

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 103**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07732571 .0**
96 Fecha de presentación: **26.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2013207**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos como compuestos terapéuticos contra el cáncer**

30 Prioridad:
26.04.2006 GB 0608268
26.04.2006 US 745633 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2012

73 Titular/es:
Cancer Research Technology Limited
Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB;
The Institute of Cancer Research : The Royal
Cancer Hospital y
Astex Therapeutics Limited

72 Inventor/es:
NICULESCU-DUVAZ, Dan;
SPRINGER, Caroline, Joy;
MARAIS, Richard, Malcolm;
DIJKSTRA, Harmen;
MENARD, Delphine;
NICULESCU-DUVAZ, Ion;
DAVIES, Lawrence y
NOURRY, Arnaud

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

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).

ES 2 385 103 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos como compuestos terapéuticos contra el cáncer.

5

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere generalmente al campo de los compuestos terapéuticos para tratar afecciones proliferativas, cáncer, etc., y más específicamente a ciertos compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos que, entre otros, inhiben la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y describe el uso de tales compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF), para inhibir la actividad de receptores tirosina cinasa (RTK), para inhibir la proliferación celular y en el tratamiento de enfermedades y afecciones que mejoran por la inhibición de RAF, RTK, etc., afecciones proliferativas tales como cáncer (por ejemplo, cáncer colorrectal, melanoma), etc.

10

15

ANTECEDENTES

[0002] Varias patentes y publicaciones se mencionan en este documento con el fin de describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la materia al que se refiere la invención.

20

[0003] En toda esta memoria descriptiva, que incluye las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera de otro modo, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

25

[0004] Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

30

[0005] Los intervalos se expresan frecuentemente en este documento como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo tal, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Similarmente, si se expresan valores como aproximaciones, por el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

35

RAF, afecciones proliferativas y cáncer

[0006] Mutaciones en genes que controlan directamente o indirectamente el crecimiento y la diferenciación celular se consideran generalmente que son la causa principal del cáncer. Los tumores malignos se desarrollan mediante una serie de cambios progresivos escalonados que conducen a la pérdida de la característica de control del crecimiento de células cancerosas, es decir, proliferación no regulada continua, la capacidad para invadir tejidos de alrededor y la capacidad para metastatizar a diferentes sitios del órgano. Estudios cuidadosamente controlados *in vitro* han ayudado a definir los factores que caracterizan el crecimiento de células normales y neoplásicas y han conducido a la identificación de proteínas específicas que controlan el crecimiento y la diferenciación celular.

45

[0007] RAF es una diana clave en la dirección 3' para la ras GTPasa y media en la activación de la cascada de la cinasa MAP que consiste en raf-MEK-ERK. La ERK activada es una cinasa que posteriormente elige como diana varias proteínas responsables de mediar en, entre otras cosas, el crecimiento, la supervivencia y las funciones de transcripción de la ruta. Éstos incluyen los factores de transcripción ELK1, C-JUN, la familia Ets (incluyendo Ets 1, 2 y 7) y la familia FOS. La ruta de transducción de señales de ras-raf-MEK-ERK se activa en respuesta a muchos estímulos de células que incluyen factores de crecimiento tales como EGF, PDGF, KGF etc. Debido a que la ruta es una diana importante para la acción de factores de crecimiento, se ha encontrado que la actividad de raf-MEK-ERK se regula por incremento en muchos tumores dependientes de factor. La observación de que aproximadamente el 20 % de todos los tumores ha experimentado una mutación activante en una de las proteínas ras indica que la ruta es más ampliamente importante en tumorigénesis. Hay cada vez más pruebas de que las mutaciones activantes en otros componentes de la ruta también se producen en tumores humanos. Esto es cierto para RAF.

50

55

[0008] La familia de oncogenes de RAF incluye tres genes altamente conservados llamados A-RAF, B-RAF y C-RAF (también llamado *Raf-1*). Los genes de RAF codifican proteínas cinasas que se cree que desempeñan importantes funciones reguladoras en los procedimientos de transducción de señales que regulan la proliferación celular. Los genes de RAF codifican proteínas cinasas específicas para serina-treonina altamente conservadas, que son reclutadas a la membrana plasmática tras la unión directa a las proteínas de unión a nucleótidos de guanina pequeños de Ras y éste es el evento de iniciación en la activación de RAF. Las proteínas RAF son parte de una ruta

65

de transducción de señales que se cree que consiste en receptores tirosina cinasas, p21 Ras, proteínas cinasas RAF, cinasas Mek1 (activador de ERK o MAPKK) y cinasas ERK (MAPK), que por último lugar fosforilan varios sustratos celulares, que incluyen factores de transcripción. La señalización por esta ruta puede mediar en la diferenciación, proliferación o transformación oncogénica en diferentes contextos celulares. Por tanto, se cree que las cinasas RAF desempeñan una función fundamental en la ruta de transducción de señales celulares normales, acoplado una multitud de factores de crecimiento a su efecto neto, la proliferación celular. Debido a que las proteínas RAF son efectores directos en la dirección 3' de la función de proteínas ras, se cree que las terapias dirigidas contra cinasas RAF son útiles en el tratamiento de tumores dependientes de ras.

[0009] Las cinasas RAF están diferencialmente reguladas y expresadas; C-RAF es la más minuciosamente caracterizada y se expresa en todos los órganos y en todas las líneas celulares que se han examinado. También parece que A-RAF y B-RAF son ubicuas, pero se expresan más altamente en tejidos urogenitales y de cerebro, respectivamente. Debido a que B-RAF se expresa altamente en tejidos neurales, una vez se creyó que estaba limitada a estos tejidos, pero desde entonces se ha encontrado que se expresa más ampliamente. Aunque todas las proteínas RAF pueden unirse a Ras activa, B-raf es la más fuertemente activada por Ras oncogénica, y puede ser la diana primaria de Ras oncogénica en células transformadas.

[0010] Pruebas recientes indican que la activación mutacional de B-RAF se encuentra en varios tumores diferentes que incluyen más del 65 % de melanomas malignos, más de un 10 % de cánceres colorrectales (Davies, H. y col., 2002, *Nature*, vol. 417, pág. 949 – 954; Rajagopalan, H. y col., 2002, *Nature*, vol. 418, pág. 934), cánceres de ovario (Singer, G. y col., 2003, *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 95, pág. 484 – 486) y cánceres papilares tiroideos (Brose, M. y col., 2002, *Cancer Res.*, vol. 62, pág. 6997 – 7000; Cohen, Y. y col., 2003, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, pág. 2876 – 2878). Se ha identificado una gama de diferentes mutaciones de B-RAF en diferentes tumores, siendo la más común una mutación V600E en el llamado bucle de activación del dominio cinasa (Davies, H. y col., 2002, *Nature*, vol. 417, pág. 949 – 954).

[0011] Otras mutaciones de B-RAF encontradas asociadas a cánceres humanos pueden no necesariamente activar B-RAF directamente, pero regulan por incremento la actividad de la ruta de ras-raf-MEK-ERK por mecanismos que no son completamente entendidos, pero que pueden implicar interferencia con otras isoformas de RAF, tales como A-RAF (Wan, P. y col., 2004, *Cell*, vol. 116, pág. 855 – 867). En tales casos, la inhibición de la actividad de RAF seguiría siendo un objetivo beneficioso en el tratamiento contra el cáncer.

[0012] Además del enlace entre B-RAF y ciertos cánceres, hay una cantidad significativa de pruebas para indicar que una inhibición más amplia de la actividad de RAF podría ser beneficiosa como terapia antitumoral. El bloqueo de la ruta al nivel de B-RAF sería eficaz en contrarrestar la regulación por incremento de esta ruta producida por mutaciones de ras tumorigénicas y también en tumores que responden a la acción del factor de crecimiento por esta ruta. Pruebas genéticas en *Drosophila* y *C. elegans* indican que los homólogos de RAF son esenciales para acciones dependientes de ras en la diferenciación (Dickson, B. y col., 1993, *Nature*, vol. 360, pág. 600 – 603). La introducción de MEK constitutivamente activa en células NIH3T3 puede tener una acción transformante, mientras que la expresión de proteínas MEK negativas dominantes puede suprimir la tumorigenicidad de líneas celulares transformadas por ras (Mansour, S.J. y col., 1994, *Science*, vol. 265, pág. 966 – 970; Cowley, S. y col., 1994, *Cell*, vol. 77, pág. 841 – 852). También se ha encontrado que la expresión de una proteína raf negativa dominante inhibe la señalización dependiente de ras, ya que tiene supresión de la expresión de raf usando una construcción de oligonucleótido antisentido (Koch, W. y col., 1991, *Nature*, vol. 349, pág. 426 – 428; Bruder, T.T. y col., 1992, *Genes and Development*, vol. 6, pág. 545 – 556).

[0013] Estas y otras pruebas sugieren que la inhibición de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) sería beneficiosa en el tratamiento del cáncer, y que la inhibición de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) podría ser particularmente beneficiosa en aquellos cánceres que contienen una mutación de B-raf constitutivamente activada.

[0014] La ruta de raf-MEK-ERK funciona en la dirección 3' de muchos receptores y estímulos que indican una amplia función en la regulación de la función celular. Por este motivo, los inhibidores de RAF pueden encontrar utilidad en otras afecciones de enfermedad que están asociadas a la regulación por incremento de la señalización por esta ruta. La ruta de raf-MEK-ERK también es un componente importante de la respuesta normal de células no transformadas a la acción del factor de crecimiento. Por tanto, los inhibidores de RAF puede ser de uso en enfermedades en las que hay una proliferación inapropiada o excesiva de tejidos normales. Éstas incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis y psoriasis. La ruta de señalización celular de la que la RAF es una parte también participa en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de linfocitos T (activación y crecimiento de linfocitos T), tal como rechazo de injerto de tejido, choque por endotoxinas y nefritis glomerular.

[0015] Se ha mostrado que RAF (por ejemplo, B-RAF) es una diana terapéutica válida en trastornos hiperproliferativos tales como cáncer. Las versiones activadas de RAF (por ejemplo, B-RAF) pueden transformar células de mamífero, permitiéndolas que asuman las características de células cancerosas y el crecimiento de estas células se vuelve dependiente de la proteína RAF mutante (por ejemplo, B-RAF). La inhibición de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) en líneas de células cancerosas humanas que expresan las formas mutantes de RAF (por

ejemplo, B-RAF) bloquea su crecimiento y por último lugar induce su muerte.

Angiogénesis

5 **[0016]** Las enfermedades proliferativas crónicas van frecuentemente acompañadas de angiogénesis profunda, que puede contribuir a o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de tejido mediante la proliferación invasiva de vasos sanguíneos (Folkman, 1997, EXS, vol. 79, pág. 1 – 81; Folkman, 1995, Nature Medicine, vol. 1, pág. 27 – 31; Folkman y Shing, 1992, J. Biol. Chem., vol. 267, pág. 10931).

10 **[0017]** La angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos o la sustitución de vasos sanguíneos, o neovascularización. Es un proceso normal necesario y fisiológico normal por el cual la vasculatura se establece en el embrión. En general, la angiogénesis no se produce en la mayoría de los tejidos adultos normales, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruación y cicatrización. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en artritis, vasos sanguíneos capilares nuevos invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash y Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., vol. 51, pág. 919). En diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), vasos nuevos invaden la mácula o retina u otras estructuras oculares relacionadas y pueden producir ceguera (Brooks y col., 1994, Cell, vol. 79, pág. 1157). El proceso de aterosclerosis se ha ligado a angiogénesis (Kahlon y col., 1992, Can. J. Cardiol., vol. 8, pág. 60). Se ha encontrado que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de angiogénesis (Folkman, 1992, Cancer Biol., vol. 3, pág. 65; Denekamp, 1993, Br. J. Rad., vol. 66, pág. 181; Fidler y Ellis, 1994, Cell, vol. 79, pág. 185).

25 **[0018]** El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en enfermedades importantes ha ido acompañado de investigación para identificar y desarrollar inhibidores de angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a dianas discretas en la cascada de angiogénesis, tal como activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por tanto, la angiogénesis se produce en muchos estadios y están en curso intentos para descubrir y desarrollar compuestos que funcionen para bloquear la angiogénesis en estos diversos estadios.

30 **[0019]** Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de angiogénesis, que trabajan por diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis (O'Reilly y col., 1994, Cell, vol. 79, pág. 315; Ingber y col., 1990, Nature, vol. 348, pág. 555), enfermedades oculares (Friedlander y col., 1995, Science, vol. 270, pág. 1500), artritis (Peacock y col., 1992, J. Exp. Med., vol. 175, pág. 1135; Peacock y col., 1995, Cell. Immun., vol. 160, pág. 178) y hemangioma (Taraboletti y col., 1995, J. Natl. Cancer Inst., vol. 87, pág. 293).

RTK

40 **[0020]** Los receptores tirosina cinasas (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de células. Estas moléculas transmembrana consisten característicamente en un dominio de unión a ligando extracelular conectado por un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina cinasa intracelular. La unión del ligando al receptor produce la estimulación de la actividad de tirosina cinasa asociada al receptor que conduce a la fosforilación de residuos de tirosina en tanto el receptor como en otras proteínas intracelulares, conduciendo a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha se han identificado al menos diecinueve subfamilias de RTK distintas, definidas por homología de secuencias de aminoácidos.

FGFR

50 **[0021]** La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de polipéptidos de señalización regula una variada matriz de funciones fisiológicas que incluyen mitogénesis, cicatrización, diferenciación y angiogénesis celular, y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como maligno, además de la proliferación, están afectados por cambios en la concentración local de estas moléculas de señalización extracelular, que actúan de factores autocrinos, además de paracrinos. La señalización de FGF autocrina puede ser particularmente importante en la progresión de cánceres dependientes de hormonas esteroideas y para un estado independiente de hormona (Powers y col., 2000, Endocr. Relat. Cancer, vol. 7, pág. 165 – 197).

60 **[0022]** FGF y sus receptores se expresan a niveles elevados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la expresión en exceso contribuye al fenotipo maligno. Además, varios oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores del factor de crecimiento, y hay una posibilidad de activación anómala de la señalización dependiente de FGF en cáncer pancreático humano (Ozawa y col., 2001, Teratog. Carcinog. Mutagen., vol. 21, pág. 27 – 44).

65 **[0023]** Los dos miembros prototípicos son factor de crecimiento de fibroblastos ácidos (aFGF o FGF1) y de fibroblastos básicos (bFGF o FGF2), y hasta la fecha se han identificado al menos veinte miembros distintos de la familia de FGF. La respuesta celular a FGF se transmite por cuatro tipos de receptores de factores de crecimiento de

fibroblastos de tirosina-cinasa transmembrana de alta afinidad numerados 1 a 4 (FGFR-1 a FGFR-4). Tras la unión a ligando, los receptores dimerizan y auto- o trans-fosforilan residuos de tirosina citoplásmicos específicos para transmitir una señal intracelular que por último lugar llega a los efectores de factores de transcripción nucleares.

5 **[0024]** La alteración de la ruta de FGFR-1 debería afectar la proliferación de células tumorales, ya que esta cinasa se activa en muchos tipos de tumores, además de células endoteliales proliferantes. La expresión en exceso y la activación de FGFR-1 en vasculatura asociada a tumor ha sugerido una función para estas moléculas en la angiogénesis de tumores.

10 **[0025]** FGFR-2 tiene alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, además de los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. FGFR-2 también propaga los potentes efectos osteogénicos de FGF durante el crecimiento y la diferenciación de osteoblastos. Se mostró que las mutaciones en FGFR-2, que conducen a complejas alteraciones funcionales, inducían osificación anormal de suturas craneales (craneosinostosis), implicando una función importante de la señalización de FGFR en la formación de hueso intramembranoso. Por ejemplo, en síndrome de Apert (AP), caracterizado por osificación por sutura craneal prematura, la mayoría de los casos están asociados a mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR-2 (Lemonnier y col., 2001, J. Bone Miner. Res., vol. 16, pág. 832 – 845).

20 **[0026]** Varias anomalías graves en el desarrollo esquelético humano, que incluyen síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata y de Pfeiffer están asociados a la aparición de mutaciones en FGFR-2. La mayoría de los casos de síndrome (SP), si no todos, también son producidos por la mutación de novo del gen de FGFR-2 (Meyers y col., 1996, Am. J. Hum. Genet., vol. 58, pág. 491 – 498; Plomp y col., 1998, Am. J. Med. Genet., vol. 75, 245 – 251), y se mostró recientemente que las mutaciones en FGFR-2 rompen una de las reglas principales que gobiernan la especificidad de ligandos. Concretamente, dos formas de corte y empalme mutadas del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b han adquirido la capacidad de unirse a y activarse por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligandos conduce a señalización anómala y sugiere que los fenotipos graves de estos síndromes de enfermedad resultan de activación dependiente de ligando ectópico de FGFR-2 (Yu y col., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 97, pág. 14536 – 14541).

30 **[0027]** Las mutaciones activantes del receptor tirosina cinasa FGFR-3 tales como translocalizaciones cromosómicas o mutaciones puntuales producen receptores FGFR-3 desregulados constitutivamente activos que participan en mieloma múltiple y en carcinomas de vejiga y del cuello uterino (Powers, C.J. y col., 2000, Endocr. Rel. Cancer, vol. 7, pág. 165). Por consiguiente, la inhibición de FGFR-3 sería útil en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de vejiga y de cuello uterino.

35 VEGFR

40 **[0028]** El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. VEGF también se ha ligado a angiogénesis inapropiada (Pinedo, H.M. y col., 2000, The Oncologist, vol. 5 (90001), pág. 1 – 2). El (Los) VEGFR son proteínas tirosina cinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en proteínas que participan en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. (Vilks, A.F., 1990, Progress in Growth Factor Research, vol. 2, pág. 97 – 111; Courtneidge, S.A., 1993, Dev. Supp.I, pág. 57 – 64; Cooper, J.A., 1994, Semin. Cell Biol., vol. 5(6), pág. 377 – 387; Paulson, R.F., 1995, Semin. Immunol., vol. 7(4), pág. 267 – 277; Chan, A.C., 1996, Curr. Opin. Immunol., vol. 8(3), pág. 394 – 401).

50 **[0029]** Se han identificado tres receptores de PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores participan en la angiogénesis y participan en la transducción de señales (Mustonen, T. y col., 1995, J. Cell Biol., vol. 129, pág. 895 – 898).

55 **[0030]** De particular interés es VEGFR-2, que es una PTK de receptor transmembrana expresada principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es una etapa crítica en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para células tumorales y también puede regularse por incremento en respuesta a ciertos estímulos. Uno de tales estímulos es hipoxia, en la que la expresión de VEGF está regulada por incremento en tanto tumor como tejidos huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 por unión con su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización de receptores de VEGFR y a la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio cinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio cinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para señalar proteínas en la dirección 3' de VEGFR-2 que conducen por último lugar a la iniciación de angiogénesis (McMahon, G., 2000, The Oncologist, vol. 5(90001), pág. 3 – 10).

60 **[0031]** La inhibición en el sitio de unión a dominio cinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y serviría para alterar la iniciación de angiogénesis.

