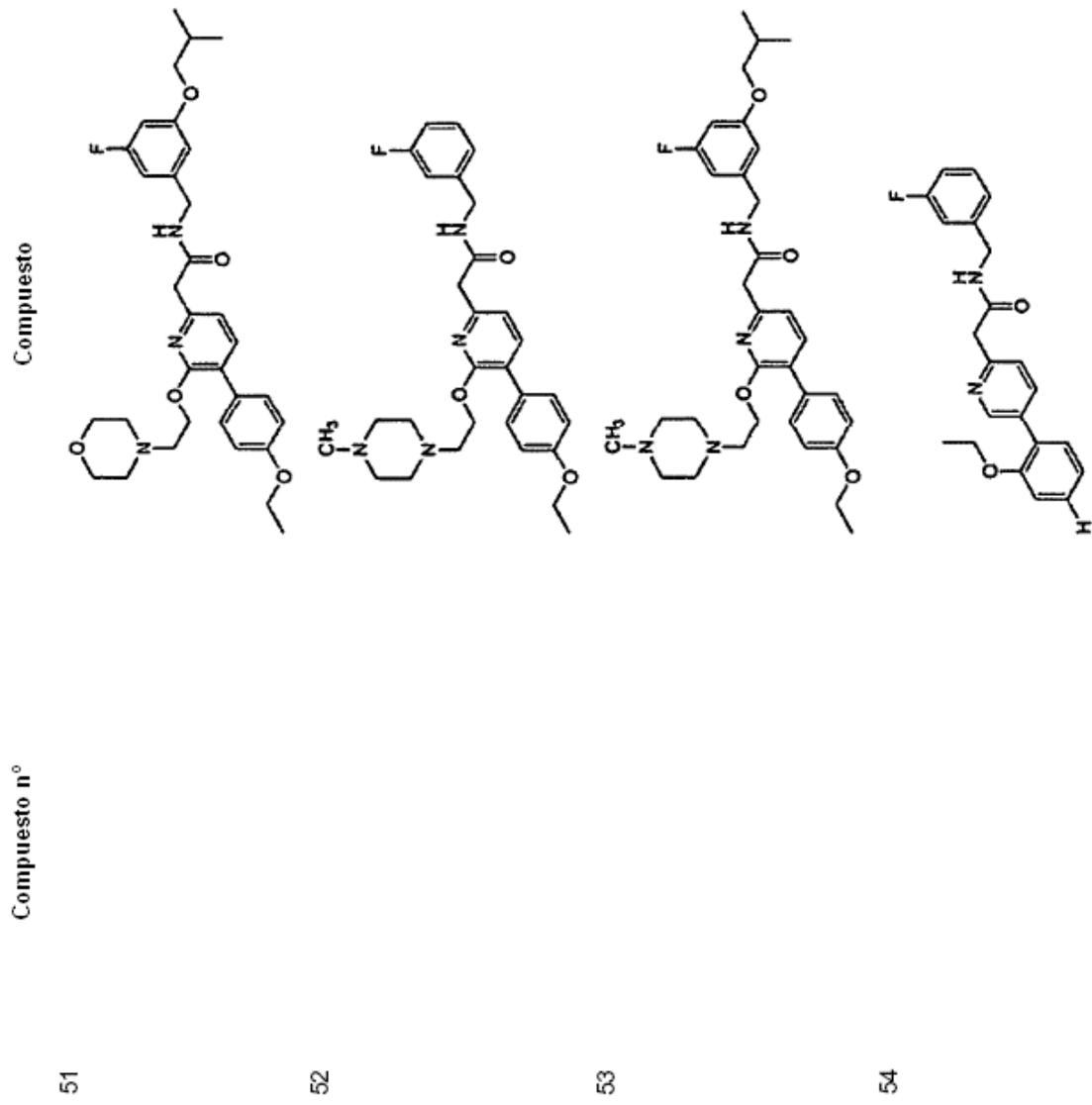


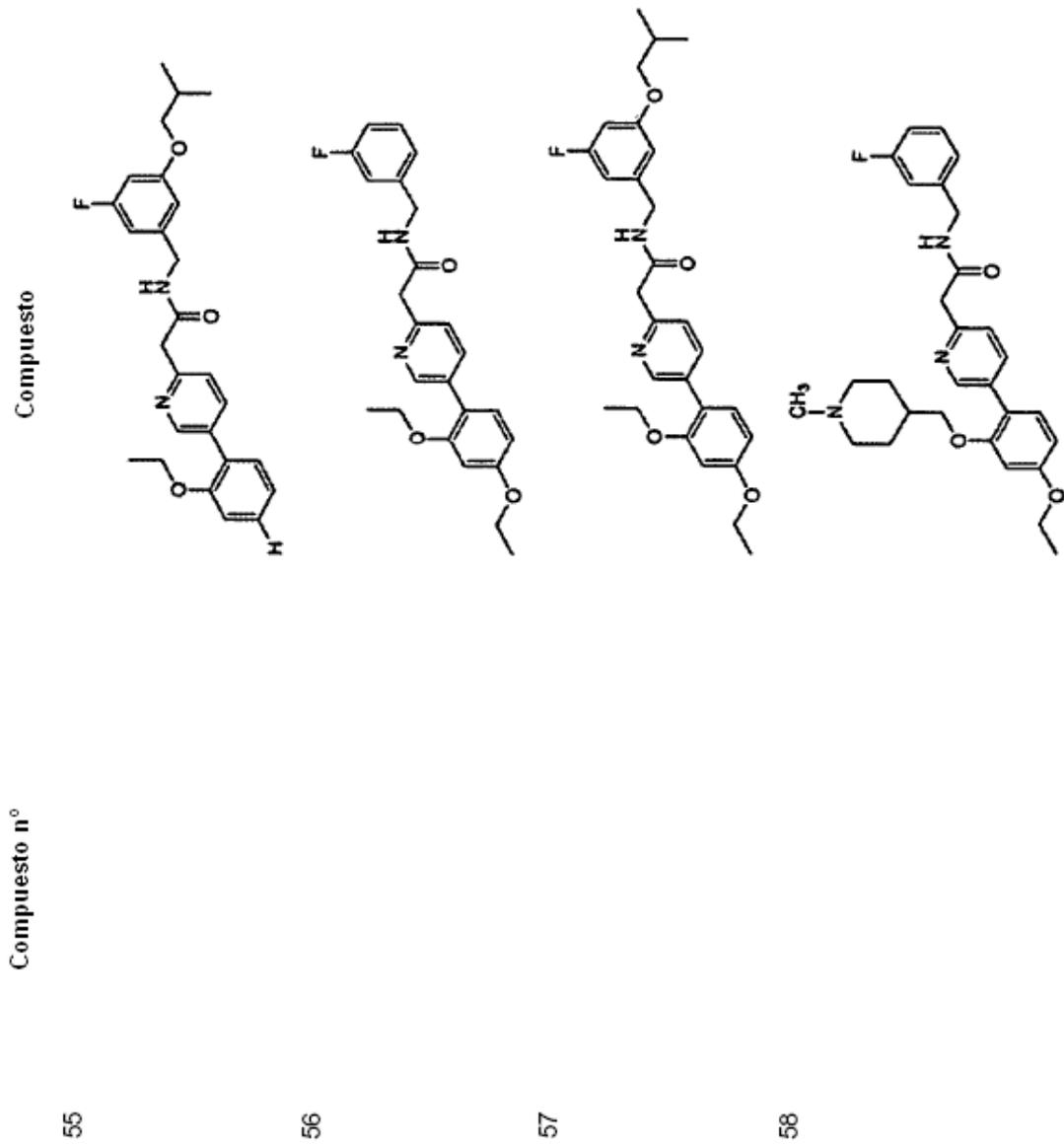
Compuesto n°	Compuesto
33	
34	
35	
36	

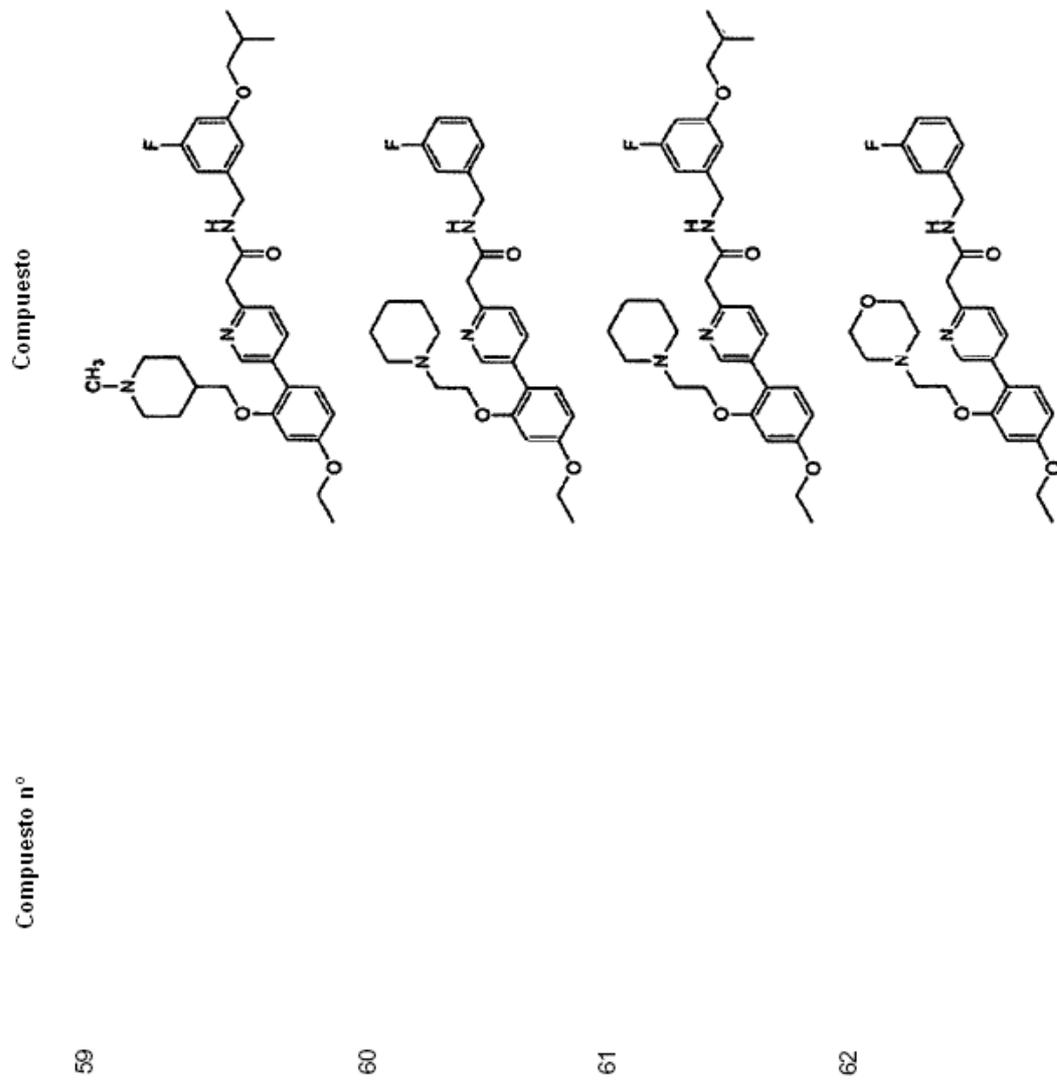