TIE

[0032] La angiopoyetina 1 (Ang1), un ligando para el receptor tirosina cinasa TIE-2 específico para endotelio es un factor angiogénico novedoso (Davis y col., 1996, Cell, vol. 87, pág. 1161 – 1169; Partanen y col., 1992, Mol. Cell Biol., vol. 12, pág. 1698 – 1707; patentes de EE.UU. nº 5.521.073; 5.879.672; 5.877.020; y 6.030.831). El acrónimo TIE representa “tirosina cinasa que contiene dominios de homología de Ig y EGF”. TIE se usa para identificar una clase de receptores tirosina cinasas que son exclusivamente expresados en células endoteliales vasculares y células hemopoyéticas tempranas. Normalmente, los receptores cinasas TIE se caracterizan por la presencia de un dominio similar a EGF y un dominio similar a inmunoglobulina (IG) que consiste en unidades de plegamiento extracelulares, estabilizadas por enlaces disulfuro entre cadenas (Partanen y col., 1999, Curr. Topics Microbiol. Immunol., vol. 237, pág. 159 – 172). A diferencia de VEGF, que funciona durante los estadios tempranos del desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 funcionan en los estadios posteriores del desarrollo vascular, es decir, durante la remodelación vascular (remodelación se refiere a la formación de una luz vascular) y maduración (Yancopoulos y col., 1998, Cell, vol. 93, pág. 661 – 664; Peters, K. G., 1998, Circ. Res., vol. 83(3), pág. 342 – 343; Suri y col., 1996, Cell, vol. 87, pág. 1171 – 1180).

[0033] Por consiguiente, cabría esperar que la inhibición de TIE-2 sirviera para alterar la remodelación y la maduración de la nueva vasculatura iniciada por angiogénesis, alterando así el proceso angiogénico.

Eph

[0034] La subfamilia de receptores tirosina cinasas (RTK) más grande, la familia Eph, y sus ligandos (efrinas), desempeñan funciones importantes en los procesos vasculares fisiológicos y patológicos. Tanto los Eph (receptores) como las efrinas (ligandos) se dividen en dos grupos, las subfamilias A y B (Eph Nomenclature Committee, 1997). La unión de ligandos de efrina a receptores de Eph depende de interacciones célula-célula. Se ha mostrado recientemente que las interacciones de efrinas y Eph funcionan por señalización bidireccional. Las efrinas que se unen a receptores de Eph inician la fosforilación en residuos de tirosina específicos en el dominio citoplásmico de los receptores de Eph. En respuesta a la unión a receptores de Eph, el ligando de efrina también experimenta fosforilación de tirosina, la llamada señalización 'inversa' (Holland, S.J. y col., 1996, Nature, vol. 383, pág. 722 – 725; Bruckner y col., 1997, Science, vol. 275, pág. 1640 – 1643).

[0035] Los RTK de Eph y sus ligandos de efrina desempeñan funciones importantes en el desarrollo vascular embrionario. La alteración de receptores y ligandos de Eph específicos (incluyendo efrina-B2) conduce a la remodelación, organización y germinación defectuosa de vasos produciendo muerte embrionaria (Wang, H.U. y col., 1998, Cell, vol. 93, pág. 741 – 753; Adams, R.H. y col., 1999, Genes Dev, vol. 13, pág. 295 – 306; Gate y Yancopoulos, 1999, Genes Dev, vol. 13, pág. 1055-1066; Helbling, P.M. y col., 2000, Development, vol. 127, pág. 269-278). La expresión coordinada del sistema de Eph/efrina determina el fenotipo de estructuras vasculares embrionarias: efrina-B2 está presente en células endoteliales arteriales (CE), mientras que EphB4 está presente en CE venosas (Gale y Yancopoulos, 1999, Genes Dev, vol. 13, pág. 1055 – 1066; Shin, D. y col., 2001, Dev Biol, vol. 230, pág. 139 – 150). Recientemente, Ephs y efrinas específicas participan en el crecimiento y la angiogénesis de tumores.

[0036] Se ha encontrado que las Ephs y efrinas se expresan en exceso en muchos tumores humanos. En particular, la función de EphB2 se ha identificado en carcinoma de pulmón de células pequeñas (Tang, X.X. y col., 1999, Clin Cancer Res, vol. 5, pág. 455 – 460), neuroblastomas humanos (Tang, X.X. y col., 1999, Clin Cancer Res, vol. 5, pág. 1491 – 1496) y cánceres colorrectales (Liu, W. y col., 2004, Brit. J. Canc., vol. 90, pág. 1620 – 1626), y se ha encontrado que mayores niveles de expresión de Ephs y efrinas, que incluyen EphB2, establecen una correlación entre tumores más agresivos y metastásicos (Nakamoto, M. y Bergemann, A.D., 2002, Microsc. Res Tech, vol. 59, pág. 58 – 67).

[0037] Por consiguiente, cabría esperar que la inhibición de EphB2 sirviera para alterar la angiogénesis, y en particular en ciertos tumores en los que se produce la expresión en exceso.

[0038] Los inventores han descubierto compuestos que, por ejemplo, inhiben la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) y/o son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, afecciones proliferativas, cáncer, etc.

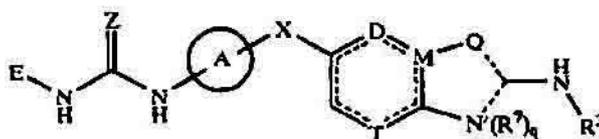
[0039] Hay una necesidad reconocida de más tratamientos y mejores para afecciones proliferativas (por ejemplo, cáncer) que ofrezcan, por ejemplo, uno o más de los siguientes beneficios:

- (a) actividad mejorada;
- (b) eficacia mejorada;
- (c) especificidad mejorada;
- (d) toxicidad reducida (por ejemplo, citotoxicidad);
- (e) complementen la actividad de otros tratamientos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos);
- (f) intensidad reducida de efectos secundarios no deseados;

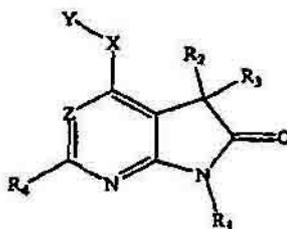
- (g) menores efectos secundarios no deseados;
- (h) procedimientos de administración más simples (por ejemplo, vía, momento adecuado, cumplimiento);
- (i) reducción en las cantidades de dosificación requeridas;
- (j) reducción en la frecuencia de administración requerida;
- (k) aumento de la facilidad de síntesis, purificación, manipulación, almacenamiento, etc.;
- (l) coste reducido de la síntesis, purificación, manipulación, almacenamiento, etc.

[0040] Por tanto, un objetivo de la presente invención es la provisión de compuestos activos que ofrezcan uno o más de los beneficios anteriores.

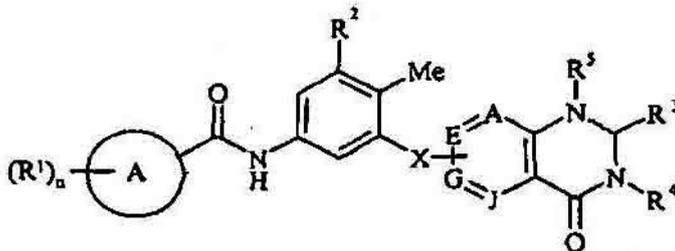
[0041] El documento US 2004/0082583 A1 describe compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente actúan de inhibidores de TIE-2 y/o VEGFR2, y que supuestamente son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer. Si los grupos D, T, M, Q, p y q son como se explican en párrafos y en su interior, los compuestos son compuestos de 1H-imidazo[4,5-b]piridina o compuestos de 3H-imidazo[4,5-b]piridina sustituidos.



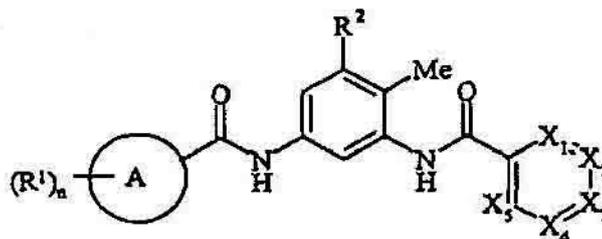
[0042] El documento WO 01/46196 A1 describe compuestos de la siguiente fórmula (en la que Z puede ser N o CR₆) que supuestamente actúan de inhibidores de proteínas cinasas, y que supuestamente son útiles en el tratamiento del cáncer. Si el grupo Z es CR₆, los compuestos son compuestos de 1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona sustituidos.



[0043] El documento WO 2006/024834 A1 describe compuestos de la siguiente fórmula (en la que uno de A, E, G y J es C al que está unido X, y los otros tres son independientemente CR₁₆ o N), que supuestamente actúan de inhibidores de B-Raf, y que supuestamente son útiles en el tratamiento del cáncer. Si el grupo A es N, y los grupos E, G y J son C, los compuestos son compuestos de 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona sustituidos. Si el grupo J es N, y los grupos A, E y G son C, los compuestos son compuestos de 2,3-dihidro-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona sustituidos.



[0044] El documento WO 2006/03378 A1 describe compuestos de la siguiente fórmula, que supuestamente actúan de inhibidores de B-Raf, y que supuestamente son útiles en el tratamiento del cáncer.



[0045] Thornber, 1979, Chem. Soc. Rev., vol. 8, nº 4, pág. 563 – 580, es una publicación de bibliografía referente al “isosterismo y modificación molecular en el diseño de fármacos”.

[0046] El documento WO 2006/043090 A1 (publicado el 27 de abril de 2006) describe compuestos “para” de la siguiente fórmula. Más específicamente, en la presente solicitud, la orientación alrededor del anillo que enlaza -L- y -Q- es “meta”, mientras que en el documento WO 2006/043090 A1 la orientación es “para”. Debido a las definiciones de -L-A y -R^{P5} en la presente solicitud, y las definiciones de -L-A y -R^{P3} en el documento WO 2006/043090 A1, no hay solapamiento entre las dos clases de compuestos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0047] Un aspecto de la invención se refiere a compuestos activos, específicamente a ciertos compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos, como se describe en este documento.

[0048] Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto activo como se describe en este documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0049] En este documento también se describe un procedimiento para inhibir actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, como se describe en este documento.

[0050] En este documento también se describe un procedimiento para inhibir la actividad de receptores tirosina cinasas (RTK) tales como actividad de FGFR, Tie, VEGFR y/o Eph, por ejemplo, actividad de FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 y/o EphB2, en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, como se describe en este documento.

[0051] En este documento también se describe un procedimiento de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de apoptosis, o una combinación de uno o más estos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células (o la célula) con una cantidad eficaz de un compuesto activo, como se describe en este documento.

[0052] En este documento también se describe un procedimiento para el tratamiento que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, como se describe en este documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

[0053] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto activo como se describe en este documento para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

[0054] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto activo, como se describe en este documento, en la preparación de un medicamento para su uso en tratamiento.

[0055] En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección (por ejemplo, cáncer) que se caracteriza por la regulación por incremento y/o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF) y/o mejora por la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF).

[0056] En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección (por ejemplo, cáncer) que se caracteriza por la regulación por incremento y/o activación de un receptor tirosina cinasa (RTK) y/o mejora por la inhibición de un receptor tirosina cinasa (RTK). Ejemplos de RTK incluyen FGFR, Tie, VEGFR y/o Eph, por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 y/o EphB2.

[0057] En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que se caracteriza por angiogénesis inapropiada, excesiva y/o no deseable.

[0058] En una realización, el tratamiento es tratamiento de una afección proliferativa, por ejemplo, cáncer.

[0059] En este documento también se describe un kit que comprende (a) un compuesto activo, como se describe en este documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto activo.

[0060] En este documento también se describen compuestos *obtenibles* mediante un procedimiento de síntesis como se describe en este documento, o un procedimiento que comprende un procedimiento de síntesis como se describe en este documento.

[0061] En este documento también se describen compuestos *obtenidos* mediante un procedimiento de síntesis como se describe en este documento, o un procedimiento que comprende un procedimiento de síntesis como se describe en este documento.

[0062] En este documento también se describen productos intermedios novedosos, como se describen en este documento, que son adecuados para su uso en los procedimientos de síntesis descritos en este documento.

[0063] En este documento también se describe el uso de tales productos intermedios novedosos, como se describe en este documento, en los procedimientos de síntesis descritos en este documento.

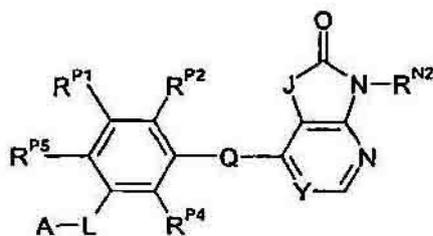
[0064] Como será apreciado por un experto en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también se referirán a otro aspecto de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0065] Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que pueden describirse como "compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos", y sus sorprendentes e inesperadas propiedades inhibitorias, antiproliferativas y anticancerígenas de RAF (por ejemplo, B-RAF).

Compuestos

[0066] En este documento y en las siguientes realizaciones se describen compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



en la que:

J es independientemente -O- o -NR^{N1}-;

R^{N1}, si está presente, es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

alquilo C₁₋₅ saturado alifático,
alquenilo C₂₋₅ alifático,
alquinilo C₂₋₅ alifático,
cicloalquilo C₃₋₆ saturado,
cicloalquenilo C₃₋₆;

carboarilo C₆;
heteroarilo C₅₋₆;
heterocíclico C₅₋₆;

y está independientemente sin sustituir o sustituido;

R^{N2} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

- alquilo C₁₋₅ saturado alifático,
 alqueno C₂₋₅ alifático,
 alquino C₂₋₅ alifático,
 cicloalquilo C₃₋₆ saturado,
 cicloalqueno C₃₋₆;
 5 carboarilo C₆;
 heteroarilo C₅₋₆;
 heterocíclico C₅₋₆;
 y está independientemente sin sustituir o sustituido;
- 10 Y es independientemente -CH = o -N = ;
- Q es independientemente -(CH₂)_jM-(CH₂)_k- en la que:
- 15 j es independientemente 0, 1 ó 2;
 k es independientemente 0, 1 ó 2;
 j + k es 0, 1 ó 2;
 M es independientemente -O-, -S-, -NH-, -NMe- o -CH₂-;
- 20 cada uno de R^{P1}, R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:
- alquilo C₁₋₅ saturado alifático;
 alqueno C₂₋₅ alifático;
 alquino C₂₋₅ alifático;
 25 cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 cicloalqueno C₃₋₆;
 haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático;
 -C(=O)OR¹,
- 30 en la que R¹ es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
 -OR² y -SR²,
- en las que R² es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
 35 -C(=O)NR³R⁴,
- en la que cada uno de R³ y R⁴ es independientemente -H; o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇; o R³ y R⁴ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
 40 -NR⁵R⁶,
- en la que cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente -H; o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇; o R⁵ y R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
 45 -NR⁷C(=O)R⁸,
- 50 en la que:
- R⁷ es -H o alquilo C₁₋₃;
 R⁸ es aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
- 55 -S(=O)R⁹ o -S(=O)₂R⁹,
- en las que R⁹ es alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂ o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇;
- 60 -F, -Cl, -Br o -I;
 -CN;
- en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;
 y adicionalmente R^{P1} y R^{P2} considerados juntos pueden ser -CH = CH-CH = CH-;
- 65

R^{P5} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

- 5 alquilo C₁₋₅ saturado alifático;
alqueno C₂₋₅ alifático;
alquino C₂₋₅ alifático;
cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
cicloalqueno C₃₋₆;
haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático;
-C(=O)OR¹,
- 10 en la que R¹ es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
-OR² y -SR²,
- 15 en las que R² es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NMe₂,
-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;
-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂,
- 20 morfolino, piperidino, piperizino;
-NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et;
-S(=O)R⁹ o -S(=O)₂R⁹,
- 25 en las que R⁹ es alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂ o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇;
-F, -Cl, -Br o -I;
-CN;
- 30 en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇,
arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;
y adicionalmente R^{P1} y R^{P5} considerados juntos pueden ser -CH = CH-CH = CH-;
- 35 L es independientemente:
un grupo de ligador formado por una cadena de 2, 3 ó 4 restos de ligador; en el que: cada resto de ligador es
independientemente -CH₂-, -NR^N-, -C(=X)- o -S(=O)₂-; o bien: exactamente un resto de ligador es -NR^N-, o bien:
exactamente dos restos de ligador son -NR^N-;
- 40 o bien: exactamente un resto de ligador es -C(=X)-, y ningún resto de ligador es -S(=O)₂-,
o bien: exactamente un resto de ligador es -S(=O)₂-, y ningún resto de ligador es -C(=X)-;
- 45 ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es -NR^N-;
- X es independientemente = O o = S;
- cada R^N es independientemente -H, alquilo C₁₋₃ alifático saturado, o alqueno C₂₋₃ alifático;
- 50 A es independientemente:
- 55 carboarilo C₆₋₁₄,
heteroarilo C₅₋₁₄,
carbocíclico C₃₋₁₂,
heterocíclico C₃₋₁₂;
y está independientemente sin sustituir o sustituido.

[0067] El compuesto puede describirse convenientemente como "meta" debido a la orientación relativa de los grupos -Q- y A-L-. Para comparación véase, por ejemplo, el documento WO 2006/043090 A1 publicado el 27 de abril de 2006.

El grupo Y

[0068] El grupo Y es independientemente -CH = o -N = .

65

[0069] En una realización, Y es independientemente -CH = .

[0070] En una realización, Y es independientemente -N = .

5 El grupo J

[0071] El grupo J es independientemente -O- o -NR^{N1}-.

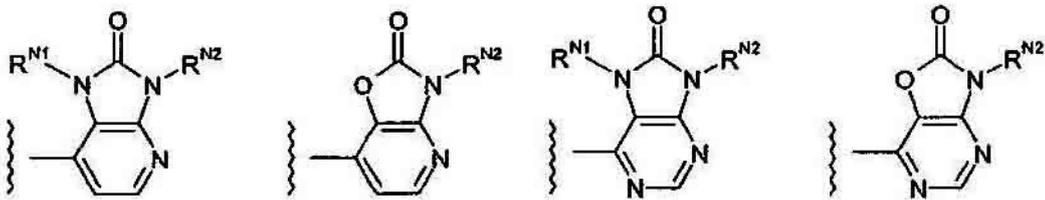
[0072] En una realización, J es independientemente -O-.

10

[0073] En una realización, J es independientemente -NR^{N1}-.

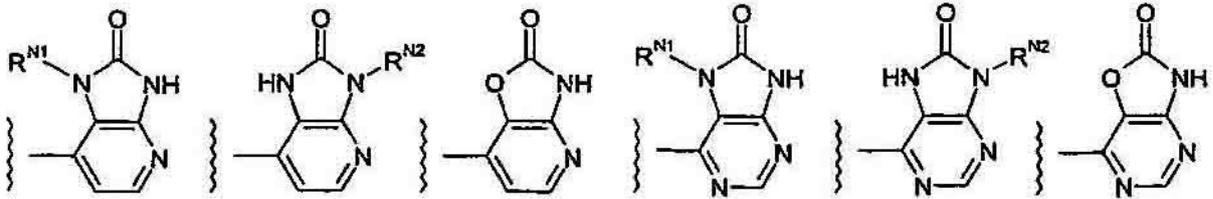
El grupo de un arilo bicíclico

15 [0074] En una realización, el grupo de un arilo bicíclico se selecciona de:



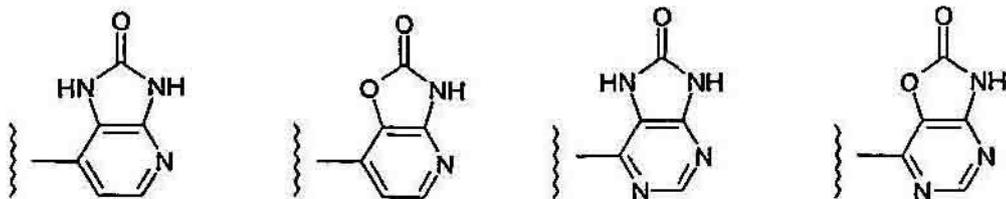
[0075] Por ejemplo:

20

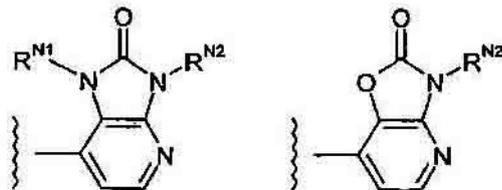


[0076] Por ejemplo:

25

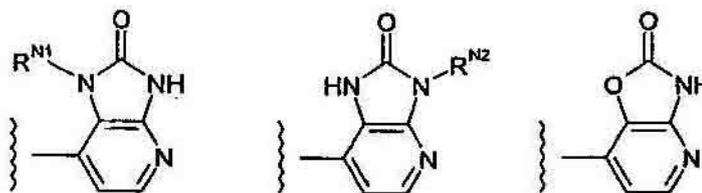


[0077] En una realización, el grupo de un arilo bicíclico se selecciona de:

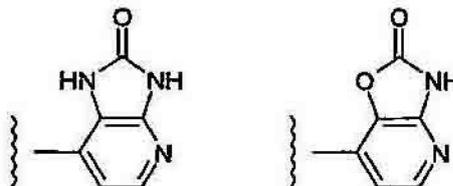


30

[0078] Por ejemplo:

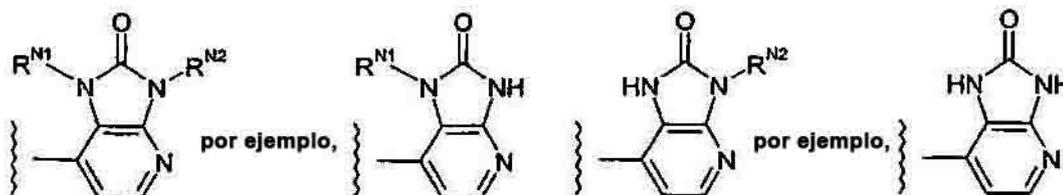


[0079] Por ejemplo:



5

[0080] En una realización, el grupo de un arilo bicíclico es (un grupo "1-(opcionalmente sustituido)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilo"):



10

[0081] En una realización, el grupo de un arilo bicíclico es (un grupo "2-oxo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-b]piridin-7-ilo"):



15

El grupo R^{N1}

[0082] El grupo R^{N1}, si está presente, es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

20

alquilo C₁₋₅ saturado alifático;
(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

alqueno C₂₋₅ alifático;
(por ejemplo, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂)

25

alquino C₂₋₅ alifático;
(por ejemplo, -C ≡ CH, -CH₂-C ≡ CH)

cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
(por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo)

30

cicloalqueno C₃₋₆;
(por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo)

carboarilo C₆;
(por ejemplo, fenilo)

heteroarilo C₅₋₆;

(por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazol)

35

heterocíclico C₅₋₆;

(por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo)

y está independientemente sin sustituir o sustituido.

5

[0083] En una realización, R^{N1}, si está presente, es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

alquilo C₁₋₅ saturado alifático;

(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

10

alqueno C₂₋₅ alifático;

(por ejemplo, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂)

y está independientemente sin sustituir o sustituido.

15

[0084] En una realización, R^{N1}, si está presente, es independientemente -H o alquilo C₁₋₃ saturado alifático.

[0085] En una realización, R^{N1}, si está presente, es independientemente -H o -Me.

[0086] En una realización, R^{N1}, si está presente, es independientemente -Me.

20

[0087] En una realización, R^{N1}, si está presente, es independientemente -H.

Sustituyentes en el grupo R^{N1}

25

[0088] El grupo R^{N1}, si está presente, está independientemente sin sustituir o sustituido.

[0089] En una realización, R^{N1}, si está presente, está independientemente sin sustituir.

[0090] En una realización, R^{N1}, si está presente, está independientemente sustituido.

30

[0091] En una realización, R^{N1}, si está presente, está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes.

[0092] En una realización, los sustituyentes en R^{N1}, si están presentes, se seleccionan de los sustituyentes descritos bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A" más adelante.

35

[0093] En una realización, los sustituyentes se seleccionan de: (3) amido o tioamido; (4) acilo; (8) hidroxilo; (9) éter; (14) amino; (18) sulfonilo; (22) arilo C₅₋₂₀; (23) heterociclilo C₃₋₂₀; como se describen bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A" más adelante.

40

[0094] Por ejemplo, en una realización, los sustituyentes se seleccionan de:

(3) -(C = O)NH₂, -(C = O)NMe₂, -(C = O)NEt₂, -(C = O)N(iPr)₂, -(C = O)N(CH₂CH₂OH)₂; -(C = O)-morfolino, -(C = O)NHPPh, -(C = O)NHCH₂Ph;

45

(4) -C(=O)H, -C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), -C(=O)cHex, -C(=O)Ph; -(C = O)CH₂Ph; (8) -OH;

(9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;

-OCF₃, -OCH₂CF₃;

-OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;

-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂;

-OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;

50

(14) -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂; -NHPPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;

(18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph;

(22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I; piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo; furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo;

55

(23) pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidino.

[0095] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente (opcionalmente adicionalmente) de aquellos definidos bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A" más adelante.

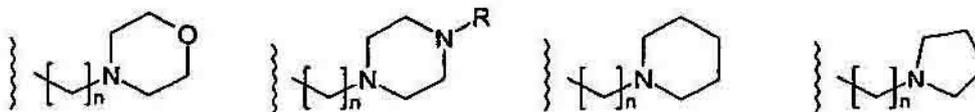
60

[0096] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente (opcionalmente adicionalmente) de aquellos sustituyentes ejemplificados bajo el encabezado "Algunas realizaciones preferidas".

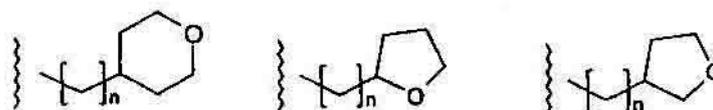
[0097] Ejemplos adicionales de grupos R^{N1} incluyen -(CH₂)_n-R en la que n es independientemente 1, 2 ó 3 y R es independientemente -H o un sustituyente en R^{N1}, se describen más adelante.

65

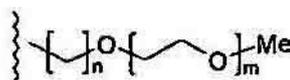
[0098] Ejemplos adicionales de grupos R^{N1} (aquí R^{N1} es $-(CH_2)_n-$, n es independientemente 1, 2 ó 3) sustituidos con (14) amino incluyen los siguiente (en la que R es, por ejemplo, independientemente -H o alquilo C_{1-3}):



5
[0099] Ejemplos adicionales de grupos R^{N1} (aquí R^{N1} es $-(CH_2)_n-$, n es independientemente 1, 2 ó 3) sustituidos con (23) heterociclilo C_{3-20} incluyen los siguientes:



10
[0100] Ejemplos adicionales de grupos R^{N1} (aquí R^{N1} es $-(CH_2)_n-$, n es independientemente 1, 2 ó 3) sustituidos con (9) éter incluyen los siguientes (en la que m es independientemente 0, 1, 2 ó 3):



15
El grupo R^{N2}

[0101] El grupo R^{N2} es independientemente como se define para R^{N1} .

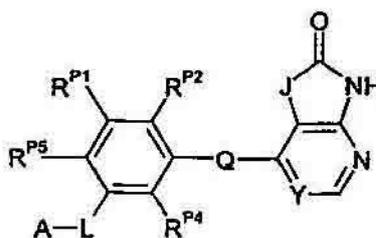
20 **[0102]** Por ejemplo:

En una realización, R^{N2} es independientemente -H o alquilo C_{1-3} saturado alifático.

En una realización, R^{N2} es independientemente -H o -Me.

En una realización, R^{N2} es independientemente -Me.

25 En una realización, R^{N2} es independientemente -H, por ejemplo, como en:



30 El grupo Q

[0103] El grupo Q es independientemente $-(CH_2)_j-M-(CH_2)_k-$ en la que:

j es independientemente 0, 1 ó 2;

k es independientemente 0, 1 ó 2;

35 j + k es 0, 1 ó 2; y

M es independientemente -O-, -S-, -NH-, -NMe- o -CH₂-.

[0104] En una realización, M es independientemente -O-, -S-, -NH- o -NMe-.

40 **[0105]** En una realización, M es independientemente -O- o -S-.

[0106] En una realización, M es independientemente -O-.

- [0107]** En una realización, M es independientemente -S-.
- [0108]** En una realización, j es independientemente 0 ó 1.
- 5 **[0109]** En una realización, j es independientemente 0.
- [0110]** En una realización, k es independientemente 0 ó 1.
- [0111]** En una realización, k es independientemente 0.
- 10 **[0112]** En una realización, j + k es independientemente 0, 1 ó 2.
- [0113]** En una realización, j + k es independientemente 0 ó 1.
- 15 **[0114]** En una realización, j + k es independientemente 0.
- [0115]** En una realización, j + k es independientemente 1.
- [0116]** En una realización, j + k es independientemente 2.
- 20 **[0117]** En una realización, j es 0 y k es 0.
- [0118]** En una realización, Q es independientemente -O-.
- 25 **[0119]** En una realización, Q es independientemente -S-.

Los grupos R^{P1} , R^{P2} y R^{P4}

- 30 **[0120]** Cada uno de R^{P1} , R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:
- alquilo C_{1-5} saturado alifático;
(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)
- alqueno C_{2-5} alifático;
(por ejemplo, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂)
- 35 alquino C_{2-5} alifático;
(por ejemplo, -C ≡ CH, -CH₂-C ≡ CH)
- cicloalquilo C_{3-6} saturado;
(por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo)
- 40 cicloalqueno C_{3-6} ;
(por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno)
- haloalquilo C_{1-6} saturado alifático;
(por ejemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)
- C(=O)OR¹,
- 45 en la que R¹ es -H, aril C_{5-12} -alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-12} , heterociclilo C_{3-12} o alquilo C_{1-7} ;
(por ejemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)
- OR² y -SR²,
- 50 en las que R² es -H, aril C_{5-12} -alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-12} , heterociclilo C_{3-12} o alquilo C_{1-7} ;
(por ejemplo, -OH, -OMe, -OEt; -SH, -SMe, SEt)
- C(=O)NR³R⁴,
- 55 en la que cada uno de R³ y R⁴ es independientemente -H; o aril C_{5-12} -alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-12} , heterociclilo C_{3-12} o alquilo C_{1-7} ; o R³ y R⁴ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
(por ejemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NMe₂,
- 60 -C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino)
- NR⁵R⁶,
- en la que cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente -H; o aril C_{5-12} -alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-12} , heterociclilo C_{3-12} o alquilo C_{1-7} ; o R⁵ y R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
- 65

(por ejemplo, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂,
morfolino, piperidino, piperazino)

-NR⁷C(=O)R⁸,

5 en la que:

R⁷ es -H o alquilo C₁₋₃;

R⁸ es aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

10 (por ejemplo, -NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et)
-S(=O)R⁹ o -S(=O)₂R⁹,

en las que R⁹ es alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂ o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇;

15 (por ejemplo, -S(=O)Me, -S(=O)₂Me, -S(=O)₂Et, -S(=O)₂Et)

-F, -Cl, -Br o -I;
-CN;

20 en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇,
arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;

y adicionalmente R^{P1} y R^{P2} considerados juntos pueden ser -CH=CH-CH=CH-.

25 **[0121]** En una realización, cada uno de R^{P1}, R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

alquilo C₁₋₅ saturado alifático;

(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

alqueno C₂₋₅ alifático;

30 (por ejemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂)

alquino C₂₋₅ alifático;

(por ejemplo, -C≡CH, -CH₂-C≡CH)

cicloalquilo C₃₋₆ saturado;

(por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo)

35 cicloalqueno C₃₋₆;

(por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno)

haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático;

(por ejemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)

-C(=O)OR¹,

40 en la que R¹ es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
(por ejemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)

-OR²,

45 en la que R² es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
(por ejemplo, -OH, -OMe, -OEt)

-SR²,

50 en la que R² es aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
(por ejemplo, -SMe, -SEt)

-C(=O)NR³R⁴,

55 en la que cada uno de R³ y R⁴ es independientemente -H; o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o
alquilo C₁₋₇; o R³ y R⁴ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene
de 3 a 7 átomos de anillo;

60 (por ejemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NH₂Et, -C(=O)NMe₂,

-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino)

-NR⁵R⁶,

65 en la que cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente -H; o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o
alquilo C₁₋₇; o R⁵ y R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene

de 3 a 7 átomos de anillo;
(por ejemplo, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂,
morfolino, piperidino, piperazino)

5 -NR⁷C(=O)R⁸,

en la que:

R⁷ es -H o alquilo C₁₋₃;

10 R⁸ es aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

(por ejemplo, -NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et)

-F, -Cl, -Br o -I;

-CN;

15 en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇,
arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;

y adicionalmente R^{P1} y R^{P2} considerados juntos pueden ser -CH = CH-CH = CH-.

20 **[0122]** En una realización, cada uno de R^{P1}, R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

alquilo C₁₋₅ saturado alifático;

(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

25 alqueno C₂₋₅ alifático;

(por ejemplo, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂)

alquinilo C₂₋₅ alifático;

(por ejemplo, -C ≡ CH, -CH₂-C ≡ CH)

30 cicloalquilo C₃₋₆ saturado;

(por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo)

cicloalqueno C₃₋₆;

(por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno)

haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático;

(por ejemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)

35 -C(=O)OR¹,

en la que R¹ es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

(por ejemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)

40 -OR²,

en la que R² es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

(por ejemplo, -OH, -OMe, -OEt)

45 -C(=O)NR³R⁴,

en la que cada uno de R³ y R⁴ es independientemente -H; o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o
alquilo C₁₋₇; o R³ y R⁴ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene
de 3 a 7 átomos de anillo;

50 (por ejemplo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NMe₂,

-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino)

-NR⁵R⁶,

55 en la que cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente -H; o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o
alquilo C₁₋₇; o R⁵ y R⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene
de 3 a 7 átomos de anillo;

(por ejemplo, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂,

morfolino, piperidino, piperazino)

60

-NR⁷C(=O)R⁸,

en la que:

65 R⁷ es -H o alquilo C₁₋₃;

R⁸ es aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

(por ejemplo, -NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et)

5 -F, -Cl, -Br o -I;
-CN;

en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;

10 y adicionalmente R^{P1} y R^{P2} considerados juntos pueden ser -CH = CH-CH = CH-.

[0123] Ejemplos de sustituyentes opcionales en R^{P1}, R^{P2} y R^{P4} incluyen aquellos descritos bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo R^{N1}" anteriormente y/o bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A" más adelante.

15 [0124] Si R^{P1} y R^{P2} juntos son -CH = CH-CH = CH = , entonces, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de benceno fusionado con el anillo de fenileno central; juntos forman un grupo naftilo. Por tanto, en una realización, los compuestos se seleccionan de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



25 [0125] En una realización, R^{P1} y R^{P2} considerados junto son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento.

[0126] En una realización, R^{P1} y R^{P2} considerados junto son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

30 [0127] En una realización se excluye la alternativa de que R^{P1} y R^{P2} considerados junto sean -CH = CH-CH = CH-.

El grupo R^{P5}

35 [0128] En una realización, R^{P5} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

R^{P5} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

40 alquilo C₁₋₅ saturado alifático;
alqueno C₂₋₅ alifático;
alquino C₂₋₅ alifático;
cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
cicloalqueno C₃₋₆;
45 haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático;
-C(=O)OR¹,

en la que R¹ es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

50 -OR² y -SR²,

en las que R² es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;

55 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NMe₂,
-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;
-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂,
morfolino, piperidino, piperazino;

-NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et;
 -S(=O)R⁹ o -S(=O)₂R⁹,

en las que R⁹ es alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂ o aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇;

5

-F, -Cl, -Br o -I;
 -CN;

10 en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;

y adicionalmente R^{P1} y R^{P5} considerados juntos pueden ser -CH = CH-CH = CH-.

15 **[0129]** En una realización, R^{P5} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

15

alquilo C₁₋₅ saturado alifático;
 (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu)

alqueno C₂₋₅ alifático;
 (por ejemplo, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂)

20

alquino C₂₋₅ alifático;
 (por ejemplo, -C ≡ CH, -CH₂-C ≡ CH)

cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo)

25

cicloalqueno C₃₋₆;
 (por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno)

haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático;
 (por ejemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃)

-C(=O)OR¹,

30

en la que R¹ es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
 (por ejemplo, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt)

-OR²,

35

en la que R² es -H, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ o alquilo C₁₋₇;
 (por ejemplo, -OH, -OMe, -OEt)

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NH₂Et, -C(=O)NMe₂,

-C(=O)morfolino, -C(=O)piperidino, -C(=O)piperizino;

40

-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂,

morfolino, piperidino, piperazino;

-NHC(=O)Me, -NMeC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NMeC(=O)Et;

-F, -Cl, -Br o -I;

-CN;

45

en la que cada alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, aril C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂ y alquilo C₁₋₇ está independientemente sin sustituir o sustituido;

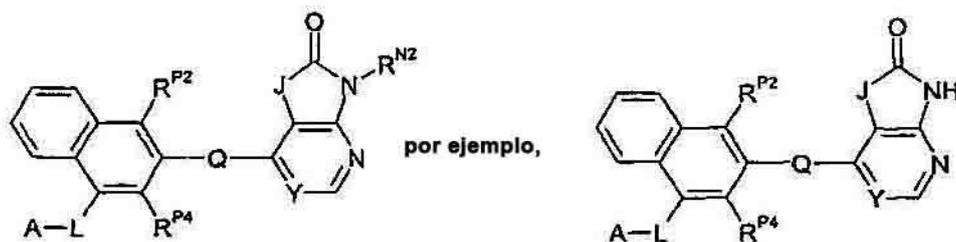
y adicionalmente R^{P1} y R^{P2} considerados juntos pueden ser -CH = CH-CH = CH-.

50

[0130] Ejemplos de sustituyentes opcionales en R^{P5} incluyen aquellos descritos bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo R^{N1}" anteriormente y/o bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A" más adelante.

55

[0131] Si R^{P1} y R^{P5} juntos son -CH = CH-CH = CH-, entonces, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de benceno fusionado con el anillo de fenileno central; juntos forman un grupo naftilo. Por tanto, en una realización, los compuestos se seleccionan de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



[0132] En una realización, R^{P1} y R^{P5} considerados juntos son $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}-$; y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento.

[0133] En una realización, R^{P1} y R^{P5} considerados juntos son $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}-$; y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente $-\text{H}$.

[0134] En una realización se excluye la alternativa de que R^{P1} y R^{P5} considerados juntos sean $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}-$.