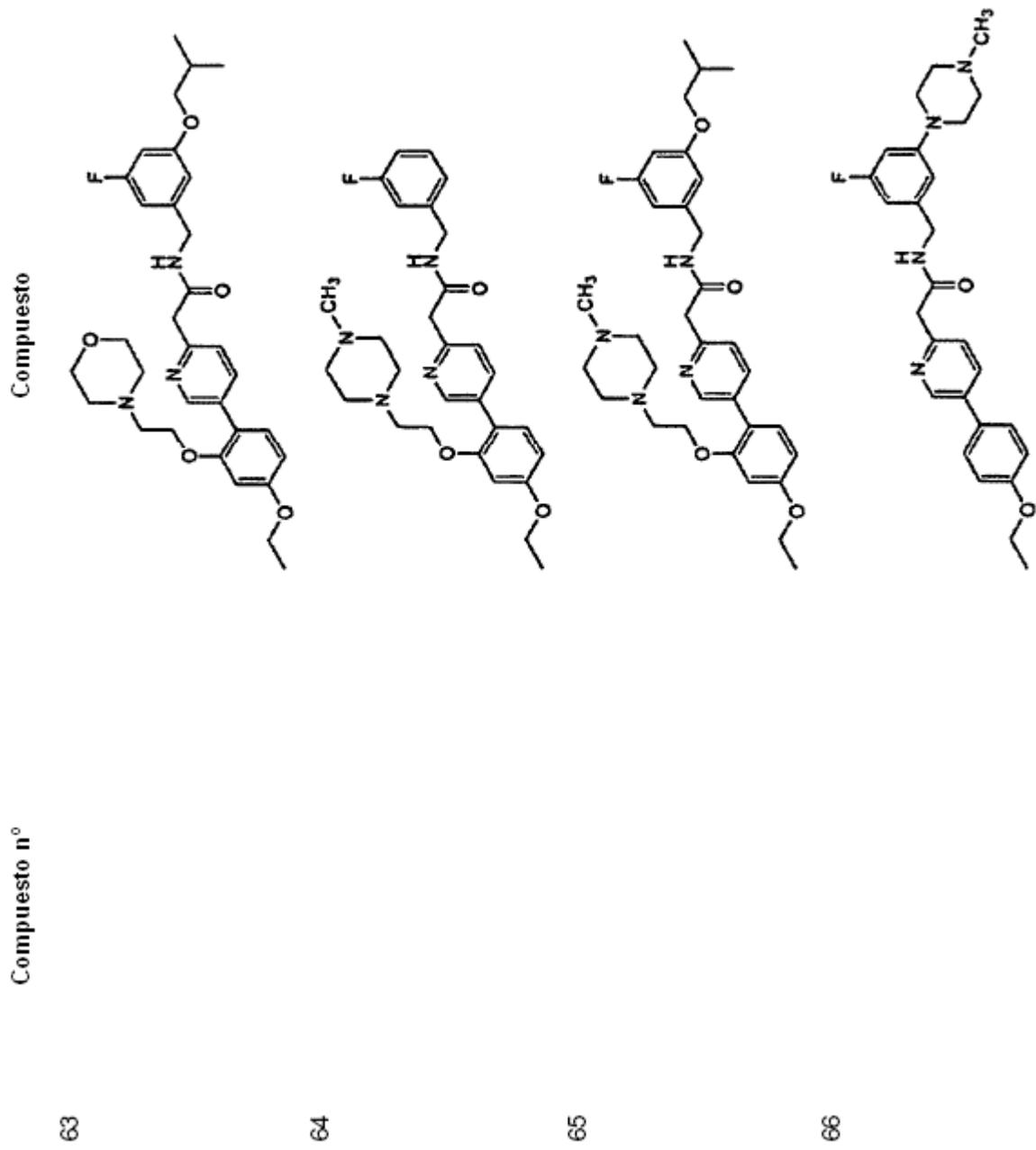


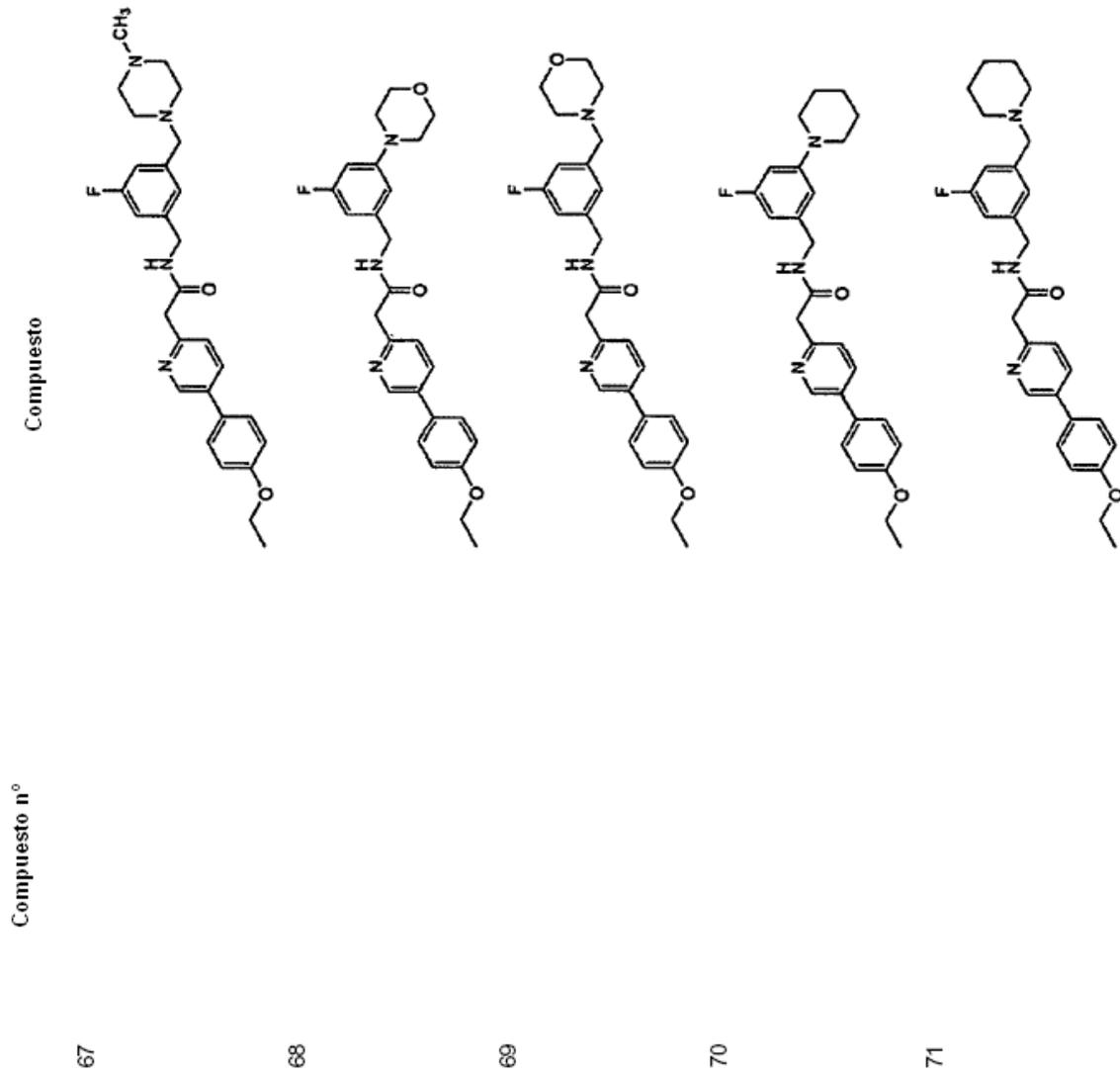


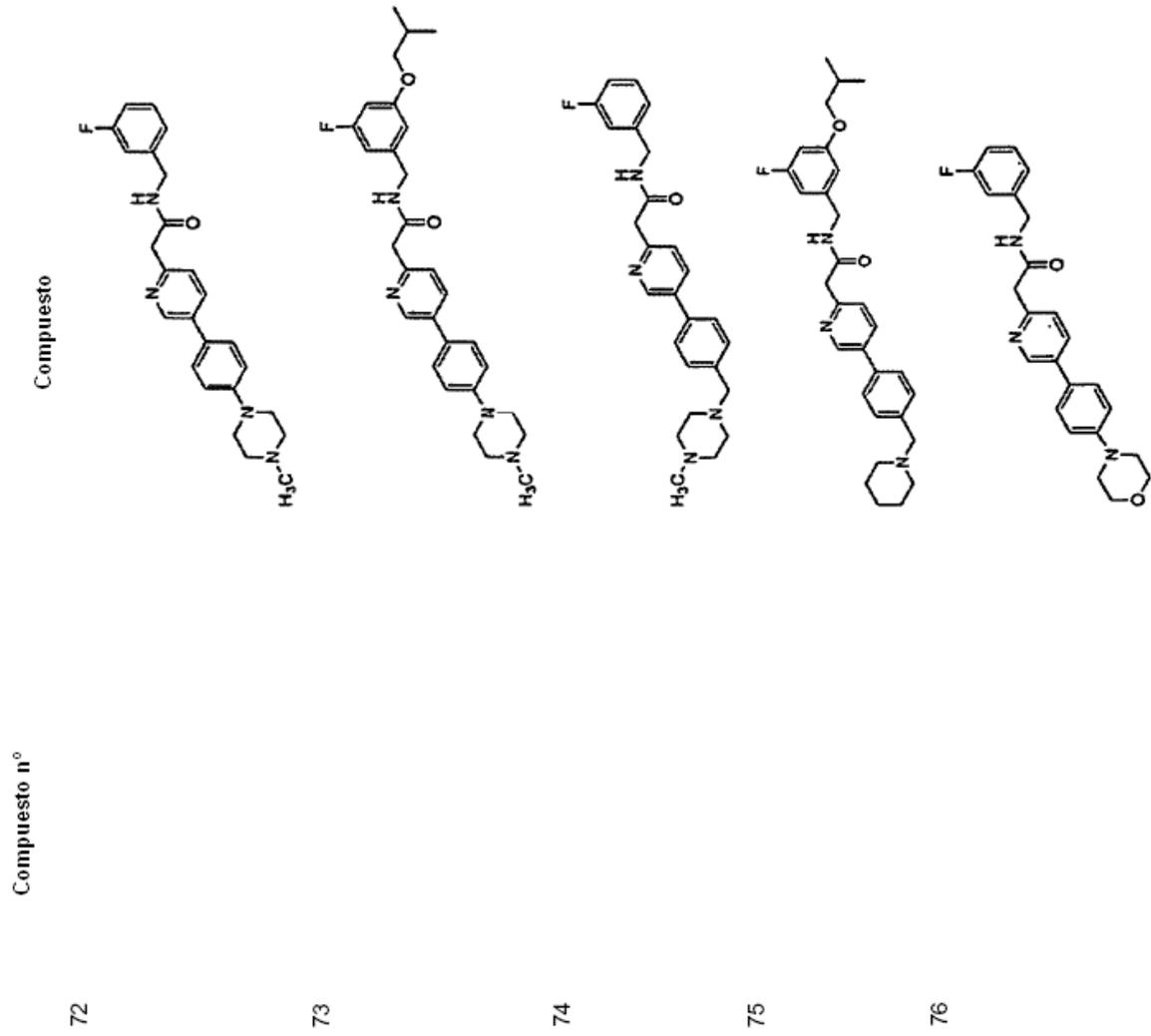






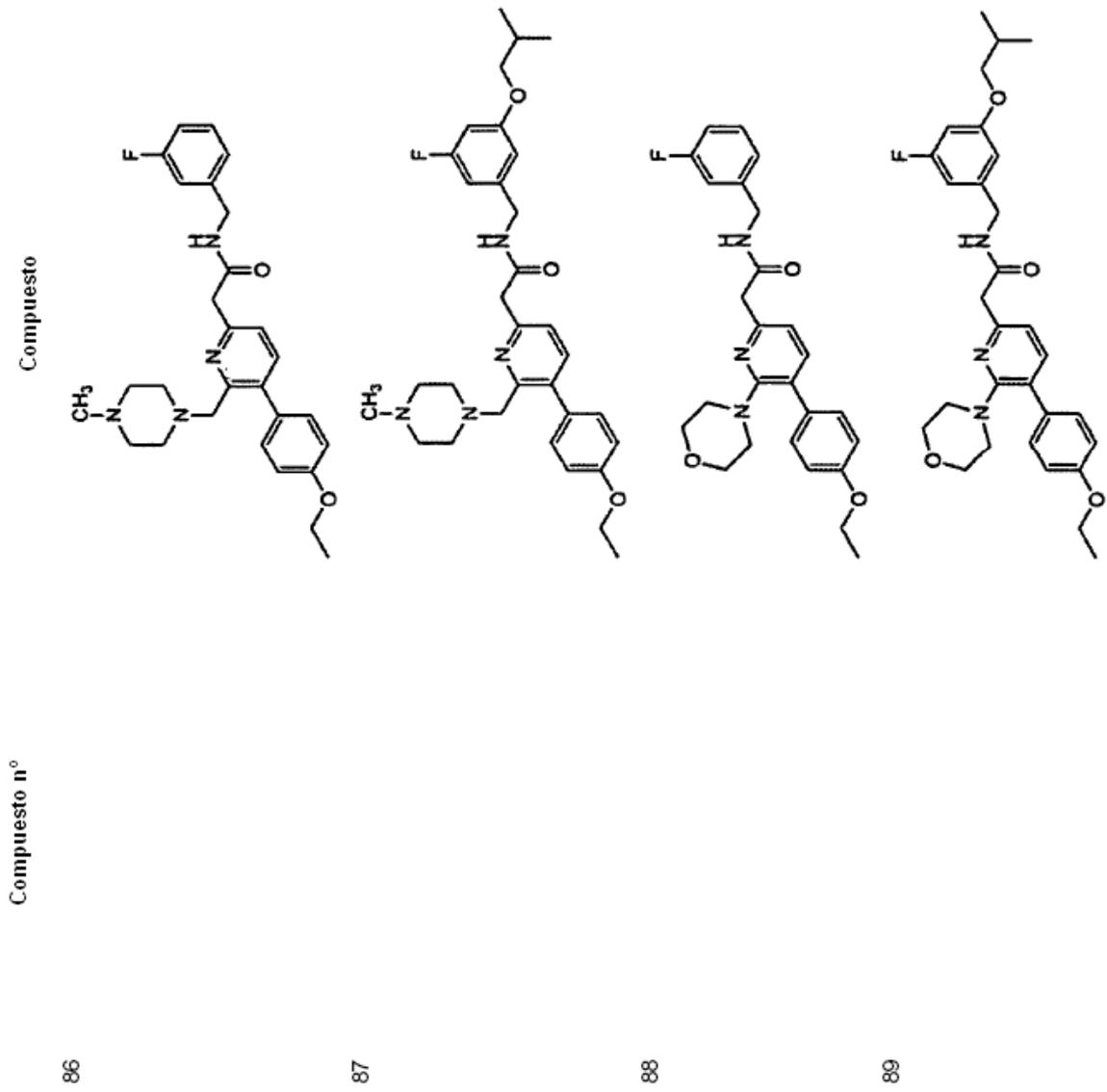