Los grupos R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4}

[0135] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente $-\text{H}$ o un grupo seleccionado de:

- Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;
- CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
- C ≡ CH, -CH₂-C ≡ CH;
- ciclopropilo, ciclobutilo;
- ciclopropenilo, ciclobutenilo;
- CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃;
- S(=O)Me, -S(=O)₂Me, -S(=O)₂Et, -S(=O)₂Et;
- F, -Cl, -Br o -I;
- CN; y
- SR², en la que R² es alquilo C₁₋₃ saturado alifático.

[0136] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente $-\text{H}$ o un grupo seleccionado de:

- Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu;
- CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
- C ≡ CH, -CH₂-C ≡ CH;
- ciclopropilo, ciclobutilo;
- ciclopropenilo, ciclobutenilo;
- CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃;
- F, -Cl, -Br o -I; y
- CN.

[0137] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente $-\text{H}$ o un grupo seleccionado de:

- alquilo C₁₋₃ saturado alifático,
- alqueno C₂₋₃ alifático,
- haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático,
- S(=O)R⁹ y -S(=O)₂R⁹, en la que R⁹ es alquilo C₁₋₃ saturado alifático;
- F, -Cl, y
- SR², en la que R² es alquilo C₁₋₃ saturado alifático.

[0138] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente $-\text{H}$ o un grupo seleccionado de:

- alquilo C₁₋₃ saturado alifático,
- alqueno C₂₋₃ alifático,
- haloalquilo C₁₋₅ saturado alifático, y
- F, -Cl.

[0139] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

-Me, -Et, -nPr, -iPr,
 -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
 -CF₃;
 -S(=O)Me, -S(=O)₂Me;
 -F, -Cl; y
 -SMe, -SEt.

[0140] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H o un grupo seleccionado de:

-Me, -Et, -nPr, -iPr;
 -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
 -CF₃; y
 -F, -Cl.

[0141] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -S(=O)Me, -S(=O)₂Me, -F, -Cl o -SMe.

[0142] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -F o -Cl.

[0143] En una realización, cada uno de R^{P1} y R^{P2} es independientemente como se ha definido anteriormente, y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

[0144] En una realización, cada uno de R^{P1} y R^{P2} es independientemente como se ha definido anteriormente, pero es distinto de -H, y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

[0145] En una realización, cada uno de R^{P1} y R^{P5} es independientemente como se ha definido anteriormente, y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H.

[0146] En una realización, cada uno de R^{P1} y R^{P5} es independientemente como se ha definido anteriormente, pero es distinto de -H, y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H.

[0147] En una realización, cada uno de R^{P2} y R^{P5} es independientemente como se ha definido anteriormente, y cada uno de R^{P1} y R^{P4} es independientemente -H.

[0148] En una realización, cada uno de R^{P2} y R^{P5} es independientemente como se ha definido anteriormente, pero es distinto de -H, y cada uno de R^{P1} y R^{P4} es independientemente -H.

[0149] En una realización, exactamente tres de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} son independientemente como se han definido anteriormente, pero son distintos de -H, y el restante es independientemente -H.

[0150] En una realización, exactamente uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se ha definido anteriormente, pero es distinto de -H, y cada uno de los restantes es independientemente -H.

[0151] En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

[0152] En una realización, R^{P1} y R^{P2} considerados juntos son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento.

[0153] En una realización, R^{P1} y R^{P2} considerados juntos son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

[0154] En una realización, R^{P1} y R^{P5} considerados juntos son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento.

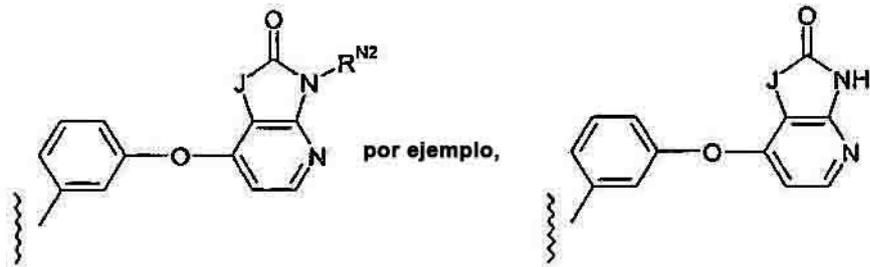
[0155] En una realización, R^{P1} y R^{P5} considerados juntos son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H.

El motivo de la mano derecha

[0156] En una realización, el motivo de la mano derecha es:

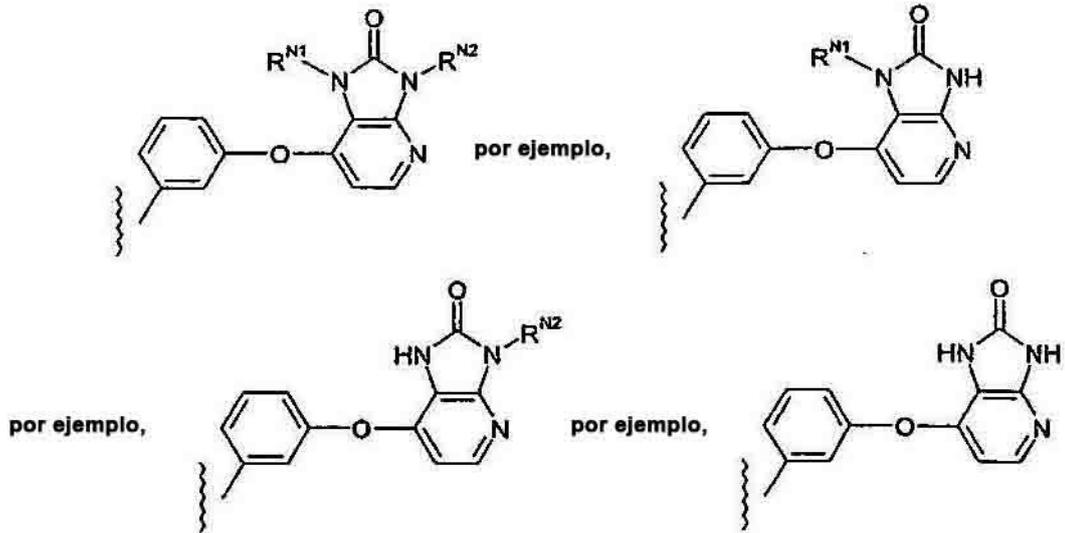


[0157] En una realización, el motivo de la mano derecha es:



5

[0158] En una realización, el motivo de la mano derecha es:



10

[0159] En una realización, el motivo de la mano derecha es:



El grupo de ligador L

[0160] El grupo de ligador, L, es independientemente:

5 un grupo de ligador formado por una cadena de 2, 3 ó 4 restos de ligador; en el que: cada resto de ligador es independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{C}(=\text{X})-$ o $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

o bien: exactamente un resto de ligador es $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

10 o bien: exactamente dos restos de ligador son $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

o bien exactamente un resto de ligador es $-\text{C}(=\text{X})-$, y ningún resto de ligador es $-\text{S}(=\text{O})_2-$, o bien: exactamente un resto de ligador es $-\text{S}(=\text{O})_2-$, y ningún resto de ligador es $-\text{C}(=\text{X})-$; ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

15 **[0161]** En una realización, L es independientemente:

un grupo de ligador formado por una cadena de 2, 3 ó 4 restos de ligador; en el que: cada resto de ligador es independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ o $-\text{C}(=\text{X})-$;

20 o bien: exactamente un resto de ligador es $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

o bien: exactamente dos restos de ligador son $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

25 exactamente un resto de ligador es $-\text{C}(=\text{X})-$;

ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

o bien:

30 un grupo de ligador formado por una cadena de 2, 3 ó 4 restos de ligador; en el que: cada resto de ligador es independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ o $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

o bien: exactamente un resto de ligador es $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

35 o bien: exactamente dos restos de ligador son $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

exactamente un resto de ligador es $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

El grupo de ligador L: amidas, ureas, etc.

40 **[0162]** En una realización, L es independientemente:

un grupo de ligador formado por una cadena de 2, 3 ó 4 restos de ligador; en el que: cada resto de ligador es independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-$ o $-\text{C}(=\text{X})-$;

45 o bien: exactamente un resto de ligador es $-\text{NR}^{\text{N}}-$,

o bien: exactamente dos restos de ligador son $-\text{NR}^{\text{N}}-$;

exactamente un resto de ligador es $-\text{C}(=\text{X})-$;

50 ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

[0163] La frase “ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ” pretende excluir posibilidades tales como $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{NR}^{\text{R}}-\text{C}(=\text{X})-$.

55 **[0164]** En una realización, exactamente un resto de ligador es $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

[0165] En una realización, exactamente dos restos de ligador son $-\text{NR}^{\text{N}}-$.

[0166] En una realización, ningún resto de ligador es $-\text{CH}_2-$.

60 **[0167]** En una realización, exactamente un resto de ligador es $-\text{CH}_2-$.

[0168] En una realización, exactamente dos restos de ligador son $-\text{CH}_2-$.

[0169] En una realización, el grupo de ligador, L, incluye un grupo $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$ o $-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$ (como en, por ejemplo, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$, $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{\text{N}}-$, etc.).

65

- [0170]** En una realización, el grupo de ligador, L, incluye un grupo $-NR^N-C(=X)-NR^N-$ (como en, por ejemplo, $-NR^N-C(=X)-NR^N-$, $-NR^N-C(=X)-NR^N-CH_2-$, etc.).
- 5 **[0171]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 2 ó 3 restos de ligador.
- [0172]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 3 ó 4 restos de ligador.
- [0173]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 2 restos de ligador.
- 10 **[0174]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 3 restos de ligador.
- [0175]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 4 restos de ligador.
- 15 **[0176]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:
 $A-NR^N-C(=X)-NR^N-$ (“ureas/tioureas”)
 $A-CH_2-NR^N-C(=X)-NR^N-$
 $A-NR^N-C(=X)-NR^N-CH_2-$
- 20 **[0177]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:
 $A-NR^N-C(=X)-$ (“amidas/tioamidas directas”)
 $A-CH_2-NR^N-C(=X)-$
 $A-NR^N-C(=X)-CH_2-$
25 $A-CH_2-NR^N-C(=X)-CH_2-$
 $A-CH_2-CH_2-NR^N-C(=X)-$
 $A-NR^N-C(=X)-CH_2-CH_2-$
 $A-NR^N-C(=X)-CH_2-NR^N-$ (“amidas/tioamida-aminas directas”)
 $A-NR^N-CH_2-NR^N-C(=X)-$
- 30 $A-C(=X)-NR^N-$ (“amidas/tioamidas inversas”)
 $A-CH_2-C(=X)-NR^N-$
 $A-C(=X)-NR^N-CH_2-$
 $A-CH_2-C(=X)-NR^N-CH_2-$
35 $A-CH_2-CH_2-C(=X)-NR^N-$
 $A-C(=X)-NR^N-CH_2-CH_2-$
- $A-NR^N-CH_2-C(=X)-NR^N-$ (“amidas/tioamida-aminas inversas”)
 $A-C(=X)-NR^N-CH_2-NR^N-$
- 40 **[0178]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:
 $A-C(=X)-CH_2-NR^N-$
 $A-C(=X)-CH_2-NR^N-CH_2-$
45 $A-C(=X)-CH_2-CH_2-NR^N-$
 $A-CH_2-C(=X)-CH_2-NR^N-$
 $A-NR^N-CH_2-C(=X)-$
 $A-NR^N-CH_2-C(=X)-CH_2-$
 $A-NR^N-CH_2-CH_2-C(=X)-$
50 $A-CH_2-NR^N-CH_2-C(=X)-$
- [0179]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:
 $A-NR^N-C(=X)-NR^N-$
55 $A-CH_2-NR^N-C(=X)-NR^N-$
 $A-NR^N-C(=X)-$
 $A-C(=X)-NR^N-$
 $A-NR^N-CH_2-C(=X)-NR^N-$
 $A-CH_2-NR^N-C(=X)-$
- 60 **[0180]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:
 $A-NR^N-C(=X)-NR^N-$ (“ureas/tioureas”)
 $A-CH_2-NR^N-C(=X)-NR^N-$
65 $A-NR^N-C(=X)-NR^N-CH_2-$

- [0181]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente $A-NR^N-C(=X)-NR^N-$.
- [0182]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:
- 5 $A-NR^N-C(=X)-$
 $A-C(=X)-NR^N-$
- [0183]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente: $A-C(=X)-NR^N-$.
- 10 **[0184]** En una realización, X es = O (“ureas”, “amidas”, etc.).
- [0185]** En una realización, X es = S (“tioureas”, “tioamidas”, etc.).
- [0186]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente $A-NR^N-C(=O)-NR^N-$.
- 15 **[0187]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente $A-NH-C(=O)-NH-$.
- [0188]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente: $A-C(=O)-NR^N-$.
- 20 **[0189]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente: $A-C(=O)-NH-$.
- [0190]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente $A-NR^N-C(=O)-$.
- [0191]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente $A-NH-C(=O)-$.
- 25 El grupo de ligador L: sulfonamidas, etc.
- [0192]** En una realización, L es independientemente:
- 30 un grupo de ligador formado por una cadena de 2, 3 ó 4 restos de ligador; en el que: cada resto de ligador es independientemente $-CH_2-$, $-NR^N-$ o $-S(=O)_2-$;
- o bien exactamente un resto de ligador es $-NR^N-$,
- 35 o bien: exactamente dos restos de ligador son $-NR^N-$;
- exactamente un resto de ligador es $-S(=O)_2-$;
- ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-NR^N-$.
- [0193]** La frase “ninguno de los dos restos de ligador adyacentes es $-NR^N-$ ” pretende excluir posibilidades tales como $-NR^N-NR^N-S(=O)_2-$.
- 40 **[0194]** En una realización, exactamente un resto de ligador es $-NR^N-$.
- [0195]** En una realización, exactamente dos restos de ligador son $-NR^N-$.
- 45 **[0196]** En una realización, ningún resto de ligador es $-CH_2-$.
- [0197]** En una realización, exactamente un resto de ligador es $-CH_2-$.
- 50 **[0198]** En una realización, exactamente dos restos de ligador son $-CH_2-$.
- [0199]** En una realización, el grupo de ligador, L, incluye un grupo $-NR^N-S(=O)_2-$ o $-S(=O)_2-NR^N-$ (como en, por ejemplo, $-NR^N-S(=O)_2-$, $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-$, $-NR^N-CH_2-S(=O)_2-NR^N-$, etc.).
- 55 **[0200]** En una realización, el grupo de ligador, L, incluye un grupo $-NR^N-S(=O)_2NR^N-$ (como en, por ejemplo, $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-$, $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-CH_2-$, etc.).
- [0201]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 2 ó 3 restos de ligador.
- 60 **[0202]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 3 ó 4 restos de ligador.
- [0203]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 2 restos de ligador.
- [0204]** En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 3 restos de ligador.
- 65

[0205] En una realización, el grupo de ligador, L, está formado por una cadena de 4 restos de ligador.

[0206] En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:

- 5 A-NR^N-S(=O)₂-NR^N- (“sulfamidas”)
 A-NR^N-S(=O)₂-NR^N-CH₂-
 A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-NR^N-

[0207] En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:

- 10 A-NR^N-S(=O)₂- (“sulfonamidas directas”)
 A-NR^N-S(=O)₂-CH₂-
 A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-
 A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-CH₂-
 15 A-CH₂-CH₂-NR^N-S(=O)₂-
 A-NR^N-S(=O)₂-CH₂-CH₂-

 A-NR^N-S(=O)₂-CH₂-NR^N- (“sulfonamidas-amina directas”)
 A-NR^N-CH₂-NR^N-S(=O)₂-
 20 A-S(=O)₂-NR^N- (“sulfonamidas inversas”)
 A-S(=O)₂-NR^N-CH₂-
 A-CH₂-S(=O)₂-NR^N-
 A-CH₂-S(=O)₂-NR^N-CH₂-
 25 A-CH₂-CH₂-S(=O)₂-NR^N-
 A-S(=O)₂-NR^N-CH₂-CH₂-
 A-S(=O)₂-NR^N-CH₂-NR^N- (“sulfonamidas-amina inversas”)
 A-NR^N-CH₂-S(=O)₂-NR^N-

30 **[0208]** En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:

- A-NR^N-S(=O)₂-NR^N-
 A-NR^N-S(=O)₂-
 A-S(=O)₂-NR^N-
 35 A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-NR^N-
 A-CH₂-NR^N-S(=O)₂-

[0209] En una realización, el grupo A-L- se selecciona independientemente de:

- 40 A-NR^N-S(=O)₂-
 A-S(=O)₂-NR^N-

[0210] En una realización, el grupo A-L- es independientemente: A-S(=O)₂-NR^N-.

45 **[0211]** En una realización, el grupo A-L- es independientemente: A-S(=O)₂-NH-.

Los grupos R^N

50 **[0212]** Cada uno de los grupos R^N es independientemente -H, alquilo C₁₋₃ saturado o alqueno C₂₋₃.

[0213] En una realización, cada uno de los grupos R^N es independientemente -H o alquilo C₁₋₃ saturado.

[0214] En una realización, cada uno de los grupos R^N es independientemente -H o -Me.

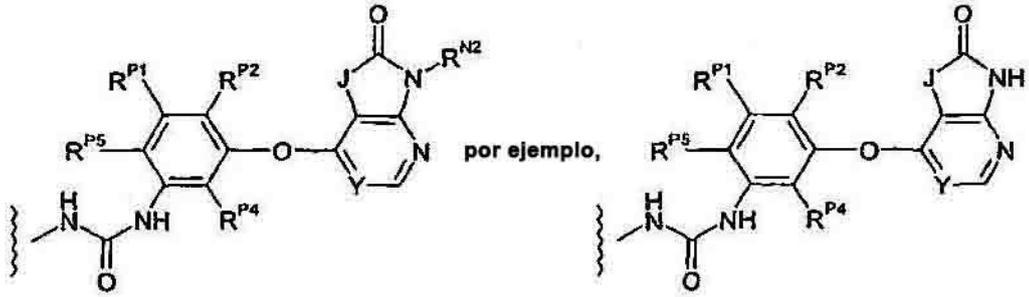
55 **[0215]** En una realización, cada uno de los grupos R^N es independientemente -H.

[0216] Por ejemplo:

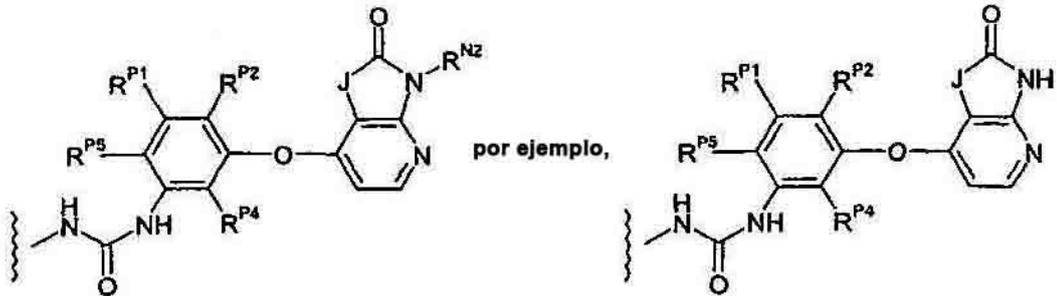
- 60 En una realización, el grupo A-L- es independientemente A-NH-C(=X)-NH-.
 En una realización, el grupo A-L- es independientemente A-NH-C(=O)-NH-.

Algunas clases preferidas de compuestos: ureas

65 **[0217]** Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

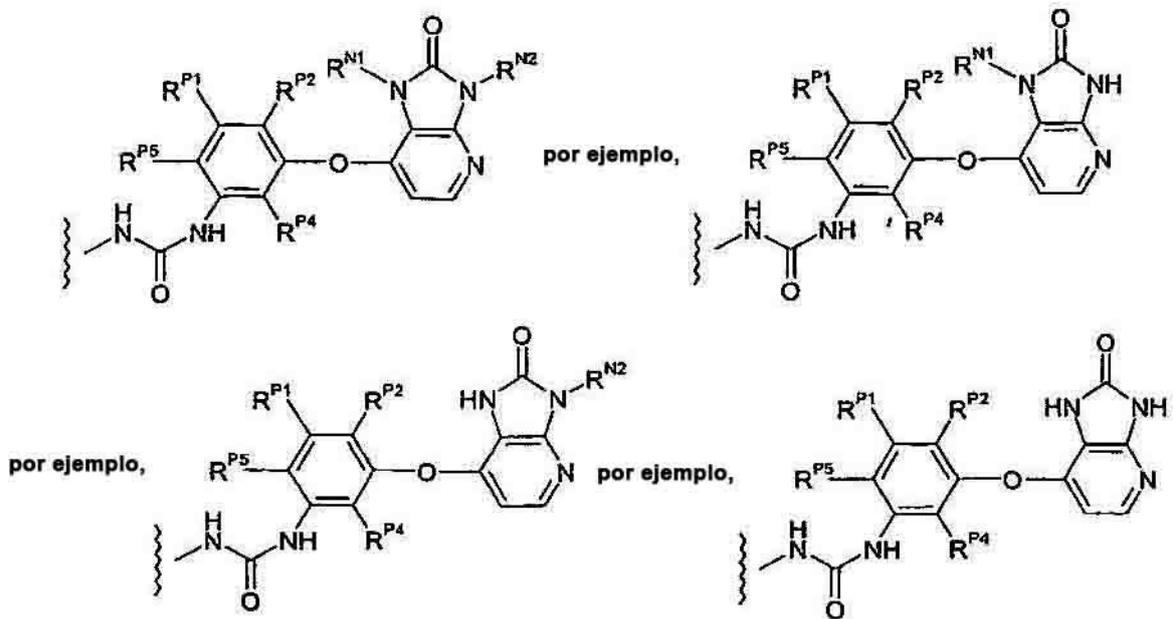


[0218] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



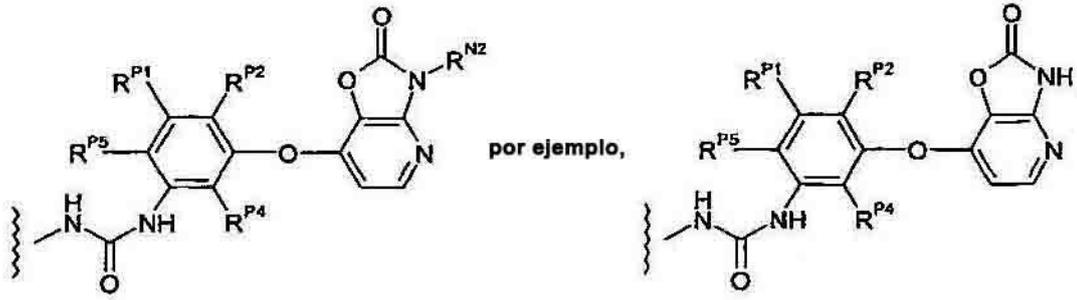
5

[0219] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

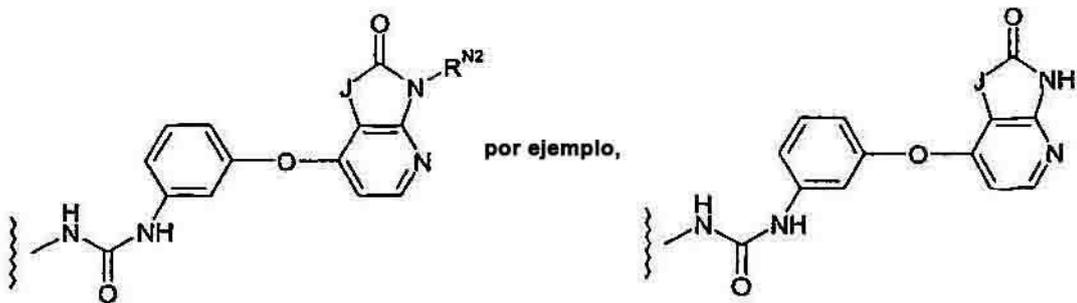


10

[0220] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

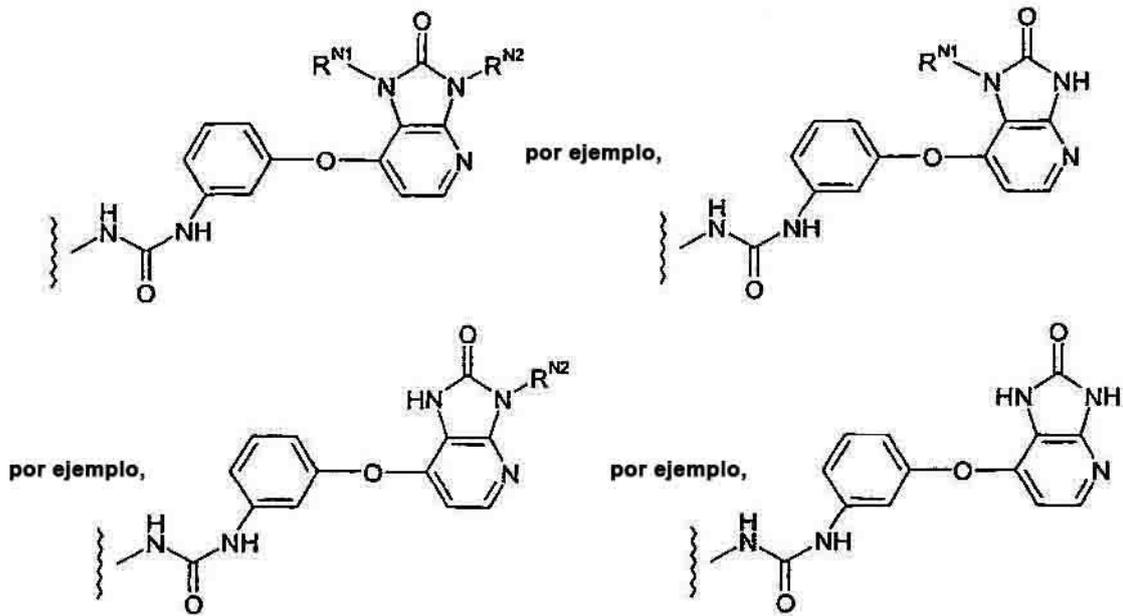


[0221] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



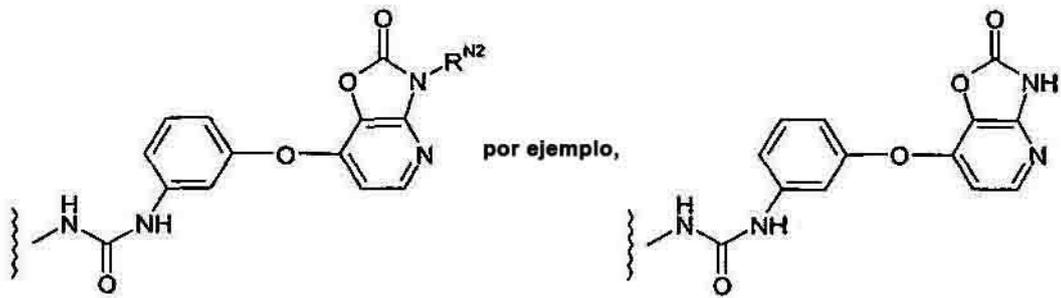
5

[0222] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



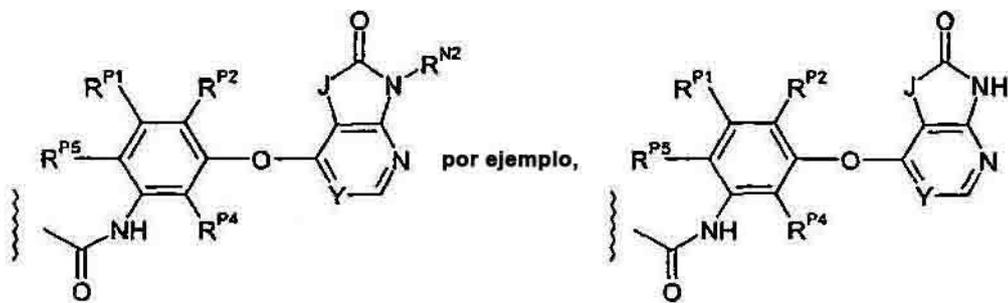
10

[0223] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



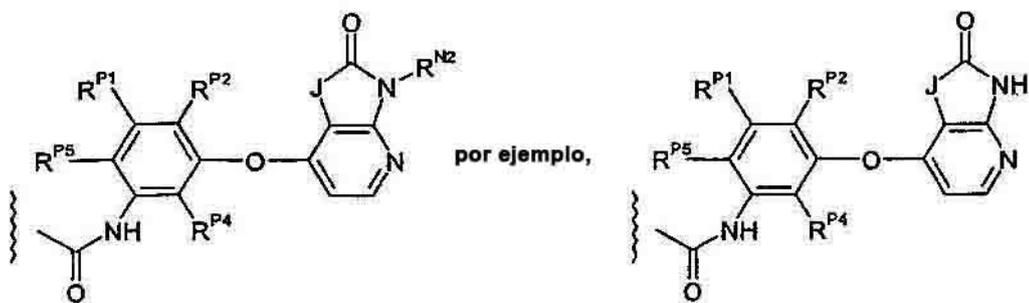
Algunas clases preferidas de compuestos: amidas

- 5 [0224] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

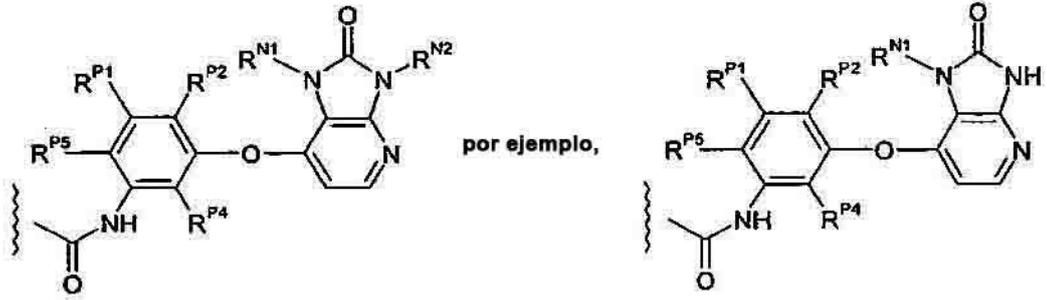


10

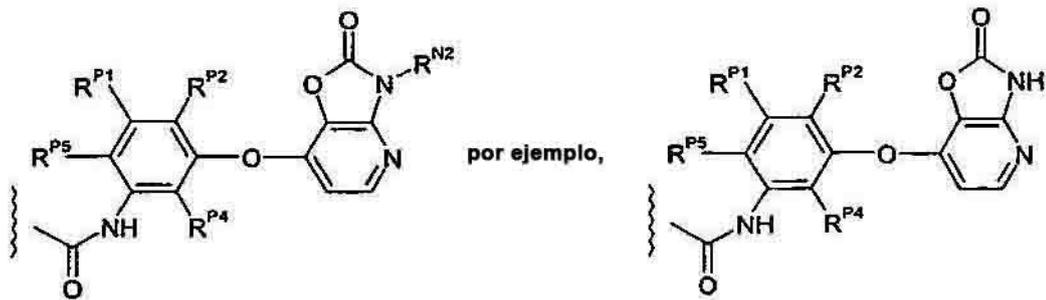
- [0225] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



- [0226] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

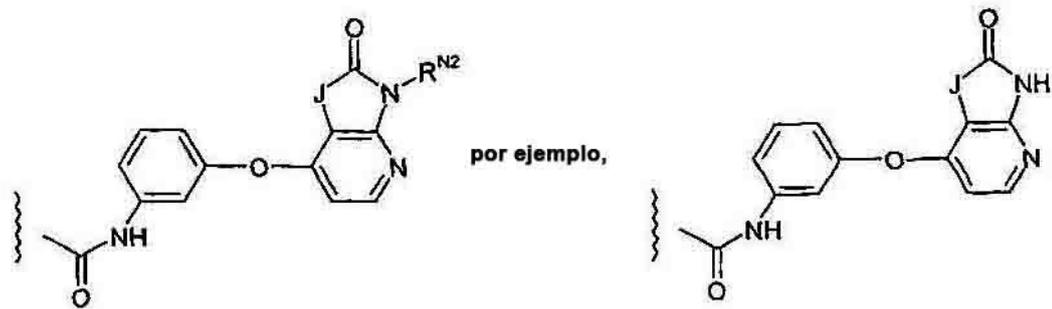


[0227] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



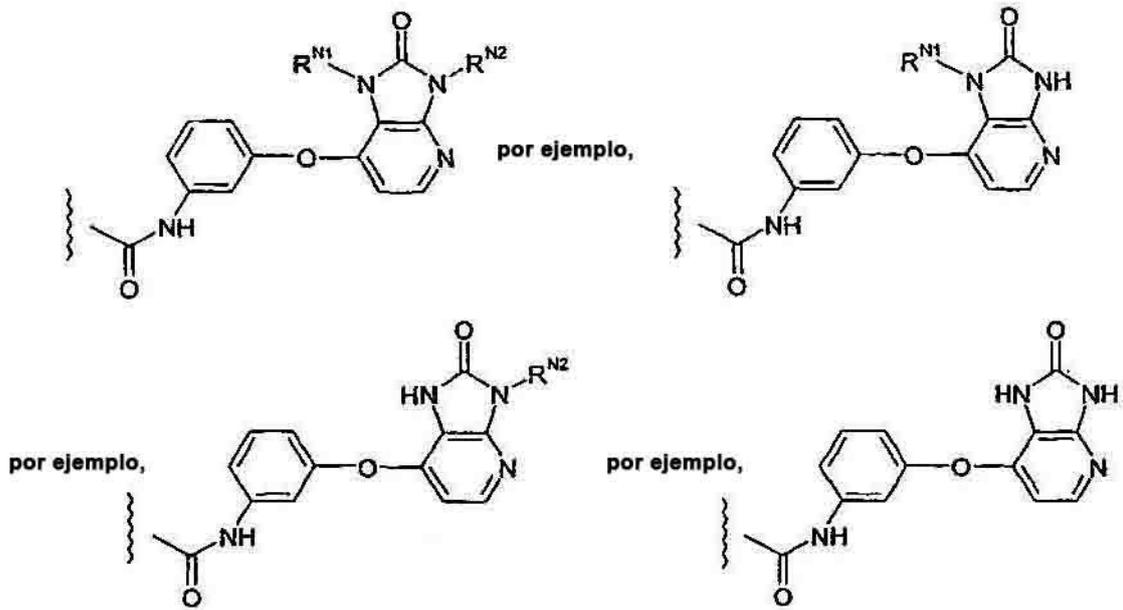
5

[0228] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

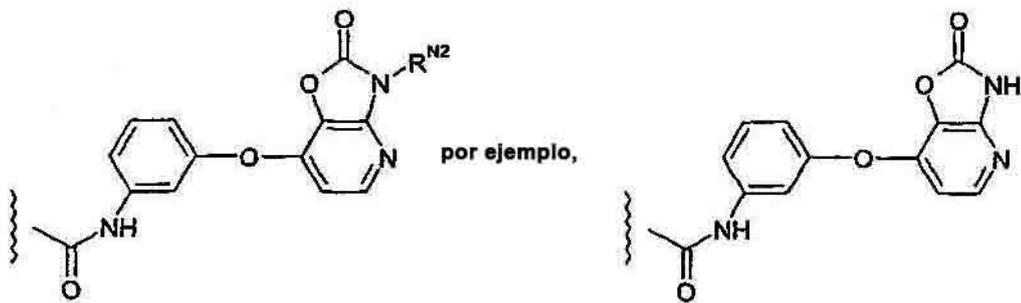


10

[0229] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



[0230] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

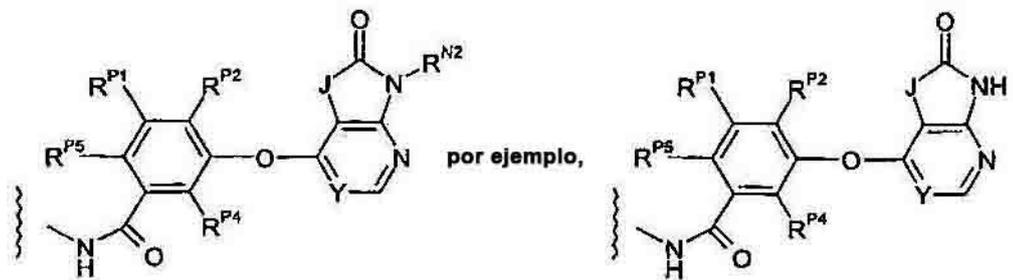


5

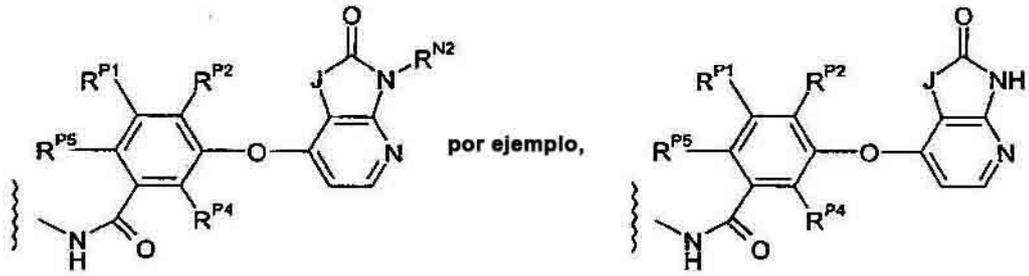
Algunas clases preferidas de compuestos: amidas inversas