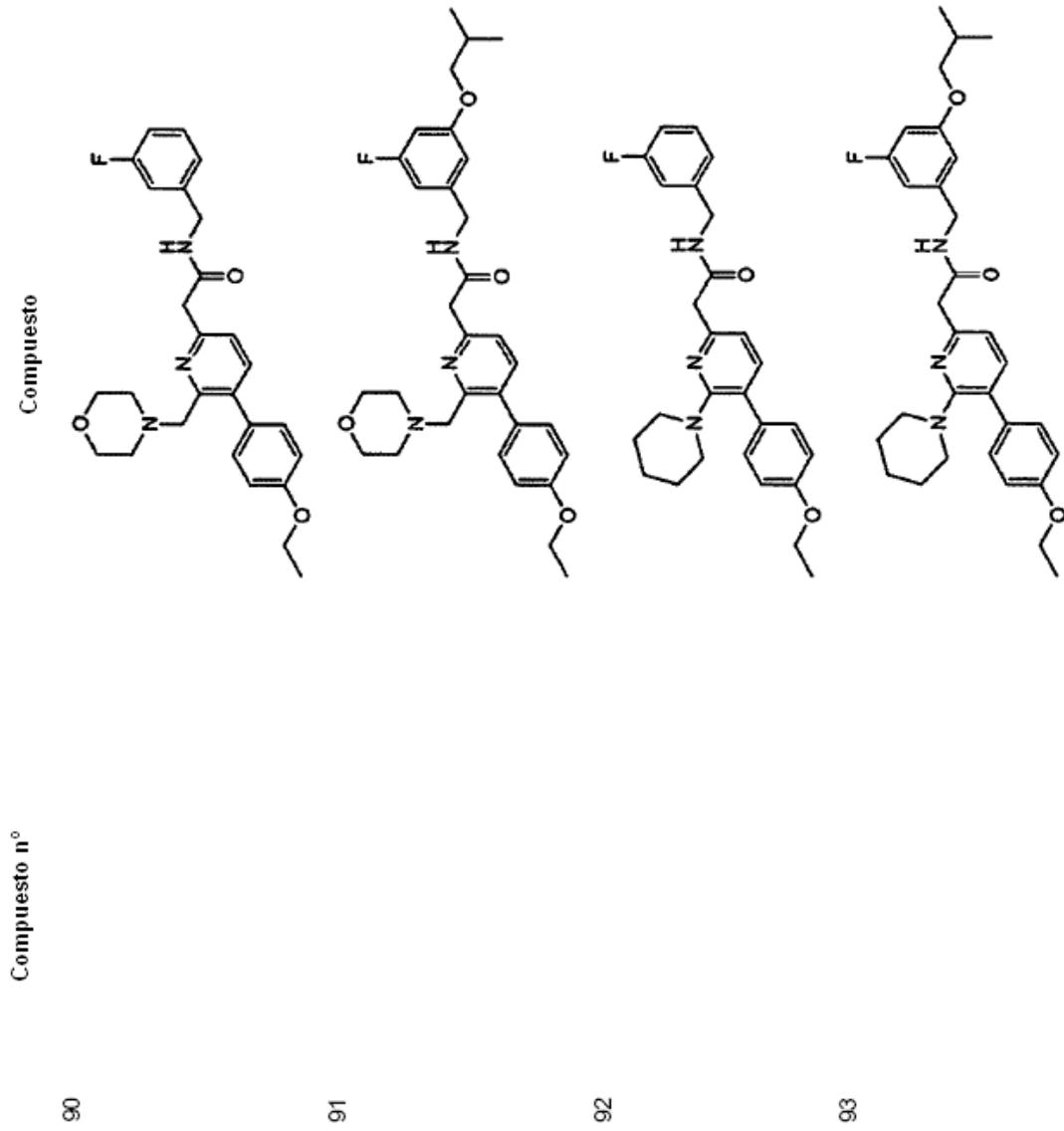


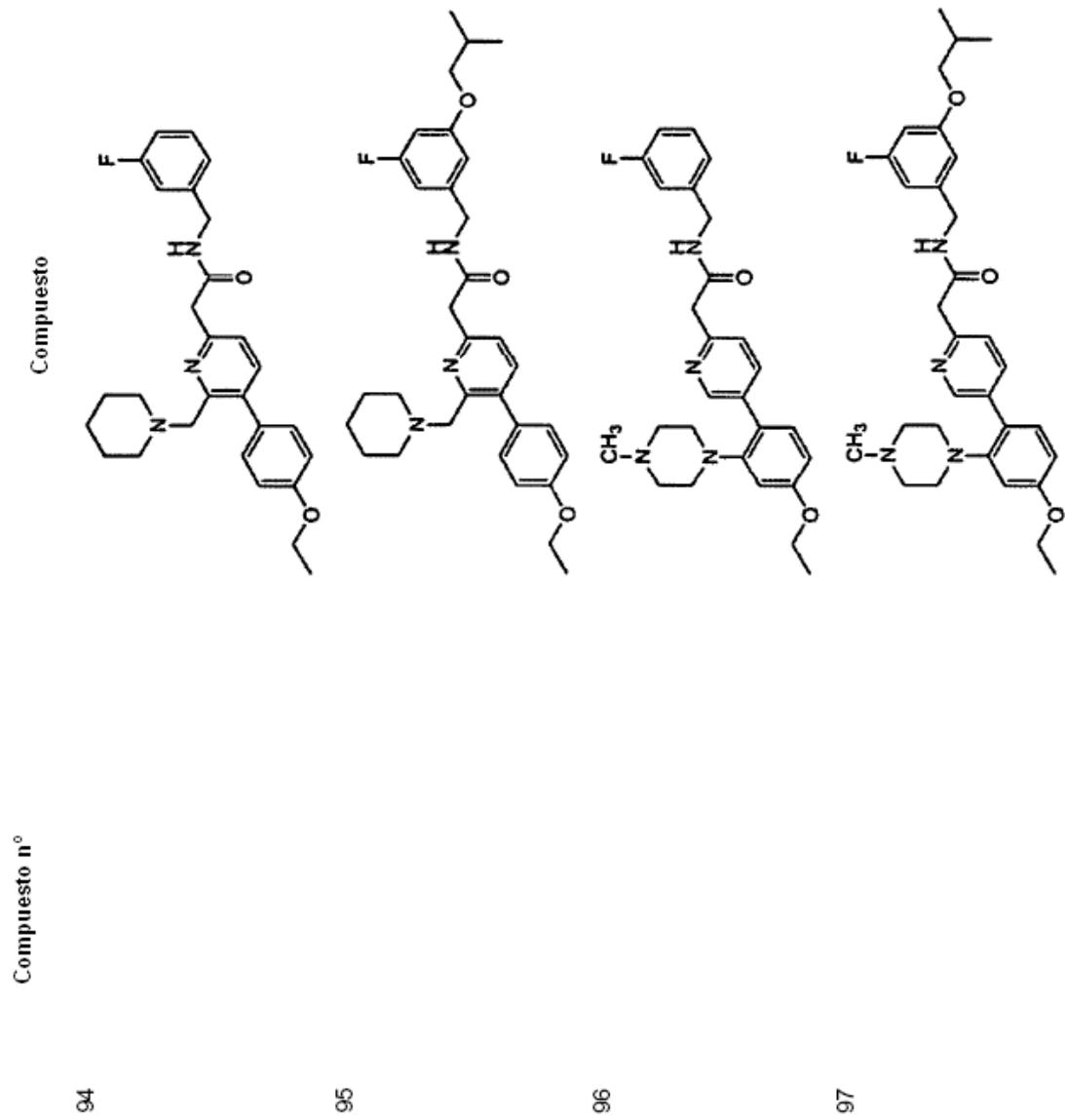


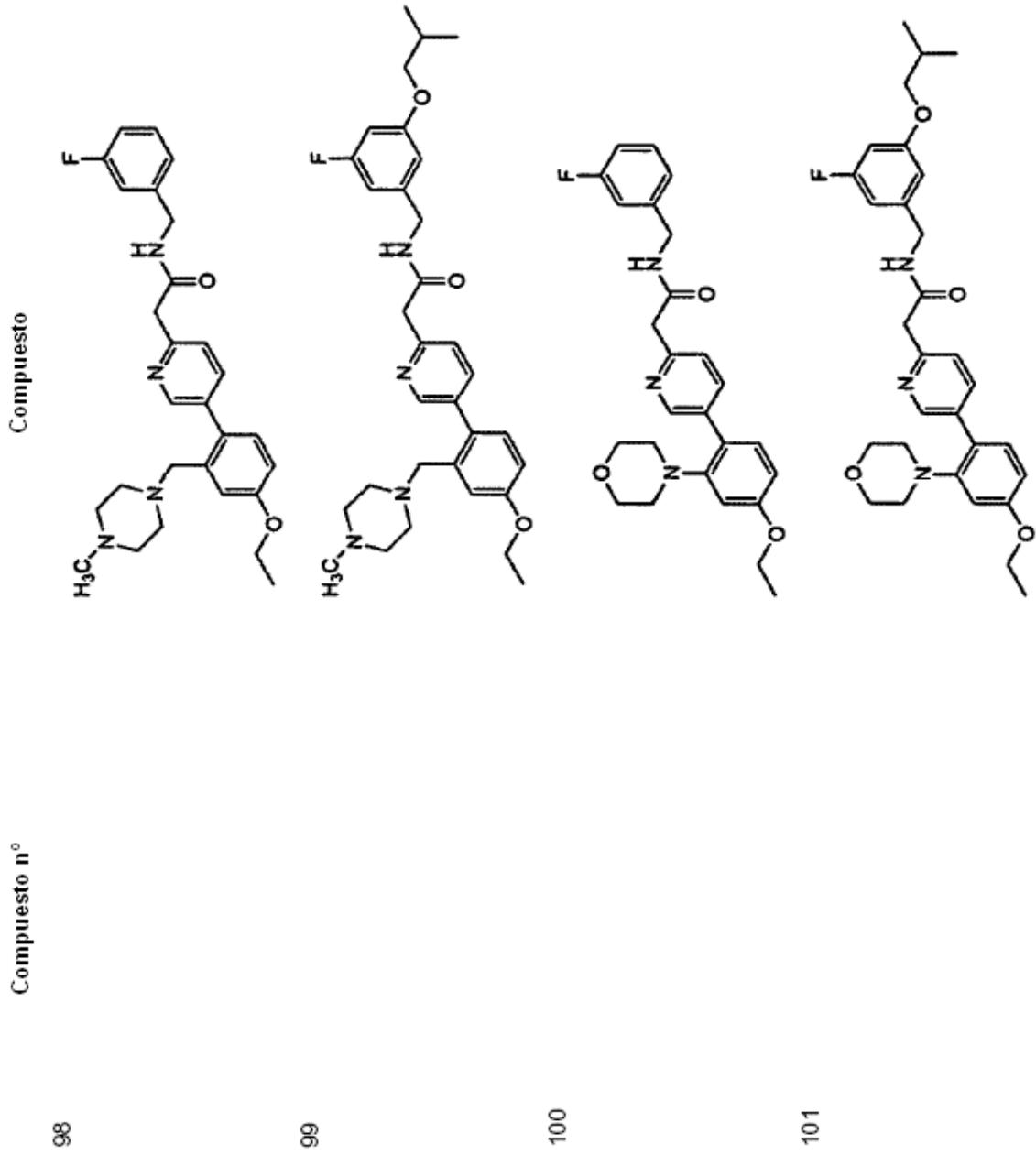
Compuesto n°	Compuesto
77	
78	
79	
80	
81	