[0231] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

10



[0232] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

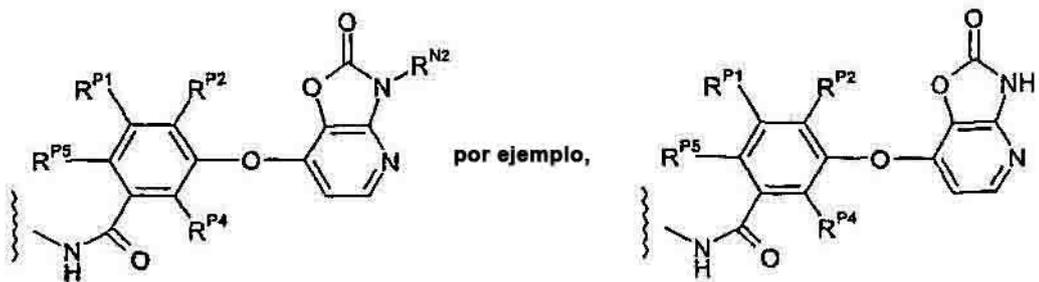


[0233] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



5

[0234] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

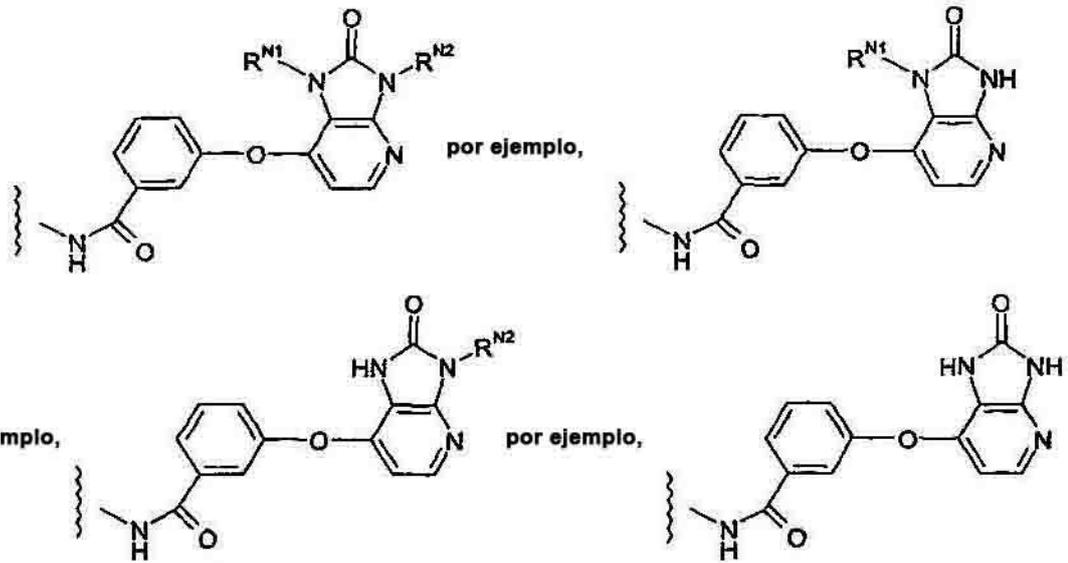


10

[0235] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

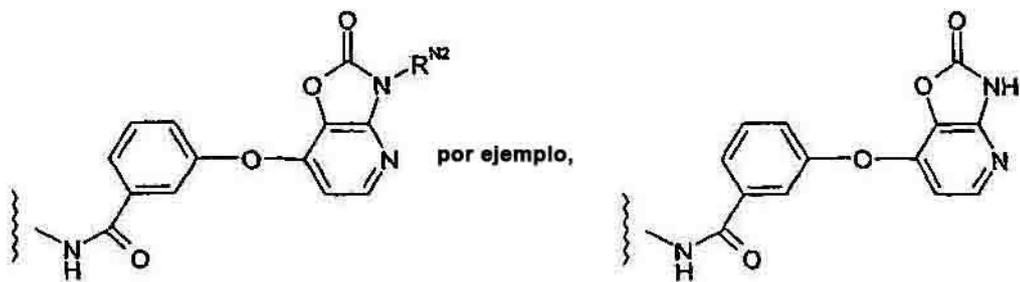


[0236] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:



5

[0237] Una clase particularmente preferida de compuestos tiene el siguiente motivo:

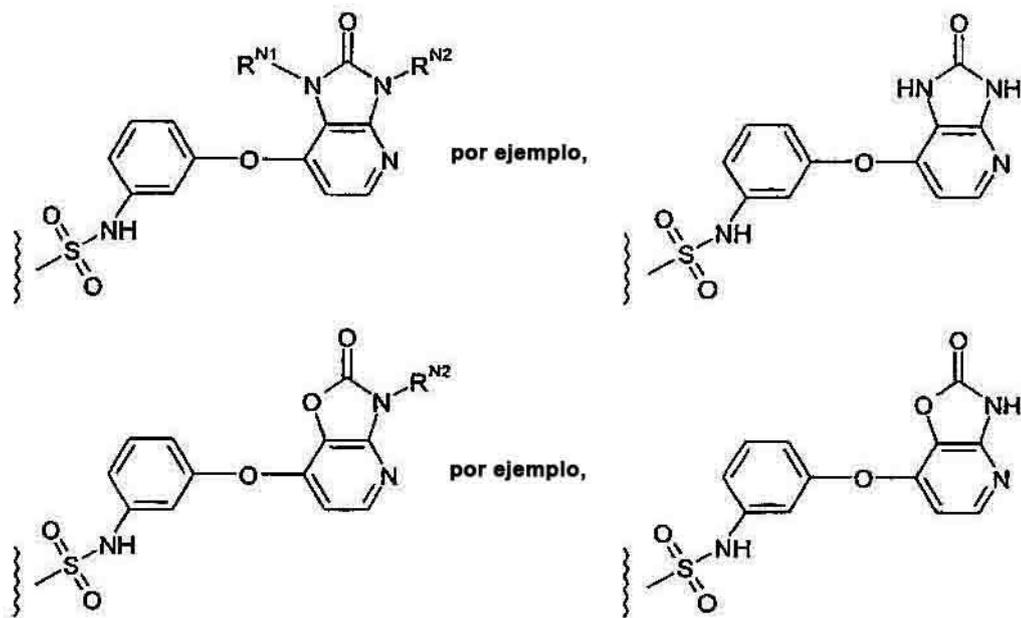


10

Algunas clases preferidas de compuestos: sulfonamidas

[0238] En una realización, el grupo $-NH-C(=O)-NH-$ en las estructuras mostradas anteriormente bajo el encabezado "Algunas clases preferidas de compuestos: ureas" se reemplaza por $-S(=O)_2NH-$ como en, por ejemplo:

15



El grupo A

5 **[0239]** El grupo A es independientemente:

carboarilo C₆₋₁₄,
 heteroarilo C₅₋₁₄,
 carbocíclico C₃₋₁₂,
 heterocíclico C₃₋₁₂;
 10 y está independientemente sin sustituir o sustituido.

15 **[0240]** En una realización, A es independientemente carboarilo C₆₋₁₄ o heteroarilo C₅₋₁₄, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

[0241] En una realización, A es independientemente carboarilo C₆₋₁₂ o heteroarilo C₅₋₁₂, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

20 **[0242]** En una realización, A es independientemente carboarilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

25 **[0243]** En una realización, A es independientemente carboarilo C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico (por ejemplo, "5-6" anillos condensados, "6-6" anillos condensados) o heteroarilo C₅₋₁₀ monocíclico o bicíclico (por ejemplo, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos de anillo aromático, por ejemplo, seleccionados de nitrógeno y oxígeno), y está independientemente sin sustituir o sustituido.

30 **[0244]** En una realización, A es independientemente carboarilo C₆ monocíclico o heteroarilo C₅₋₆ monocíclico (por ejemplo, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo aromático, por ejemplo, seleccionados de nitrógeno y oxígeno), y está independientemente sin sustituir o sustituido.

35 **[0245]** En una realización, A se deriva independientemente de: benceno (es decir, fenilo), naftaleno (es decir, naftilo), fluoreno, pirrol, piridina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, imidazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol, benzofurano, cromano, indol, isoindol, 2,3-dihidro-1H-indol, bencimidazol, 1,3-dihidrobencimidazol, benzoxazol, benzotiofurano, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, piridopiridina, quinoxalina, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, benzodiazepina, carbazol, acridina; y está independientemente sin sustituir o sustituido (incluyendo, por ejemplo, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona; 1,3-dihidro-indol-2-ona, etc.).

40 **[0246]** La frase "derivado de", como se usa en este contexto, se refiere a grupos que tienen los mismos átomos de anillo, en la misma orientación/configuración, que el compuesto parental, y así incluyen derivados sustituidos con carbonilo y otros derivados sustituidos. Por ejemplo, 1-metil-1H-pirrolilo se deriva de "pirrol". En el caso más simple, la frase "se deriva independientemente de.." puede reemplazarse con "es independientemente un

resto monodentado monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de..”.

- 5 **[0247]** En una realización, A se deriva independientemente de: benceno, naftaleno, pirrol, piridina, furano, tiofeno, benzotiofeno, oxazol, isoxazol, tiadiazol, benzotiadiazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol, quinolina, isoquinolina; y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 10 **[0248]** En una realización, A es independientemente: fenilo, naftilo, pirrolilo, piridinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, benzotiadiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido:
- 15 **[0249]** En una realización, A es independientemente: fenilo, naftilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 20 **[0250]** En una realización, A es independientemente: fenilo, naftilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 25 **[0251]** En una realización, A es independientemente: fenilo, naftilo, pirazolilo y piridinilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 30 **[0252]** En una realización, A es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 35 **[0253]** En una realización, A es independientemente pirazolilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 40 **[0254]** En una realización, A es independientemente piridinilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 45 **[0255]** En una realización, A es independientemente naftilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 50 **[0256]** En una realización, A es independientemente carbocíclico C_{3-12} (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-12} saturado, cicloalquenilo C_{3-12}) o heterocíclico C_{3-12} , y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 55 **[0257]** En una realización, A es independientemente carbocíclico C_{5-10} (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-10} saturado, cicloalquenilo C_{3-10}) o heterocíclico C_{5-10} , y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 60 **[0258]** En una realización, A es independientemente carbocíclico C_{3-12} monocíclico o bicíclico (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-12} saturado, cicloalquenilo C_{3-12}) o heterocíclico C_{3-12} monocíclico o bicíclico, y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- 65 **[0259]** En una realización, A es independientemente carbocíclico C_{5-8} (por ejemplo, cicloalquilo C_{5-8} saturado, cicloalquenilo C_{5-8}) o heterocíclico C_{5-8} , y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- [0260]** En una realización, A es independientemente carbocíclico C_{5-8} monocíclico (por ejemplo, cicloalquilo C_{5-8} saturado, cicloalquenilo C_{5-8}) o heterocíclico C_{5-8} monocíclico (por ejemplo, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo, por ejemplo, seleccionados de nitrógeno y oxígeno), y está independientemente sin sustituir o sustituido.
- [0261]** En una realización, A se deriva independientemente de: ciclopentano, ciclohexano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, pirrolidina, piperidina, piperzina; y está independientemente sin sustituir o sustituido (incluyendo, por ejemplo, piperidinona, dimetiltetrahidropirano, etc.).
- [0262]** En una realización, A es independientemente: ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperzinilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido (incluyendo, por ejemplo, piperidinonilo, dimetiltetrahidropiraniilo, etc.).
- [0263]** En una realización, A se selecciona independientemente de aquellos (grupos de núcleo) ejemplificados bajo el encabezado “Algunas realizaciones preferidas” y está independientemente sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de aquellos sustituyentes ejemplificados bajo el encabezado “Algunas realizaciones preferidas”.

Sustituyentes en el grupo A

- 65 **[0264]** El grupo A está independientemente sin sustituir o sustituido.

- [0265]** En una realización, A está independientemente sin sustituir.
- [0266]** En una realización, A está independientemente sustituido.
- 5 **[0267]** En una realización, A está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 5; 1 a 4; 1 a 3; 1 ó 2; 2 a 5; 2 a 4; 2 ó 3; 1; 2; 3; 4; 5) sustituyentes.
- [0268]** En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de los siguientes:
- 10 (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido o tioamido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter, (10) tiol; (11) tioéter, (12) aciloxi; (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino o tioacilamino; (16) aminoacilamino o aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonilo; (19) sulfonato; (20) sulfonamido; (21) aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇; (22) arilo C₅₋₂₀; (23) heterociclilo C₃₋₂₀; (24) alquilo C₁₋₇; (25) oxo; (26) imino; (27) hidroxiimino; (28) fosfato.
- 15 **[0269]** En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.
- [0270]** En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de los siguientes:
- 20 (1) -C(=O)OH;
 (2) -C(=O)OR¹, en la que R¹ es independientemente como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (3) -C(=O)NR²R³ o -C(=S)NR²R³, en la que cada uno de R² y R³ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); o R² y R³ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
- 25 (4) -C(=O)R⁴, en la que R⁴ es independientemente -H, o como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (5) -F, -Cl, -Br, -I;
 (6) -CN;
 (7) -NO₂;
 (8) -OH;
- 30 (9) -OR⁵, en la que R⁵ es independientemente como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (10) -SH;
 (11) -SR⁶, en la que R⁶ es independientemente como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (12) -OC(=O)R⁷, en la que R⁷ es independientemente como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (13) -OC(=O)NR⁸R⁹, en la que cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); o R⁸ y R⁹ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
- 35 (14) -NR¹⁰R¹¹, en la que cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); o R¹⁰ y R¹¹ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
- 40 (15) -NR¹²C(=O)R¹³ o -NR¹²C(=S)R¹³, en la que R¹² es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); y R¹³ es independientemente -H, o como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (16) -NR¹⁴C(=O)NR¹⁵R¹⁶ o -NR¹⁴C(=S)NR¹⁵R¹⁶, en la que R¹⁴ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); o R¹⁵ y R¹⁶ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
- 45 (17) -NR¹⁷SO₂R¹⁸, en la que R¹⁷ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); y R¹⁸ es independientemente -H, o como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (18) -SO₂R¹⁹, en la que R¹⁹ es independientemente como se define en (21), (22), (23) o (24);
 (19) -OSO₂R²⁰ y en la que R²⁰ es independientemente como se define en (21), (22), (23) o (24);
- 50 (20) -SO₂NR²¹R²², en la que cada uno de R²¹ y R²² es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24); o R²¹ y R²² considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo;
- (21) aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇, por ejemplo, en la que arilo C₅₋₂₀ es como se define en (22); sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se define en (1) a (28);
 (22) arilo C₅₋₂₀, que incluye carboarilo C₆₋₂₀ y heteroarilo C₅₋₂₀; sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se define en (1) a (28);
 (23) heterociclilo C₃₋₂₀; sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se define en (1) a (28);
 (24) alquilo C₁₋₇, que incluye:
- 60 alquilo C₁₋₇ saturado;
 alquilo C₁₋₇ insaturado, por ejemplo, alqueno C₂₋₇ y alquino C₂₋₇;
 alquilo C₁₋₇ cíclico, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, cicloalquino C₃₋₇;
 alquilo C₁₋₇ alifático (lineal o ramificado);
 alquilo C₁₋₇ sin sustituir;
- 65 alquilo C₁₋₇ sustituido, por ejemplo, sustituido con uno o más grupos como se define en (1) a (23) y (25) a (28),

por ejemplo, halo-alquilo C₁₋₇;

por ejemplo, amino-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, -(CH₂)_w-amino, w es 1, 2, 3 ó 4);

por ejemplo, carboxi-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, -(CH₂)_w-COOH, w es 1, 2, 3 ó 4);

por ejemplo, acil-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, -(CH₂)_w-C(=O)R⁴, w es 1, 2, 3 ó 4);

5 por ejemplo, hidroxialquilo C₁₋₇ (por ejemplo, -(CH₂)_w-OH, w es 1, 2, 3 ó 4);

por ejemplo, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, -(CH₂)_w-O-alquilo C₁₋₇, w es 1, 2, 3 ó 4);

(25) = O;

(26) = NR²³, en la que R²³ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24);

10 (27) = NOH;

(28) -P(=O)(OR²⁴)₂ y -OP(=O)(OR²⁴)₂, en la que cada R²⁴ es independientemente -H; o como se define en (21), (22), (23) o (24).

15 **[0271]** En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.

[0272] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de los siguientes:

(1) -C(=O)OH;

20 (2) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu); -C(=O)O(cPr);

-C(=O)OCH₂CH₂OH, -C(=O)OCH₂CH₂OMe, -C(=O)OCH₂CH₂OEt;

-C(=O)OPh, -C(=O)OCH₂Ph;

(3) -C(=O)NH₂, -C(=O)NMe₂, -C(=O)NEt₂, -C(=O)N(iPr)₂, -C(=O)N(CH₂CH₂OH)₂;

-C(=O)-morfolino, -C(=O)NHPh, -C(=O)NHCH₂Ph;

25 (4) -C(=O)H, -C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), -C(=O)-cHex, -C(=O)Ph; -C(=O)CH₂Ph;

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(6) -CN;

(7) -NO₂;

(8) -OH;

30 (9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;

-OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₂H;

-OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;

-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂;

-OCH₂CH₂-morfolino, -OCH₂CH₂-piperazino, -OCH₂CH₂-pirrolidino;

35 -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;

(10) -SH;

(11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH₂Ph;

(12) -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)(iPr), -OC(=O)(tBu); -OC(=O)(cPr);

-OC(=O)CH₂CH₂OH, -OC(=O)CH₂CH₂OMe, -OC(=O)CH₂CH₂OEt;

40 -OC(=O)Ph, -OC(=O)CH₂Ph;

(13) -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe₂, -OC(=O)NHET, -OC(=O)NEt₂,

-OC(=O)NHPh, -OC(=O)NCH₂Ph;

(14) -NH₂, -NHMe, -NHET, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂;

-NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;

45 (15) -NH(C=O)Me, -NH(C=O)Et, -NH(C=O)nPr, -NH(C=O)Ph, -NHC(=O)CH₂Ph;

-NMe(C=O)Me, -NMe(C=O)Et, -NMe(C=O)Ph, -NMeC(=O)CH₂Ph;

(16) -NH(C=O)NH₂, -NH(C=O)NHMe, -NH(C=O)NHET, -NH(C=O)NPh,

-NH(C=O)NHCH₂Ph; -NH(C=S)NH₂, -NH(C=S)NHMe, -NH(C=S)NHET,

-NH(C=S)NPh, -NH(C=S)NHCH₂Ph;

50 (17) -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Ph, -NHSO₂PhMe, -NHSO₂CH₂Ph

-NMeSO₂Me, -NMeSO₂Et, -NMeSO₂Ph, -NMeSO₂PhMe, -NMeSO₂CH₂Ph;

(18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph;

(19) -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂Et, -OSO₂Ph, -OSO₂PhMe, -OSO₂CH₂Ph;

55 (20) -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHET, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂, -SO₂-morfolino,

-SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph;

(21) -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl;

(22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I;

piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo; furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo;

60 (23) pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidino;

(24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -iPe, ter-Pe, neo-Pe;

-cPr, -cHex; -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

-CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, y -CH₂CF₃;

65 -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;

-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂;
 -CH₂CH₂-morfolino, -CH₂CH₂-piperazino, -CH₂CH₂-pirrolidino;
 (25) = O;
 (26) = NH, = NMe; = NEt;
 (27) = NOH;
 (28) -OP(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OMe)₂, -P(=O)(OMe)₂.

[0273] En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.

[0274] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de aquellos definidos anteriormente en los grupos (3), (5), (6), (8), (9), (14), (15), (18), (20), (21), (22), (23), (24) y (25).

[0275] En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.

[0276] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de -G¹ y -G², y adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-, en la que:

cada -G¹ es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -R^z, -CF₃, -OH, -OR^z, -SR^z, -OCF₃, -OCF₂CF₂H, -SCF₃, -SCF₂CF₂H, -NH₂, -NHR^z, -NR^z₂, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-metil-piperazino, morfolino o tiomorfolino;

en las que cada R^z es alquilo C₁₋₆ alifático saturado o cicloalquilo C₃₋₆ saturado; y

cada -G² es independientemente: fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo o -CH₂-fenilo;

en la que cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo e imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -G¹.