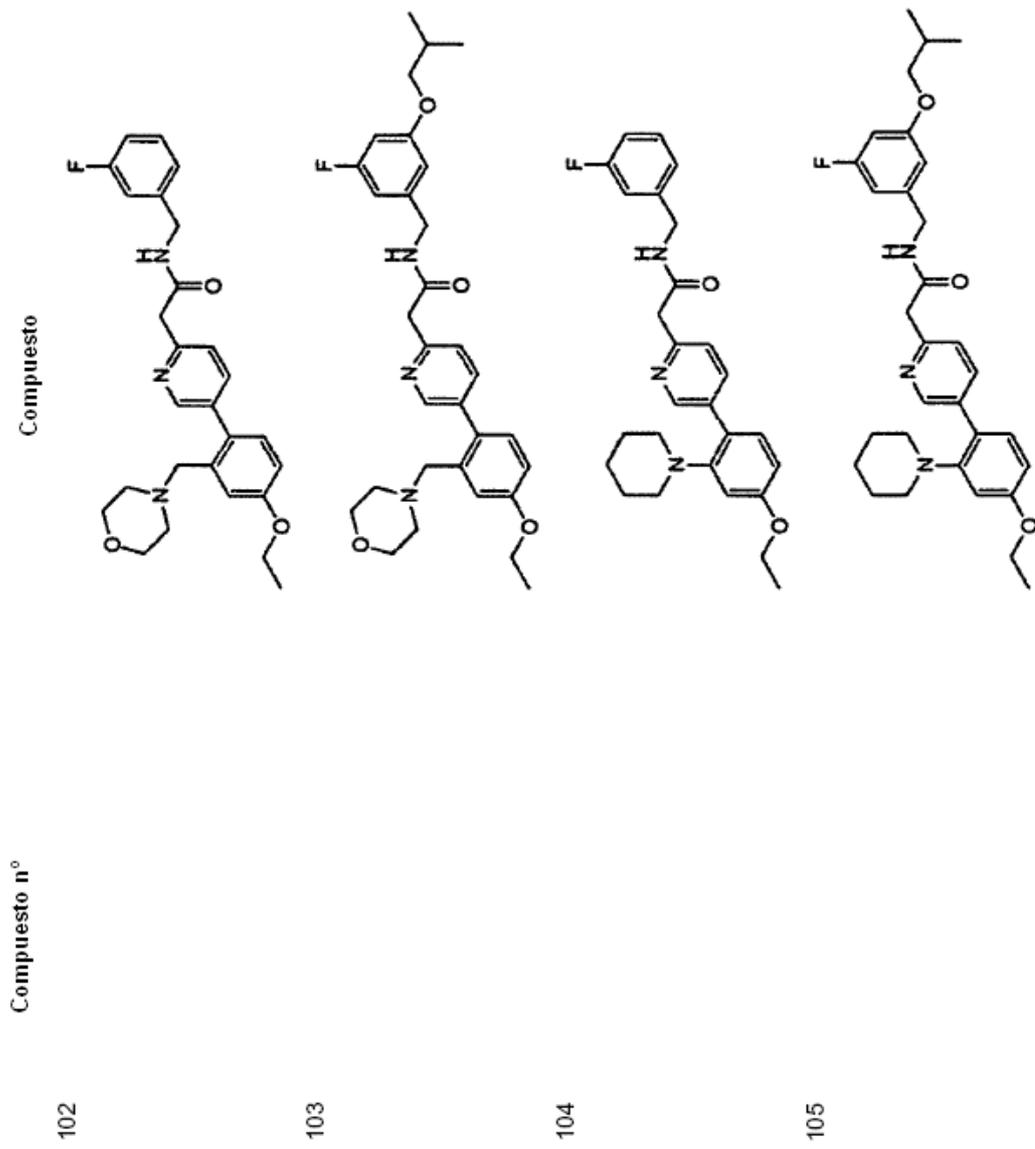
Compuesto n°	Compuesto
82	
83	
84	
85	



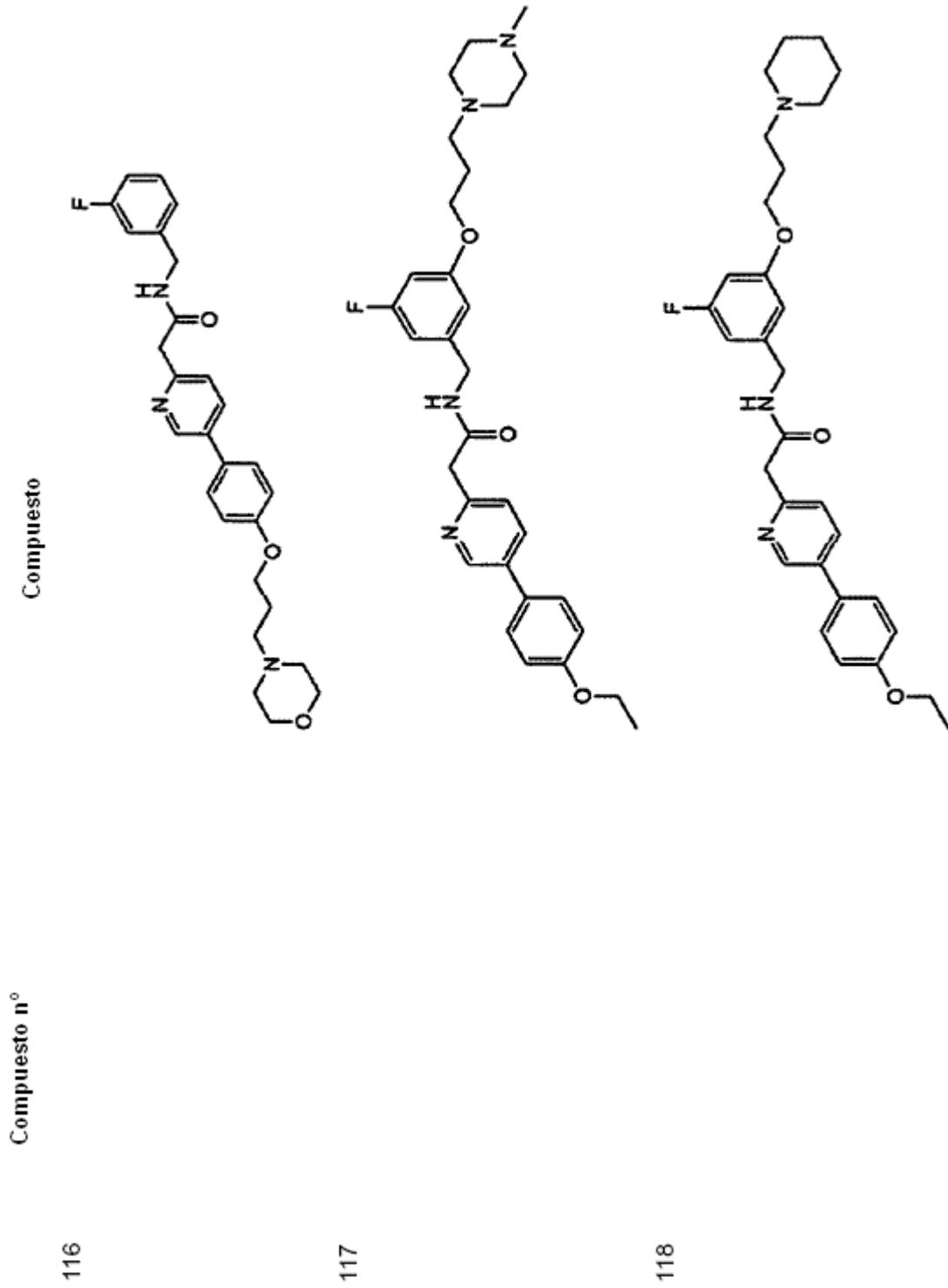


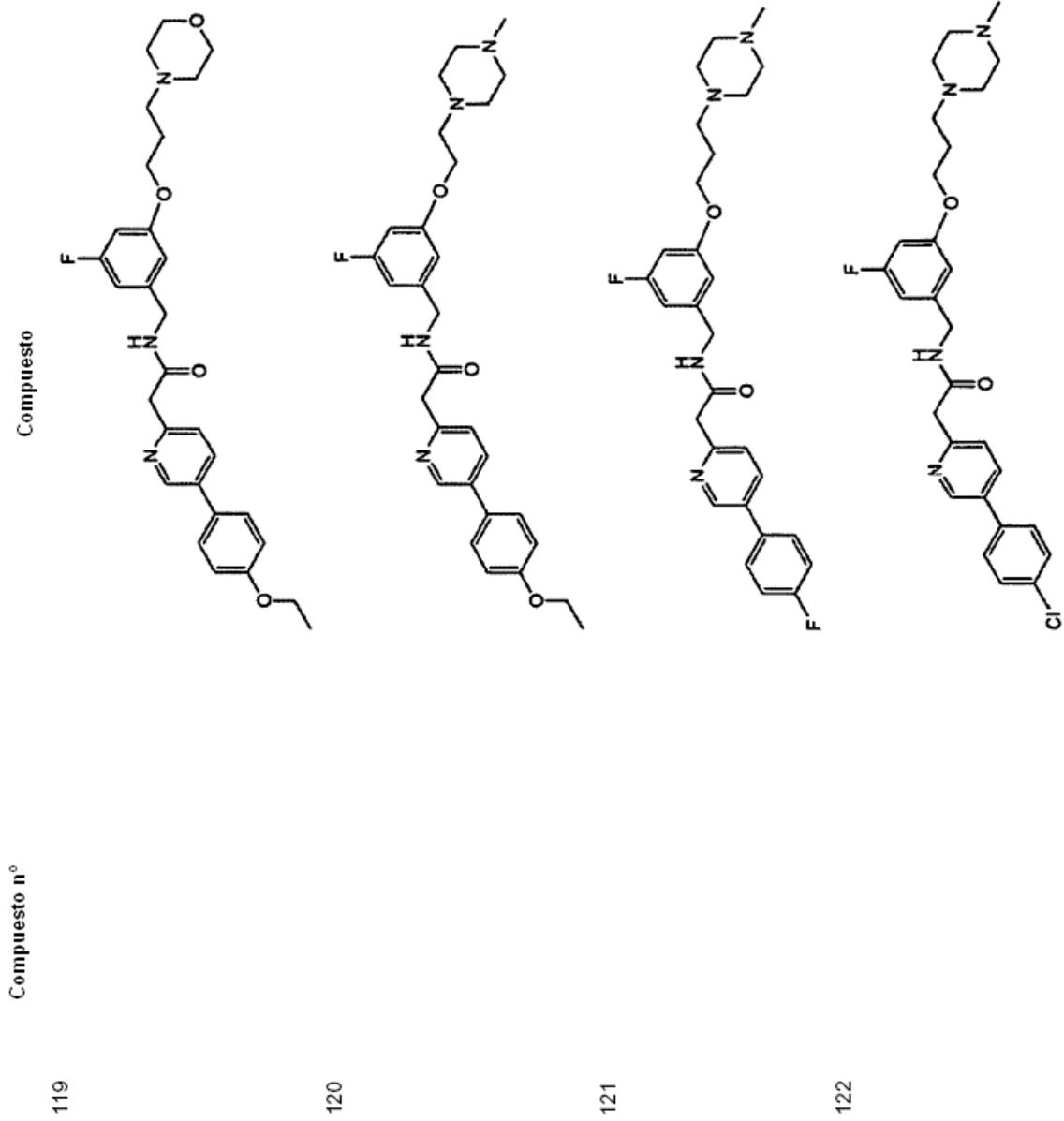




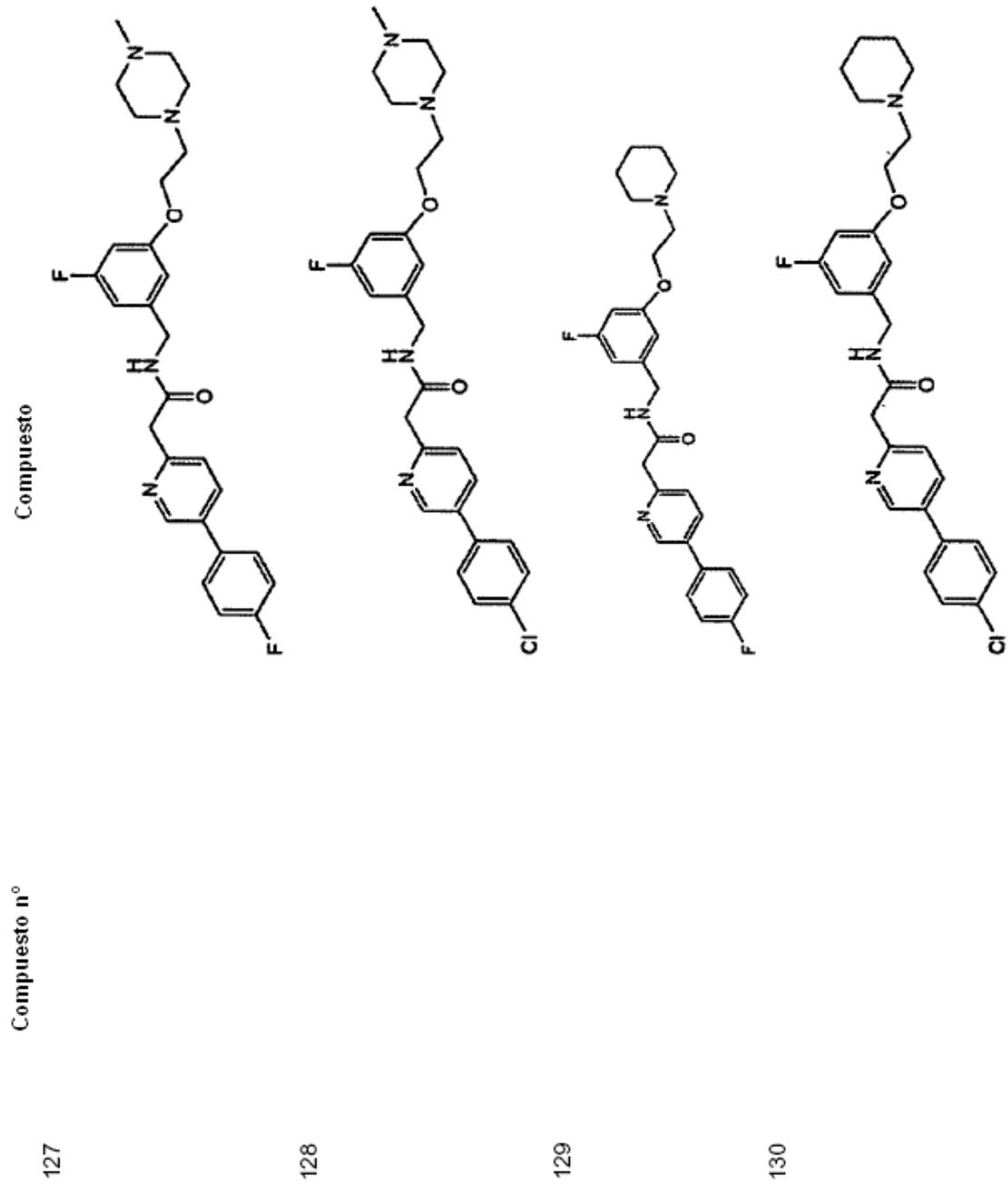


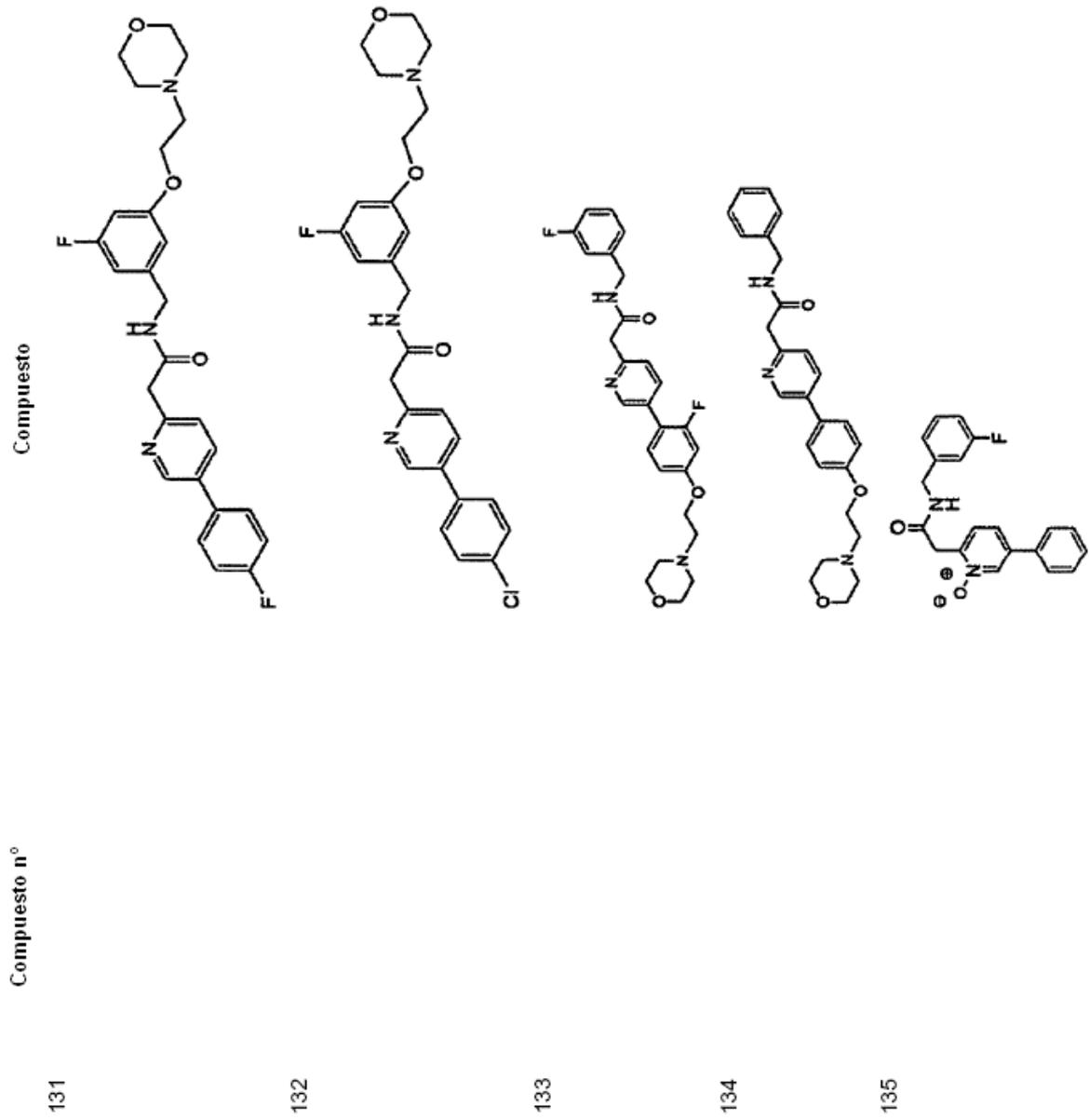
Compuesto n°	Compuesto
106	
107	
114	
115	

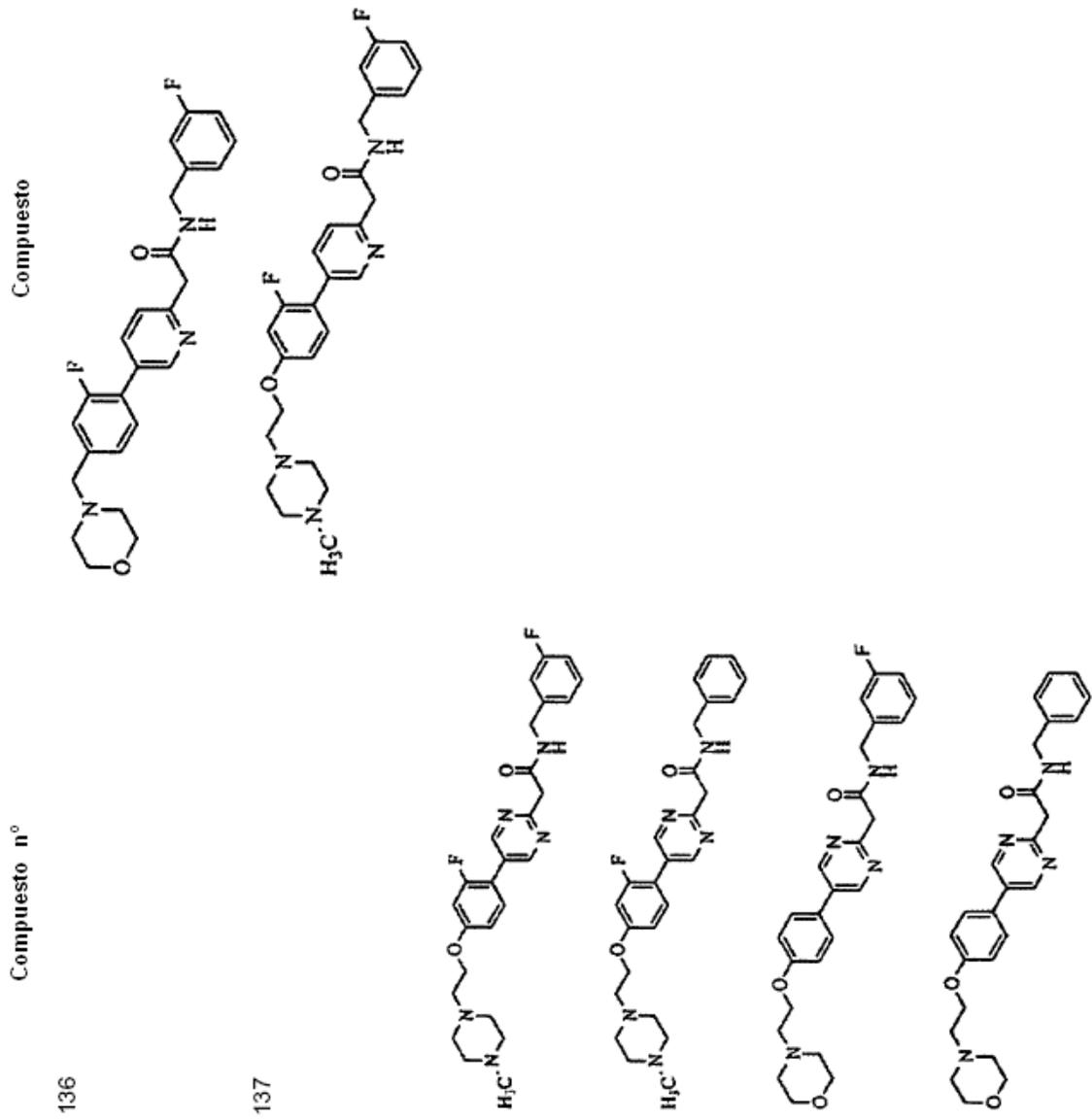


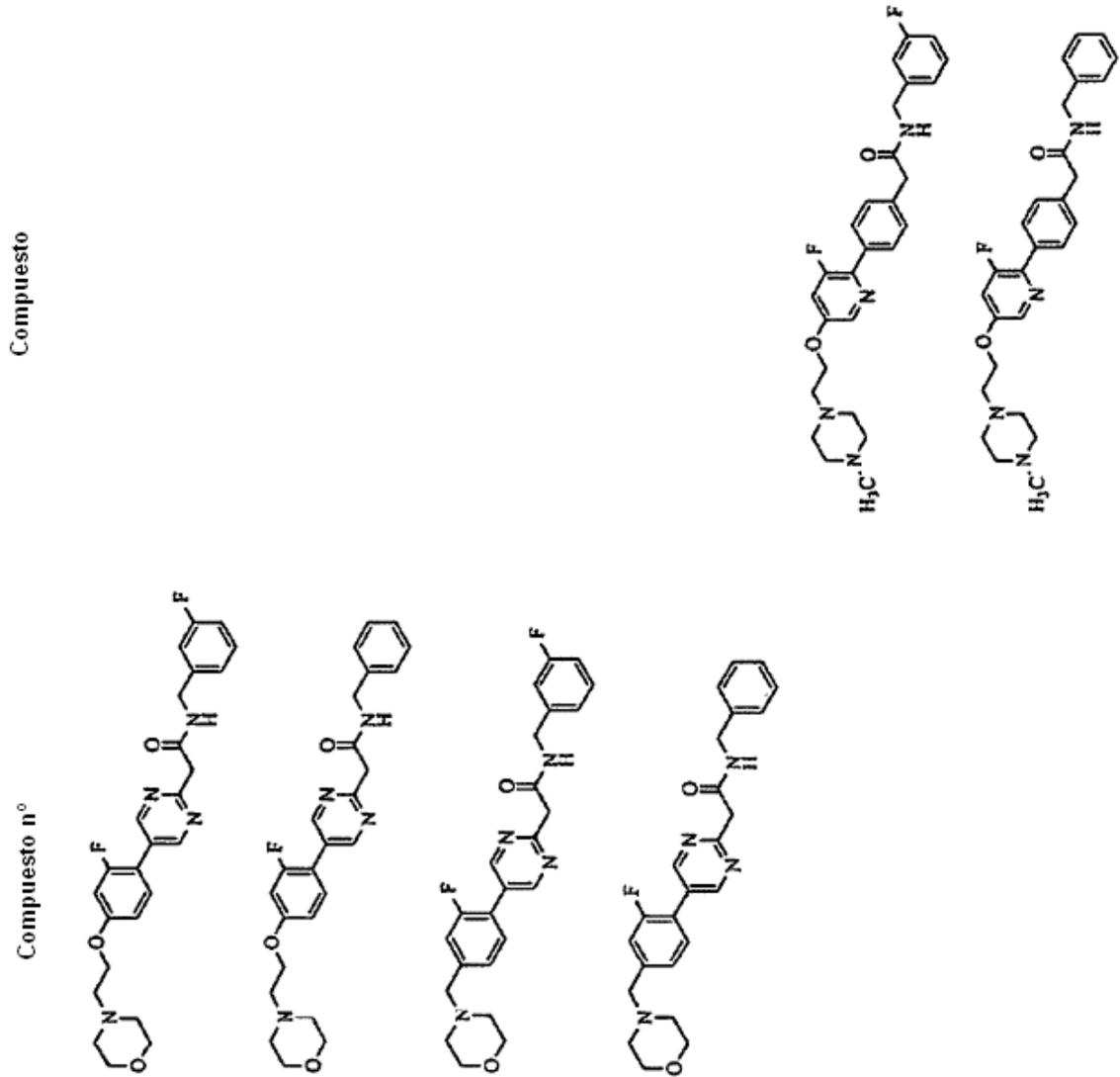


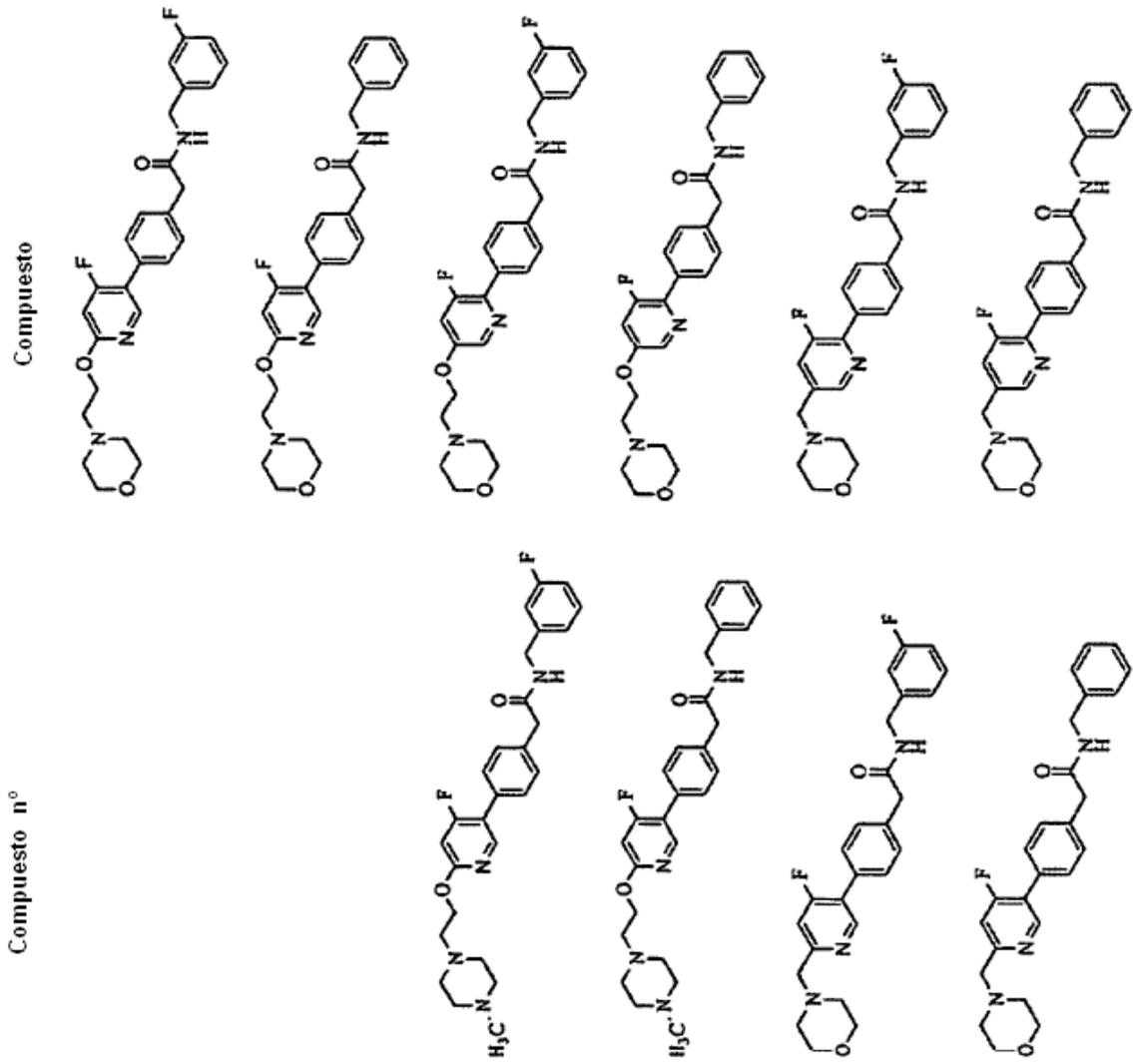
Compuesto n°	Compuesto
123	
124	
125	
126	





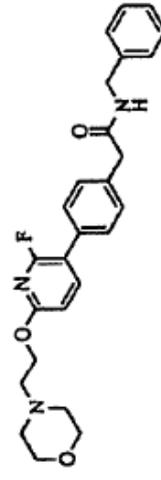
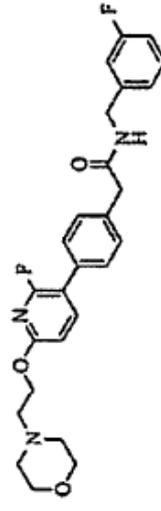
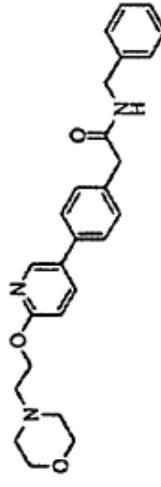
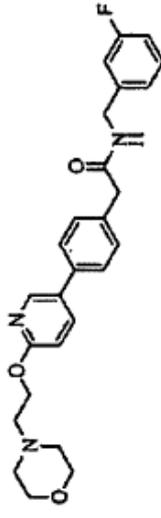
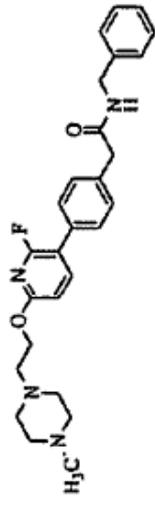
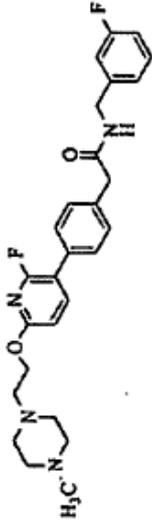


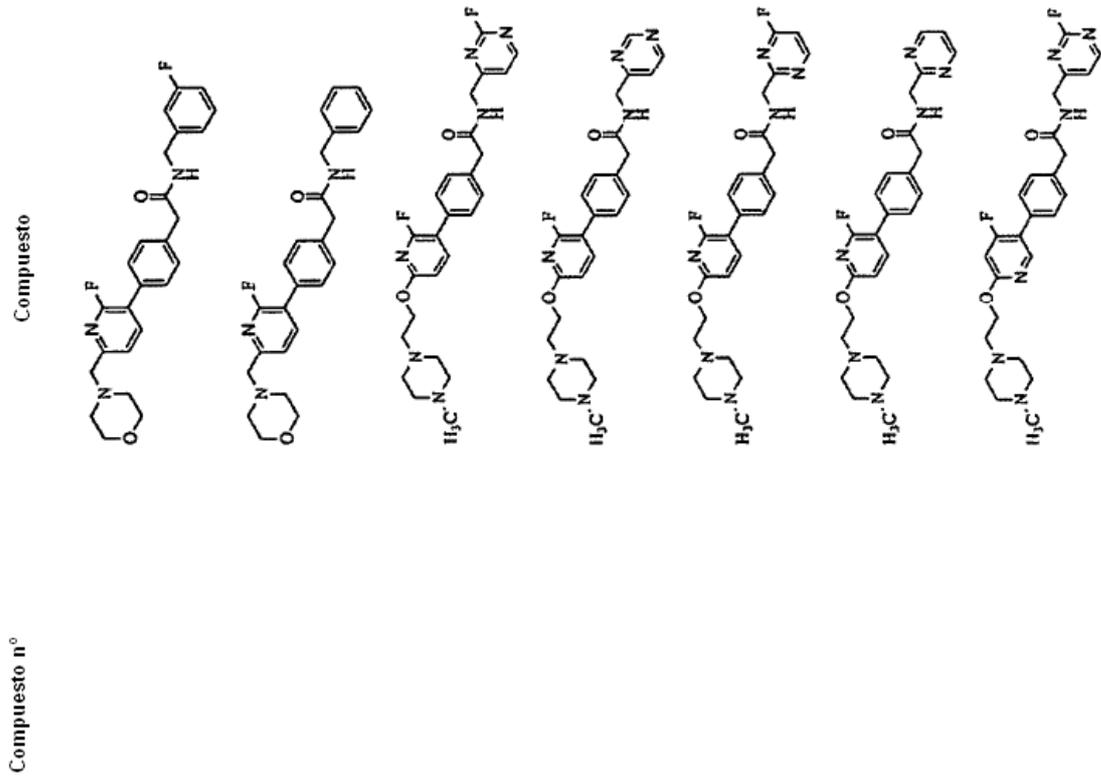


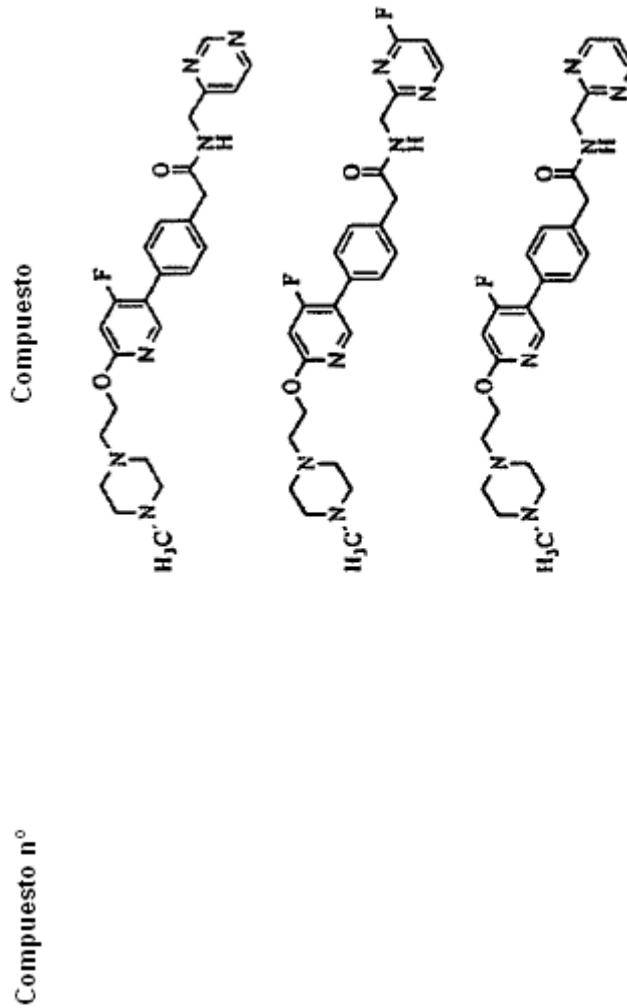


Compuesto n°

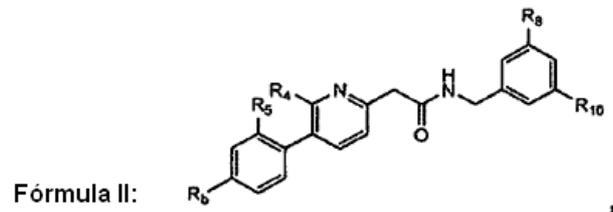
Compuesto







12. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto según la fórmula II:



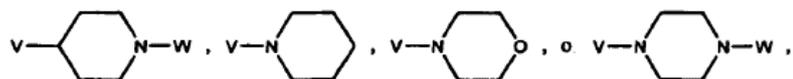
o una sal, solvato o hidrato del mismo, en donde:

5 R_b, R₄, R₅, R₈ y R₁₀ son como se definen en la reivindicación 1.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₈ es hidrógeno, F, Cl, Br o I.

14. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆.

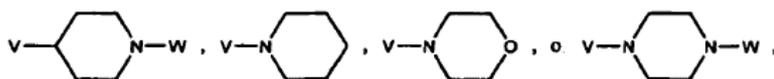
15. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R_b es



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

16. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₄ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I.

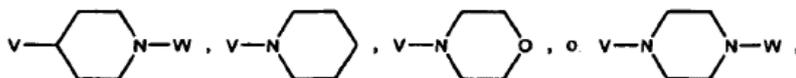
17. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₄ es



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

18. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₅ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I.

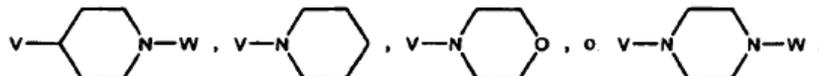
19. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₅ es



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

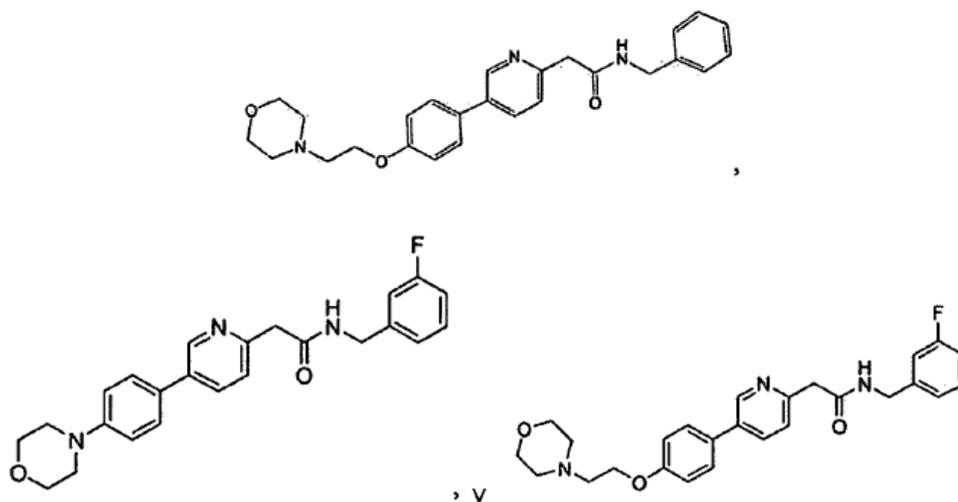
20. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₁₀ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, F, Cl, Br o I.

21. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R₁₀ es

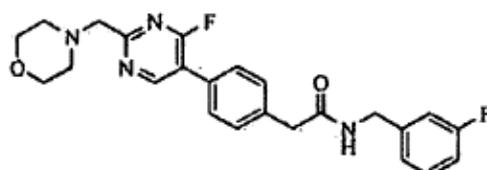
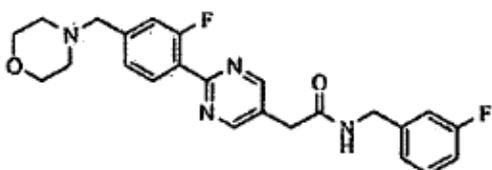
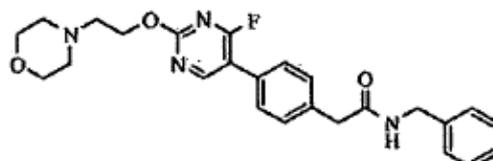
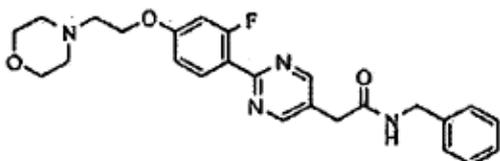
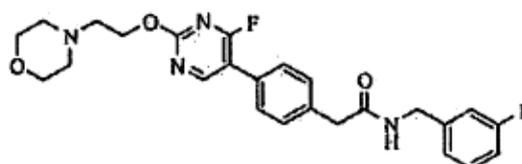
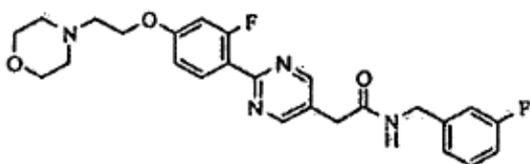
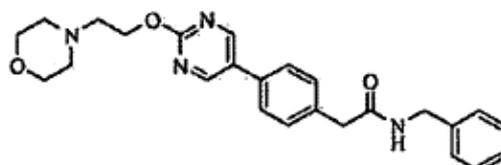
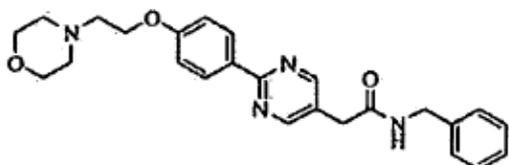
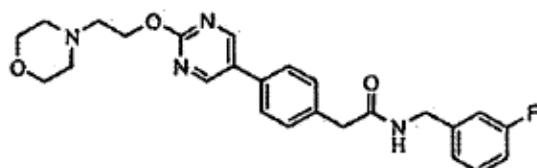
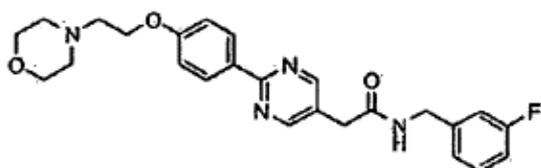
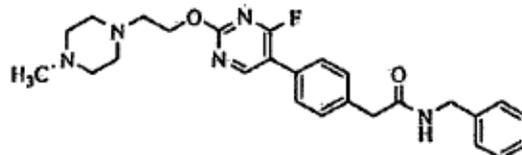
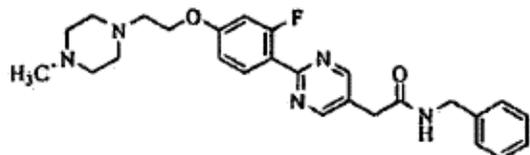
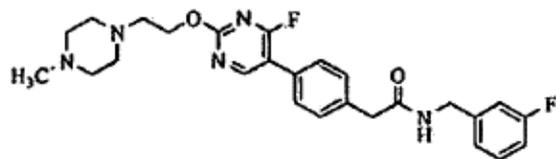
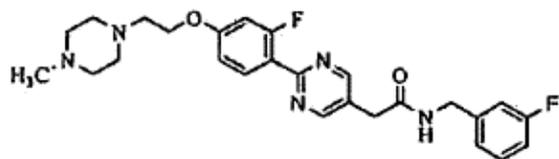


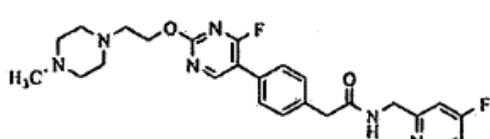
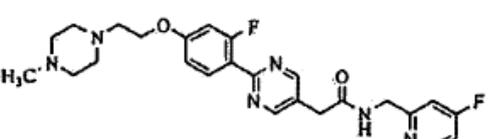
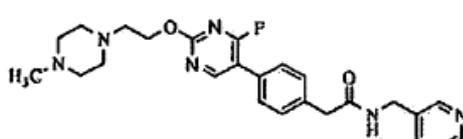
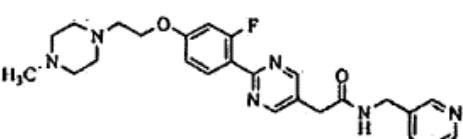
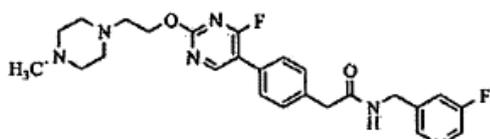
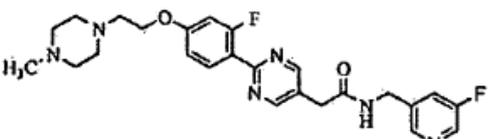
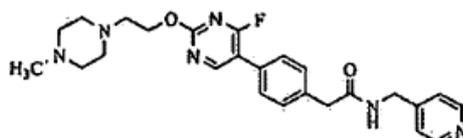
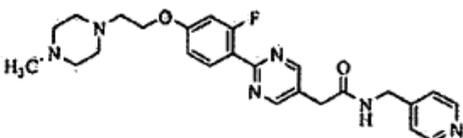
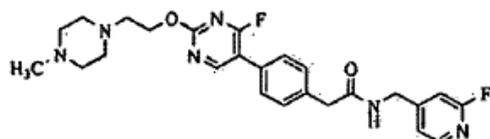
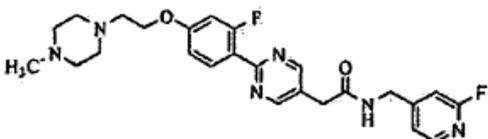
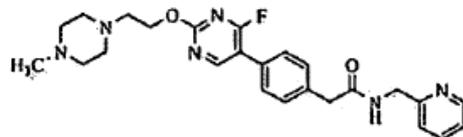
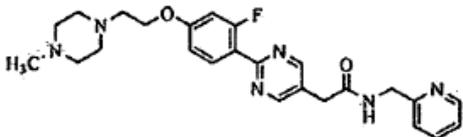
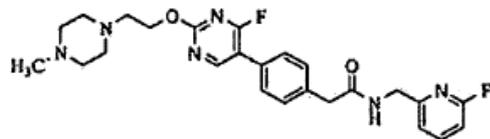
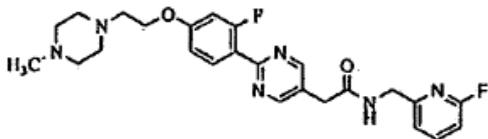
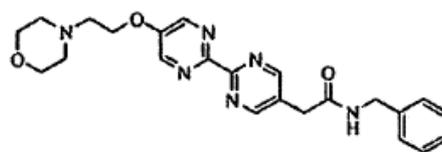
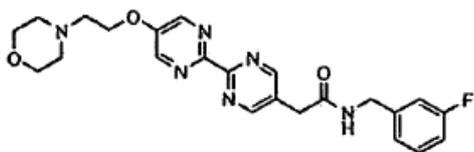
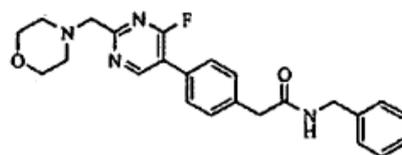
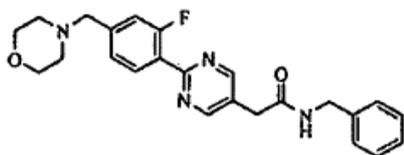
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

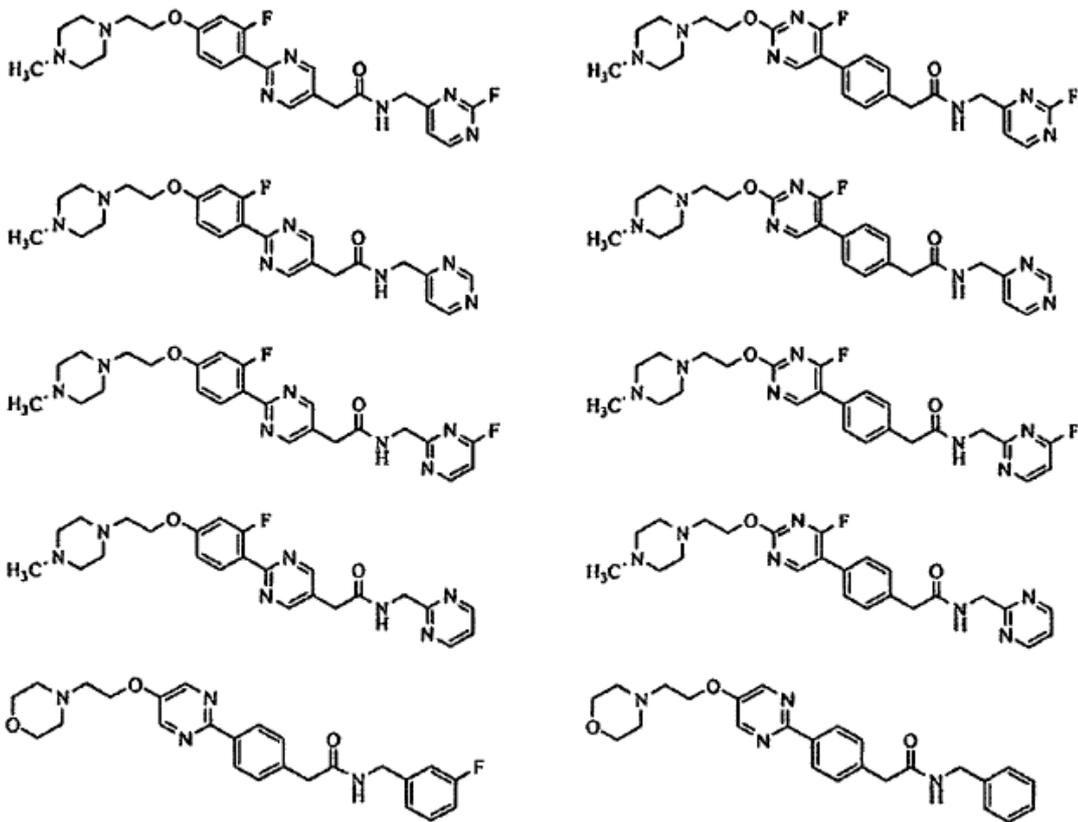
22. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en



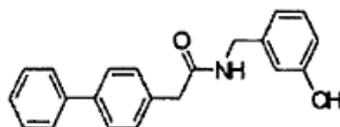
23. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