[0277] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de los siguientes:

-F, -Cl, -Br, -I;
 -OH;
 -OMe, -OEt, -OCF₃;
 -NH₂, -NHMe, -NHEt, piperidino, piperazino, morfolino;
 -Me, -Et, -CF₃.

[0278] En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.

[0279] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de aquellos definidos bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo R^{N1}" anteriormente.

[0280] En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente de aquellos sustituyentes ejemplificados bajo el encabezado "Algunas realizaciones preferidas".

[0281] En una realización, A es fenilo opcionalmente sustituido, y los sustituyentes en el grupo fenilo se seleccionan independientemente de:

(2) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu); -C(=O)O(cPr);
 -C(=O)OCH₂CH₂OH, -C(=O)OCH₂CH₂OMe, -C(=O)OCH₂CH₂OEt;
 -C(=O)OCH₂Ph;

(3) -C(=O)NH₂, -C(=O)NMe₂, -C(=O)NEt₂, -C(=O)N(iPr)₂, -C(=O)N(CH₂CH₂OH)₂;
 -C(=O)-morfolino, -C(=O)NHPh, -C(=O)NHCH₂Ph;

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(6) -CN;

(8) -OH;

(9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;

-OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₂H;

-OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;

-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂;

-OCH₂CH₂-morfolino, -OCH₂CH₂-piperazino, -OCH₂CH₂-pirrolidino;

-OPh-Me, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;

(11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH₂Ph;

(13) -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe₂, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NEt₂, -OC(=O)NHPh, -OC(=

- O)NCH₂Ph;
 (14) -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂;
 -NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;
 (15) -NH(C = O)Me, -NH(C = O)Et, -NH(C = O)nPr, -NH(C = O)Ph, -NHC(= O)CH₂Ph;
 5 -NMe(C = O)Me, -NMe(C = O)Et, -NMe(C = O)Ph, -NMeC(= O)CH₂Ph;
 (17) -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Ph, -NHSO₂PhMe, -NHSO₂CH₂Ph;
 (18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph;
 (20) -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHEt, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂, -SO₂NHMe, -SO₂-morfolino, -SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph;
 (21) -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl;
 10 (22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I;
 piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo; furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo;
 (23) pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidinilo;
 15 (24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -iPe, ter-Pe, neo-Pe;
 -cPr, -cHex; -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, y -CH₂CF₃;
 -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;
 -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂;
 20 -CH₂CH₂-morfolino, -CH₂CH₂-piperazino, -CH₂CH₂-pirrolidino.

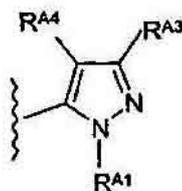
[0282] En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.

25 **[0283]** En una realización, A es fenilo opcionalmente sustituido, y los sustituyentes en el grupo fenilo se seleccionan independientemente de:

- (5) -F, -Cl, -Br, -I;
 (8) -OH;
 30 (9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;
 -OCF₃, -OCH₂CF₃;
 -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;
 -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂;
 (14) -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂;
 35 -NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;
 (22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OMe, -Ph-F, -Ph-Cl;
 piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo; furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo;
 (23) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidinilo;
 40 (24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;
 -cPr, -cHex; -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, y -CH₂CF₃;
 -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;
 -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂.
 45

[0284] En una realización, adicionalmente, dos sustituyentes adyacentes, si están presentes, considerados en conjunto, pueden formar -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂CH₂CH₂O-.

50 **[0285]** En una realización, A es pirazolilo opcionalmente sustituido, y tiene la siguiente fórmula:



en la que:

55 R^{A4} es H;
 R^{A3} se selecciona independientemente de:

- (5) -F, -Cl, -Br, -I;

- (22) -Ph;
 (24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;
 -cPr, -cHex;
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, y -CH₂CF₃;

5

R^{A1} se selecciona independientemente de:

- (22) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I; piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo; furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo;
 (23) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidinilo;
 (24) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;
 -cPr, -cHex; -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂;
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, y -CH₂CF₃;
 -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;
 -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂.

10

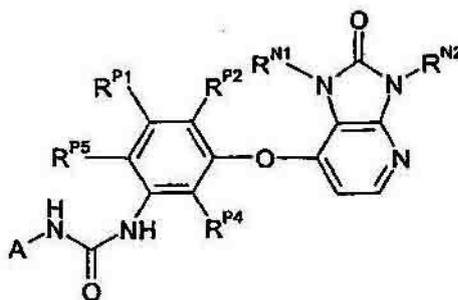
15

Algunas clases preferidas de compuestos

[0286]

20

(A) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



25

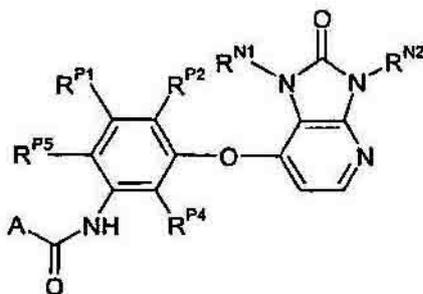
en la que:

- R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 cada uno de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;
 A es independientemente como se define en este documento.

30

35

(B) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:

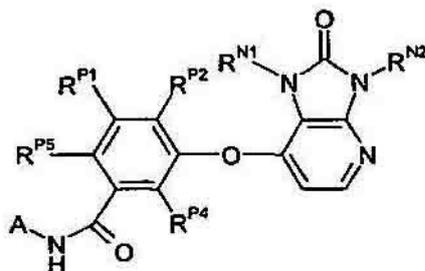


40 en la que:

- R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;

cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;
A es independientemente como se define en este documento.

- 5 (C) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



10 en la que:

R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;
15 A es independientemente como se define en este documento.

Para cada una de las clases (A) a (C), las siguientes realizaciones también son realizaciones preferidas:

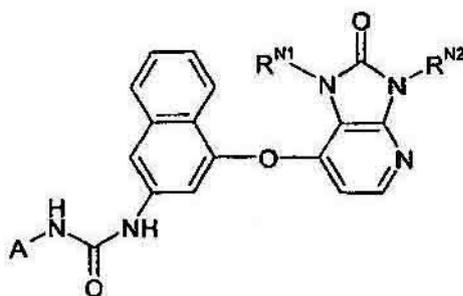
20 En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -F, -Cl o -SMe.

En una realización, cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -F o -Cl.

25 En una realización, R^{P1} y R^{P2} considerados juntos son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

En una realización, R^{P1} y R^{P5} considerados juntos son -CH = CH-CH = CH-; y cada uno de R^{P2} y R^{P4} es independientemente -H.

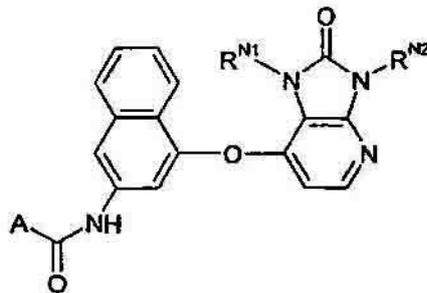
- 30 (D) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



35 en la que:

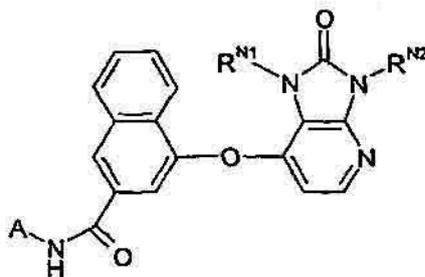
R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
A es independientemente como se define en este documento.

- 40 (E) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



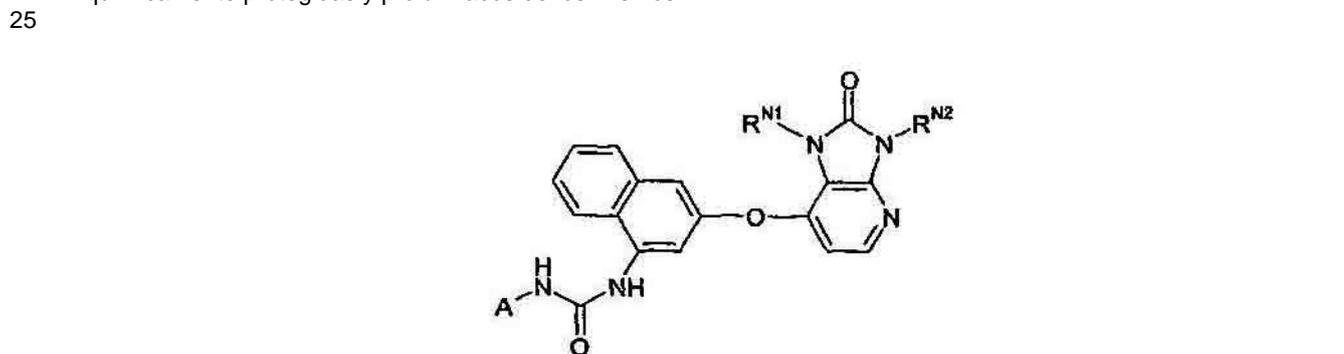
en la que:

- 5 R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 A es independientemente como se define en este documento.
- 10 (F) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



15 en la que:

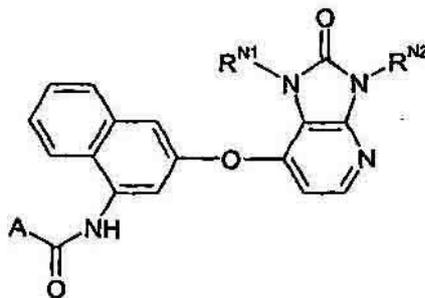
- R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 A es independientemente como se define en este documento.
- (G) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



en la que:

- 30 R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 A es independientemente como se define en este documento.

(H) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:

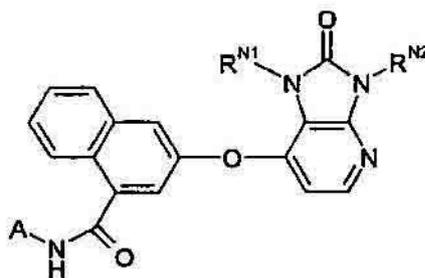


5

en la que:

10 R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 A es independientemente como se define en este documento.

15 (I) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



20 en la que:

R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 A es independientemente como se define en este documento.

25 **[0287]** Para cada una de las clases (A) a (I), las siguientes realizaciones son especialmente preferidas:

En una realización, R^{N1} es independientemente -H o -Me.
 En una realización, R^{N1} es independientemente -H.
 En una realización, R^{N2} es independientemente -H o -Me.
 30 En una realización, R^{N2} es independientemente -H.

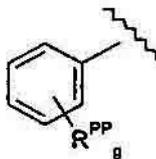
[0288] En una realización, A es independientemente: fenilo, naftilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido.

35 **[0289]** En una realización, A es independientemente: fenilo, naftilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido.

[0290] En una realización, A es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

40

[0291] En una realización, A es un grupo fenilo de la siguiente fórmula:



en la que:

5 g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada R^{PP} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A".

En una realización, g es independientemente 0, 1 ó 2.

En una realización, g es independientemente 0.

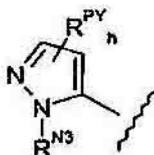
10 En una realización, g es independientemente 1.

En una realización, g es independientemente 2.

15 **[0292]** En una realización, cada R^{PP} es independientemente (5) halógeno, (9) éter (por ejemplo, alcoxi C_{1-7}) o (24) alquilo C_{1-7} , que incluye, por ejemplo, halo-alquilo C_{1-7} , etc., por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me, -CF₃.

[0293] En una realización, A es independientemente pirazolilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

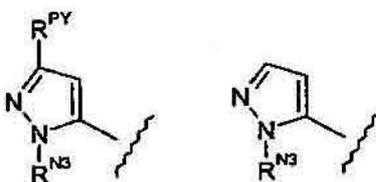
20 **[0294]** En una realización, A es un grupo pirazolilo de la siguiente fórmula:



en la que:

25 h es independientemente 0, 1 ó 2;
 cada R^{PY} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A";
 y
 R^{N3} es independientemente como se define para R^{N1} o R^{A1} .

30 **[0295]** En una realización, A es un grupo pirazolilo seleccionado de grupos de las siguientes fórmulas:



35 **[0296]** En una realización, h es independientemente 0 ó 1.

[0297] En una realización, h es independientemente 0.

[0298] En una realización, h es independientemente 1.

40 **[0299]** En una realización, h es independientemente 1 y R^{PY} es independientemente (24) alquilo C_{1-7} .

[0300] En una realización, h es independientemente 1 y R^{PY} es independientemente alquilo C_{1-7} saturado.

[0301] En una realización, R^{N3} es independientemente como se define para R^{N1} .

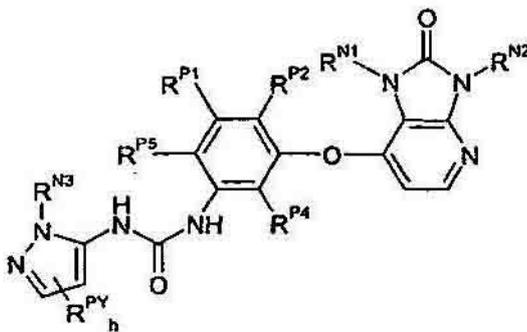
45 **[0302]** En una realización, R^{N3} es independientemente como se define para R^{A1} .

[0303] En una realización, R^{N3} es independientemente (21) aril C_{5-20} -alquilo C_{1-7} o (22) arilo C_{5-20} , y está independientemente sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) sustituyentes, por ejemplo, seleccionados de sustituyentes como se definen bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A", por ejemplo, (5) halógeno, (9) éter (por ejemplo, alcoxi C_{1-7}), (24) alquilo C_{1-7} , etc.

[0304] En una realización, R^{N3} es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) sustituyentes, por ejemplo, seleccionados de sustituyentes como se definen bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A", por ejemplo, (5) halógeno, (9) éter (por ejemplo, alcoxi C_{1-7}), (24) alquilo C_{1-7} , que incluye, por ejemplo, halo-alquilo C_{1-7} , etc., por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me, -CF₃.

[0305] Por ejemplo:

(J) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



en la que:

R^{N1} es independientemente como se define en este documento;

R^{N2} es independientemente como se define en este documento;

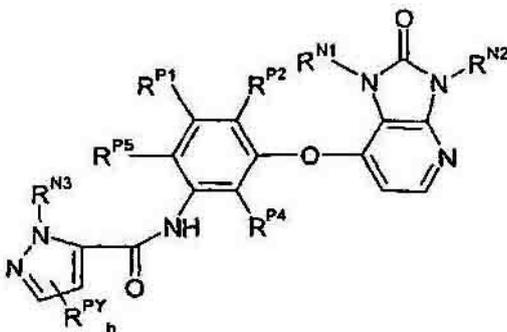
cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;

h es independientemente 0, 1 ó 2;

cada R^{PY} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A";

R^{N3} es independientemente como se define para R^{N1} o R^{A1} .

(K) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



en la que:

R^{N1} es independientemente como se define en este documento;

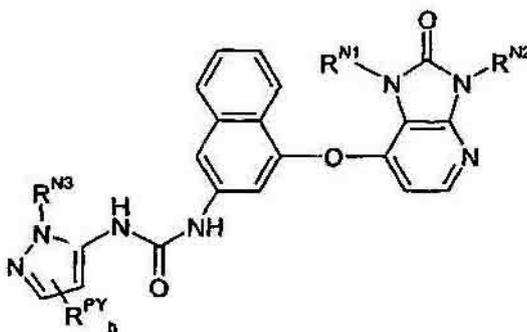
R^{N2} es independientemente como se define en este documento;

cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;

h es independientemente 0, 1 ó 2;

cada R^{PY} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A";
 R^{N3} es independientemente como se define para R^{N1} o R^{A1} .

- 5 (L) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



- 10 en la que:

R^{N1} es independientemente como se define en este documento;

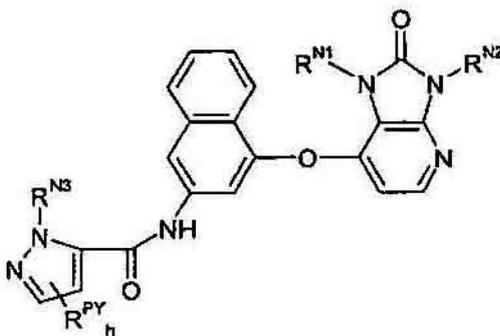
R^{N2} es independientemente como se define en este documento;

- 15 h es independientemente 0, 1 ó 2;

cada R^{PY} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A";

R^{N3} es independientemente como se define para R^{N1} .

- 20 (M) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



- 25 en la que:

R^{N1} es independientemente como se define en este documento;

R^{N2} es independientemente como se define en este documento;

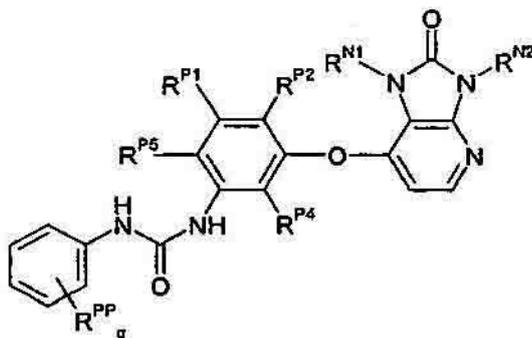
h es independientemente 0, 1 ó 2;

- 30 cada R^{PY} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A";

R^{N3} es independientemente como se define para R^{N1} .

- (N) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:

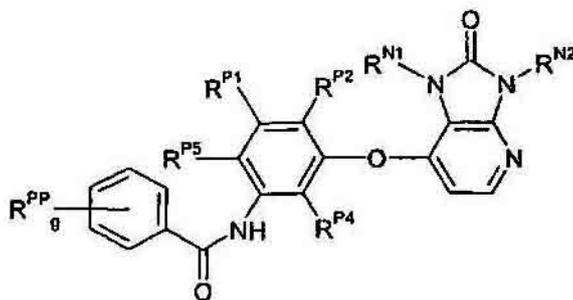
- 35



en la que:

- 5 R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 cada uno de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;
 g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada R^{PP} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A".

10 (O) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:

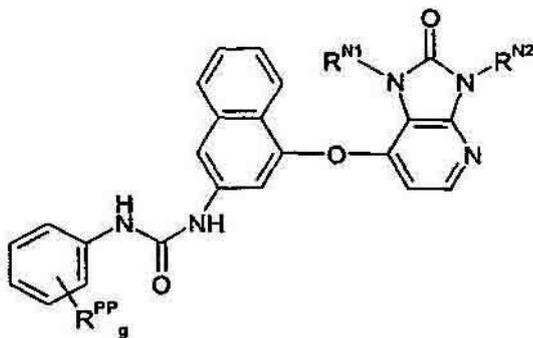


15

en la que:

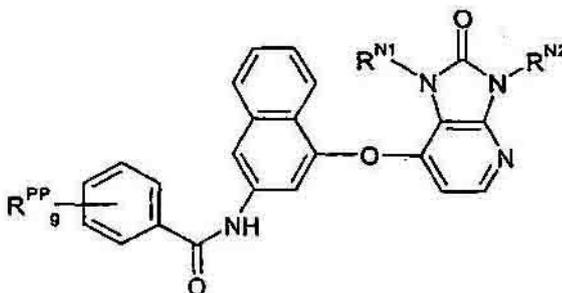
- 20 R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 cada uno de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} y R^{P4} es independientemente como se define en este documento;
 g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada R^{PP} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A".