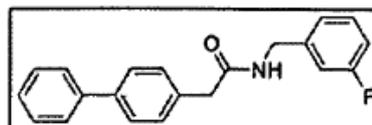




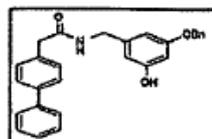
1



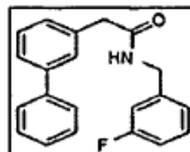
2



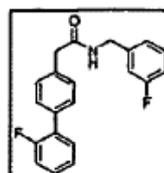
3



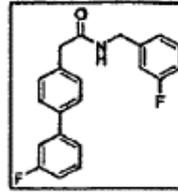
4



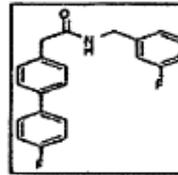
6



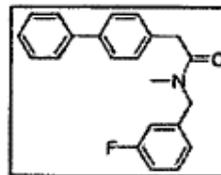
7



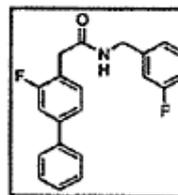
8



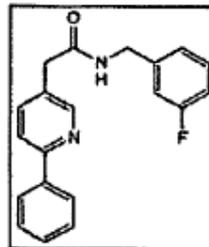
9



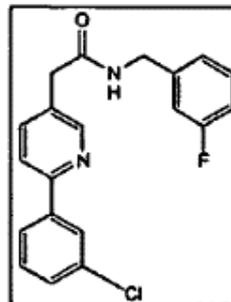
10



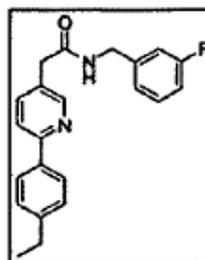
11



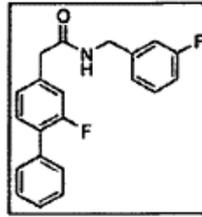
14



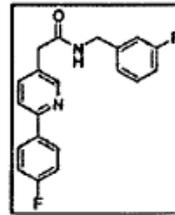
15



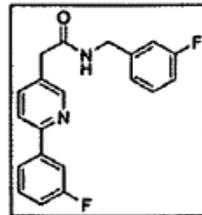
16



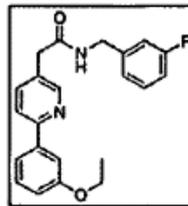
17



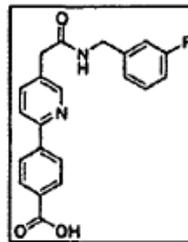
18



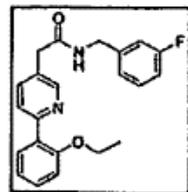
19



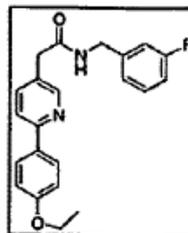
20



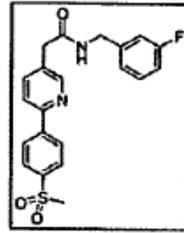
21



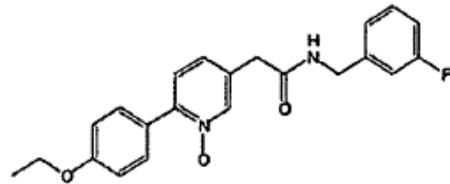
22



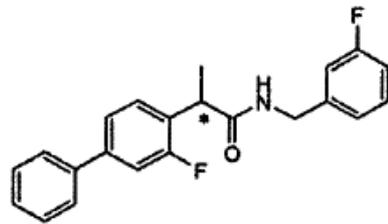
23



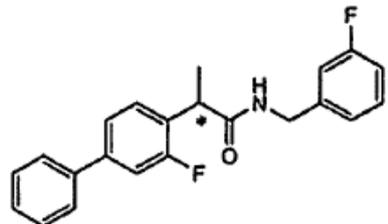
27



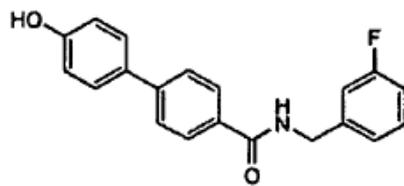
108A



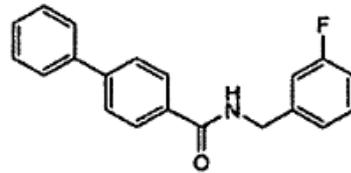
108B



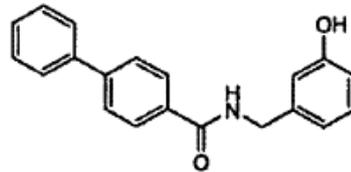
109



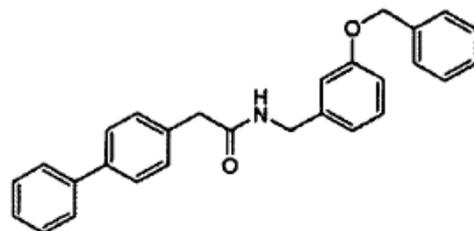
111

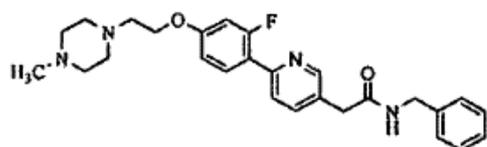
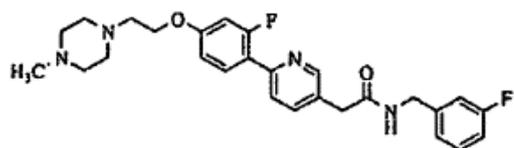
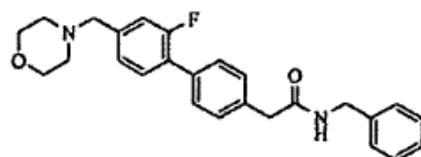
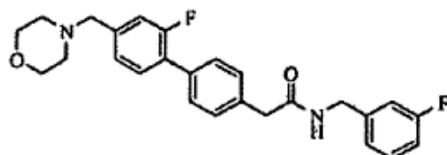
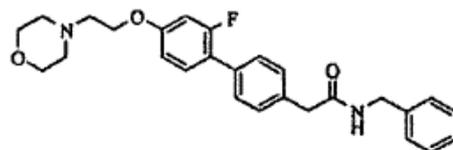
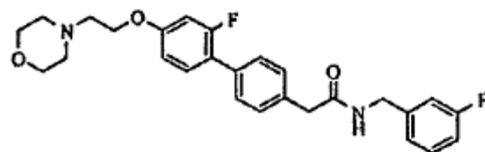
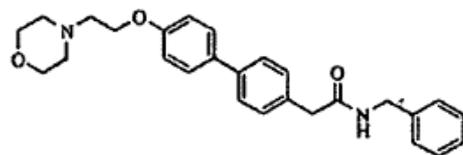
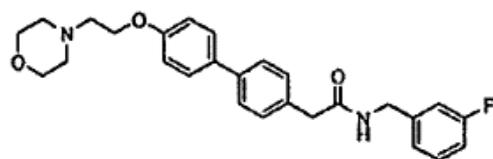
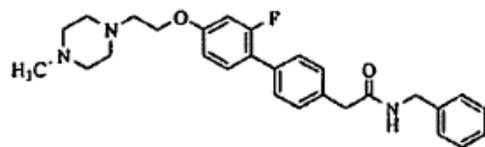
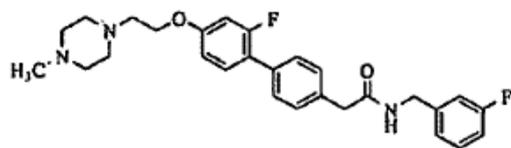


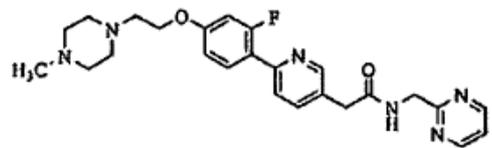
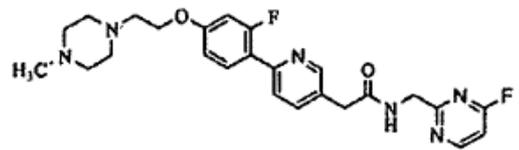
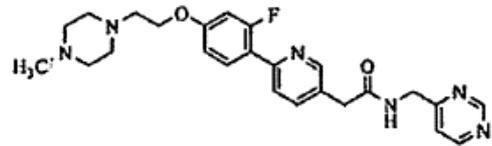
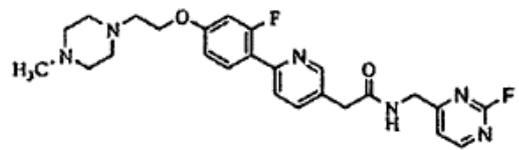
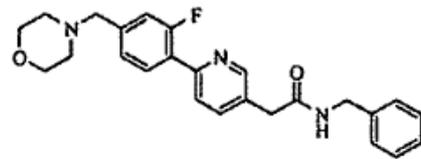
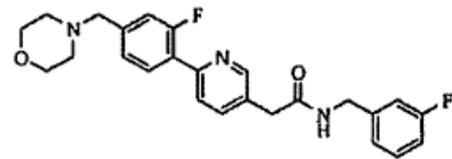
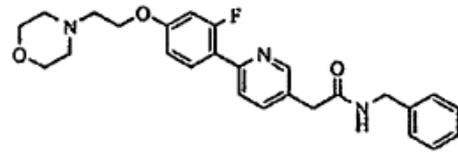
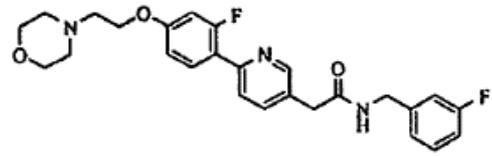
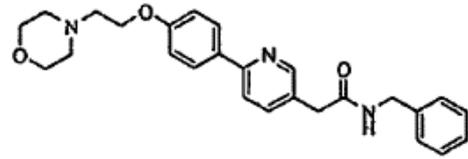
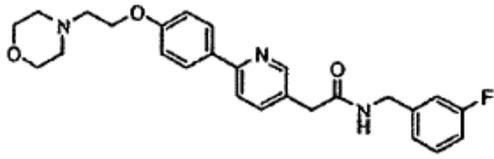
112

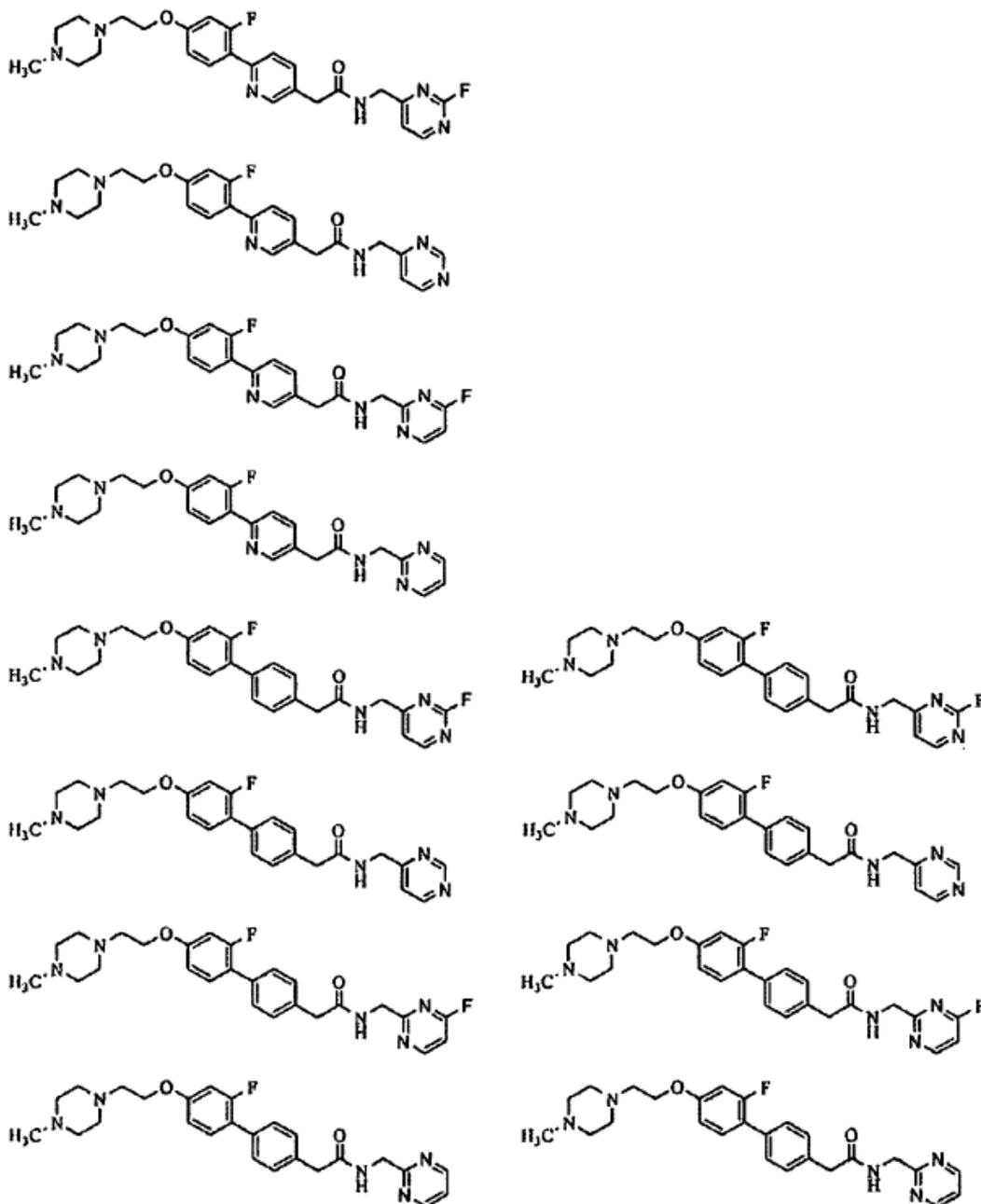


113









24. Un compuesto según la Fórmula I o Fórmula II, reivindicación 22 o 23 o una sal, solvato o hidrato, para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular o infección microbiana.

5 25. Un compuesto para usar según la reivindicación 24, en donde el trastorno proliferativo celular seleccionado de cáncer, pre-cáncer, trastorno hiperproliferativo, soriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, quistes epidérmicos y dermoides, lipoma, adenoma, hemangioma capilar y cutáneo, linfangioma, lesiones nevus, teratoma, nefroma, miofibromatosis, tumores osteoplásicos y displasia.

10 26. Un compuesto para usar según la reivindicación 25, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cerebral, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, melanoma maligno, cáncer de piel distinto de melanoma, leucemia infantil, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda y crónica, neoplasma de células plasmáticas, neoplasma linfoide y cáncer asociado con SIDA.

27. Un compuesto para usar según la reivindicación 24, en donde la infección microbiana se selecciona a partir del grupo que consiste en infección bacteriana, fúngica, parasitaria o vírica.