25 (P) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



en la que:

- 5 R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada R^{PP} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A".
- 10 (Q) Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:

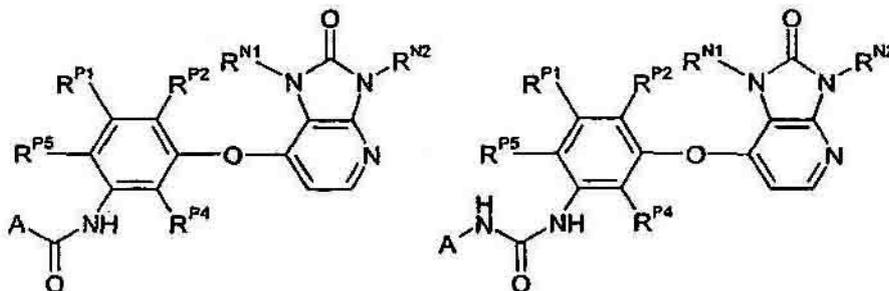


15 en la que:

- R^{N1} es independientemente como se define en este documento;
 R^{N2} es independientemente como se define en este documento;
 20 g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada R^{PP} es independientemente un sustituyente como se define bajo el encabezado "Sustituyentes en el grupo A".

Una clase especialmente preferida de compuestos

- 25 **[0306]** Una clase particularmente preferida de compuestos son compuestos seleccionados de compuestos de las siguientes fórmulas, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, amidas, ésteres, éteres, N-óxidos, formas químicamente protegidas y profármacos de los mismos:



en la que:

R^{N1} es independientemente -H o -Me;

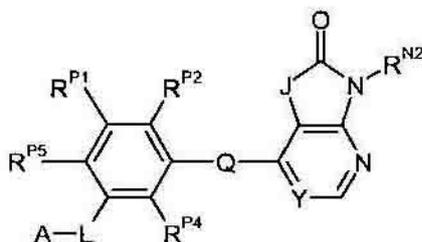
R^{N2} es independientemente -H o -Me;

5 cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P4} y R^{P5} es independientemente -H o -F; y

A es independientemente fenilo o pirazolilo; y está independientemente sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de: -F, -Cl, -Br, -I, - R^{ZZ} , -CF₃, -OH, -OR^{ZZ}, -OCF₃, -OCF₂CF₂H, -SCF₃, pirrolilo, piperidinilo, piperidinilo, y -Ph; en las que cada - R^{ZZ} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y en la que -Ph es fenilo y está independientemente sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de: -F, -Cl, -Br, -I, - R^{ZZ} , -CF₃, -OH, -OR^{ZZ} y -OCF₃.

Peso molecular

- 15 **[0307]** En una realización, el compuesto tiene un peso molecular de 300 a 1000.
- [0308]** En una realización, el límite inferior del intervalo es 325; 350; 375; 400; 425; 450.
- [0309]** En una realización, el límite superior del intervalo es 900; 800; 700; 600; 500.
- 20 **[0310]** En una realización, el intervalo es 300 a 900.
- [0311]** En una realización, el intervalo es 300 a 800.
- [0312]** En una realización, el intervalo es 300 a 700.
- 25 **[0313]** En una realización, el intervalo es 300 a 600.
- [0314]** En una realización, el intervalo es 300 a 500.
- 30 **[0315]** En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



35 en la que:

J es independientemente -NR^{N1}-;

R^{N1} es independientemente -H o -Me;

R^{N2} es independientemente -H o -Me;

40 Y es independientemente -CH = ;

Q es independientemente -O-;

cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -F o -Cl;

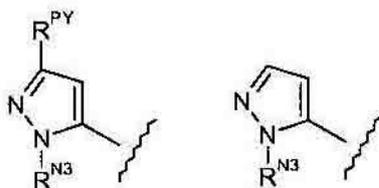
el grupo A-L- es independientemente A-NH-C(=O)-NH-, A-C(=O)-NH-, o A-NH-C(=O)-;

45 A es independientemente fenilo o pirazolilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados de: -(C=O)NH₂, -(C=O)NMe₂, -(C=O)NEt₂, -(C=O)N(iPr)₂, -(C=O)N(CH₂CH₂OH)₂, -(C=O)-morfolino, -(C=O)NHPh, -(C=O)NHCH₂Ph, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂, -OCH₂CH₂-morfolino, -OCH₂CH₂-piperazino, -OCH₂CH₂-pirrolidino, -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I, -NH₂, -NHMe, -NHMe, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -NHPh, -NHCH₂Ph, piperidino, piperazino, morfolino, -NH(C=O)Me, -NH(C=O)Et, -NH(C=O)nPr, -NH(C=O)Ph, -NHC(=O)CH₂Ph, -NMe(C=O)Me, -NMe(C=O)Et, -NMe(C=O)Ph, -NMeC(=O)CH₂Ph, -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHEt, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂, -SO₂-morfolino, -SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph, -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl, -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirranilo, morfolinilo, azetidino, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -

sBu, -tBu, -nPe, -iPe, ter-Pe, neo-Pe, -cPr, -cHex, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂-morfolino, -CH₂CH₂-piperazino, -CH₂CH₂-pirrolidino, y = O;

5 o:

A es un grupo pirazolilo seleccionado de grupos de las siguientes fórmulas:



10 en las que:

R^{PY} es independientemente alquilo C₁₋₇ saturado; y

15 R^{N3} es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me y -CF₃.

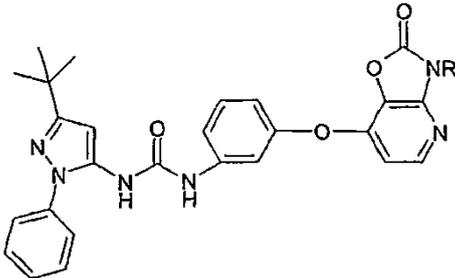
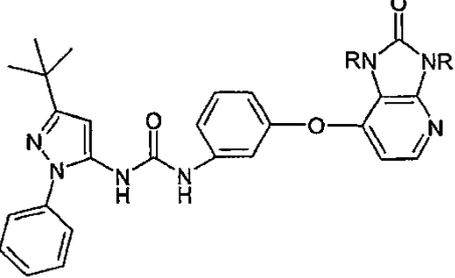
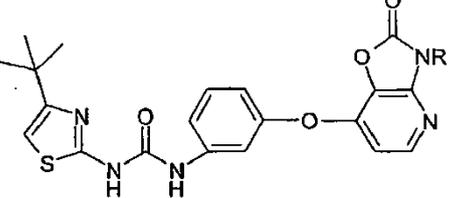
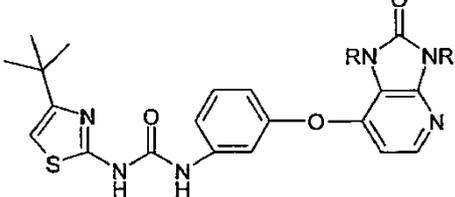
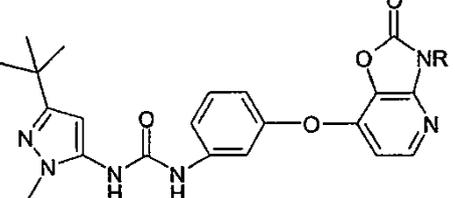
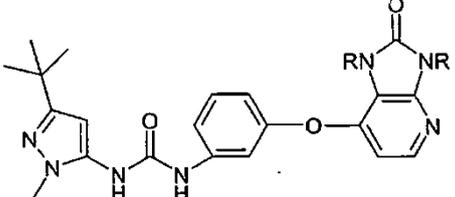
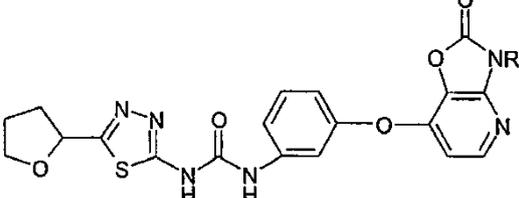
Algunas realizaciones preferidas

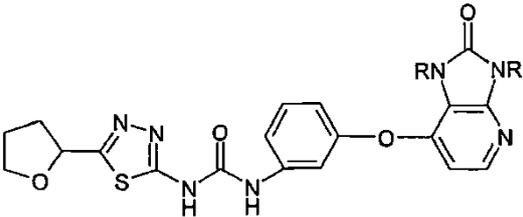
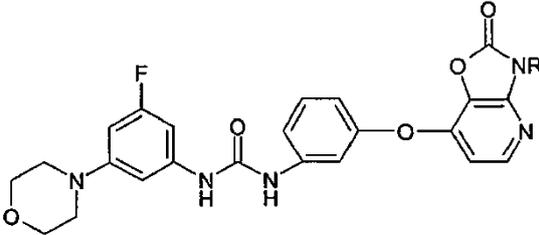
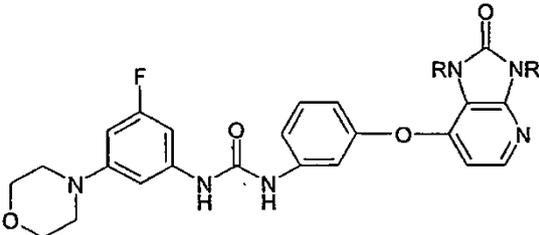
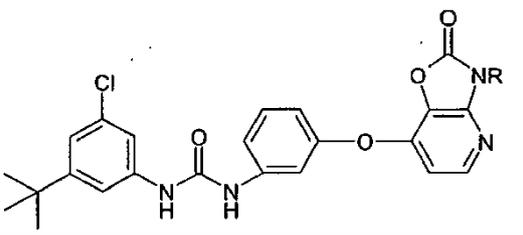
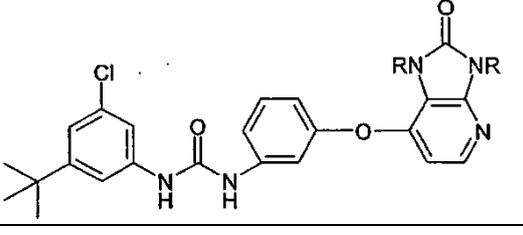
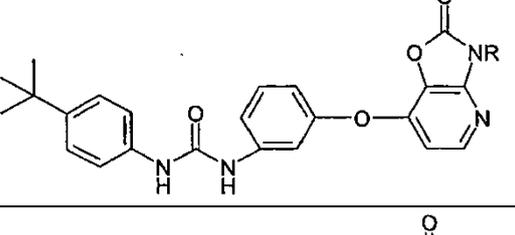
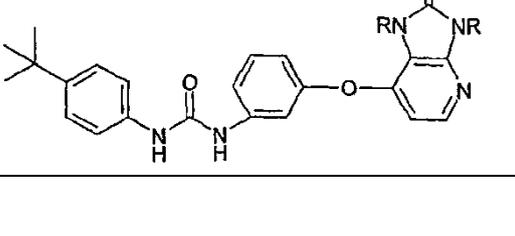
20 **[0316]** Todas las combinaciones posibles y compatibles de las realizaciones descritas anteriormente se desvelan explícitamente en este documento como si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran individualmente.

25 **[0317]** Ejemplos de algunos compuestos preferidos (en los que A-L- es A-NH-C(=O)-NH-, Q es -O- y Y es -CH=) (aquí cada R es independientemente -H o -Me) se muestran a continuación.

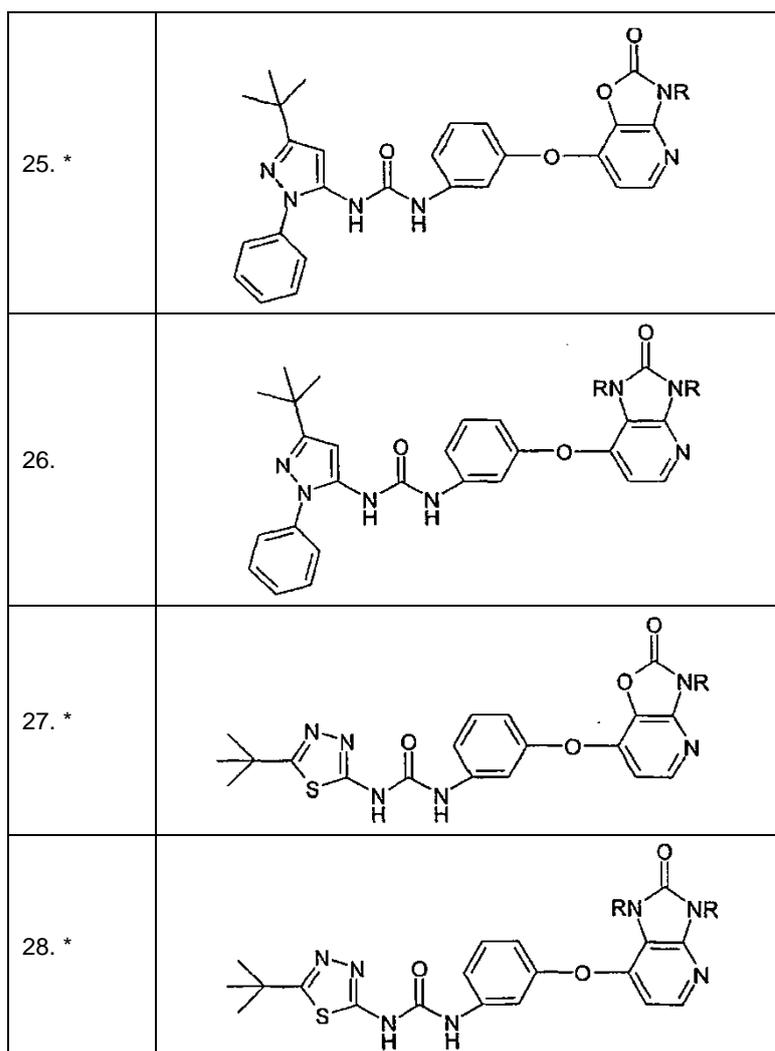
[0318] Los ejemplos marcados con un asterisco (" * ") no se encuentran dentro de la invención.

1. *	
2.	
3. *	

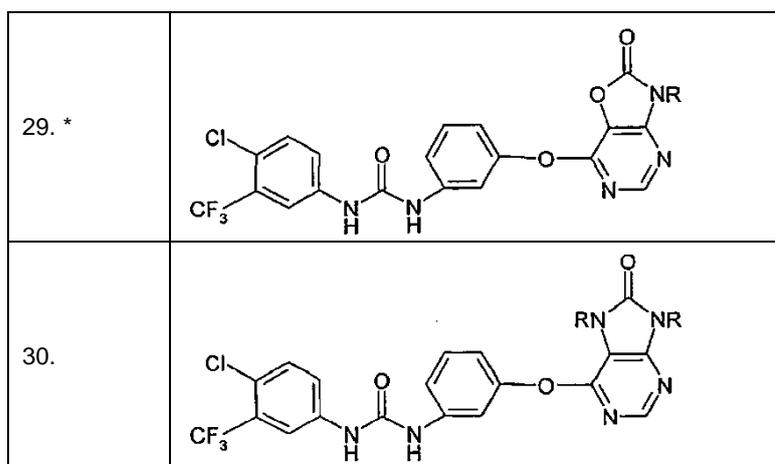
5. *	
6.	
7. *	
8. *	
9. *	
10.	
11. *	

12. *	
13. *	
14.	
15. *	
16.	
17. *	
18.	

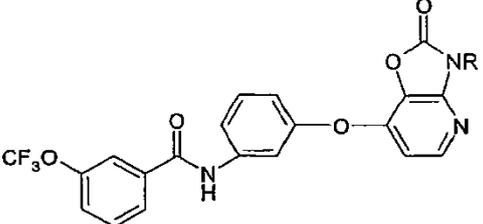
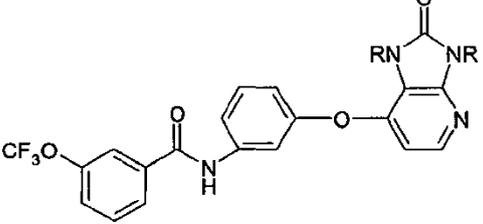
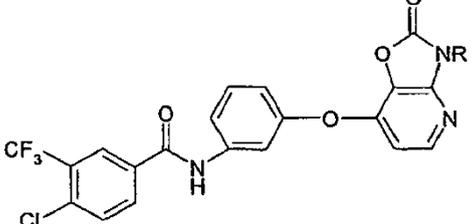
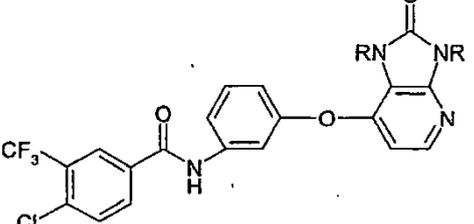
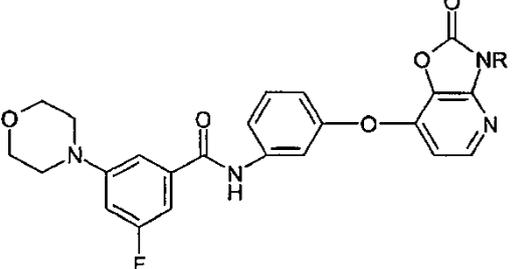
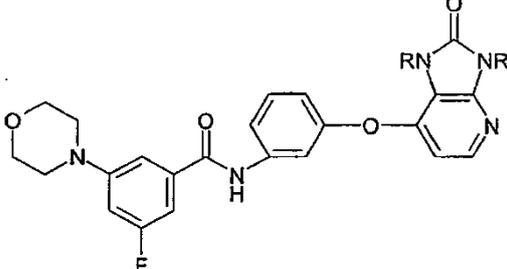
19. *	<chem>Clc1cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)Nc2ccc(Oc3ccn(c3=O)NR)c2)c1</chem>
20.	<chem>Clc1cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)Nc2ccc(Oc3ccn(c3=O)NR)c2)c1</chem>
21. *	<chem>C1CCNCC1c2ccn(c2)NC(=O)Nc3ccc(Oc4ccn(c4=O)NR)c3</chem>
22. *	<chem>C1CCNCC1c2ccn(c2)NC(=O)Nc3ccc(Oc4ccn(c4=O)NR)c3</chem>
23. *	<chem>CC(C)(C)c1cnc2c1cnc2c3ccn(c3)NC(=O)Nc4ccc(Oc5ccn(c5=O)NR)c4</chem>
24.	<chem>CC(C)(C)c1cnc2c1cnc2c3ccn(c3)NC(=O)Nc4ccc(Oc5ccn(c5=O)NR)c4</chem>

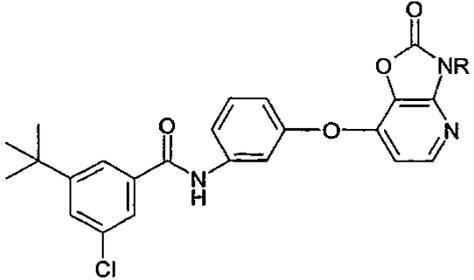
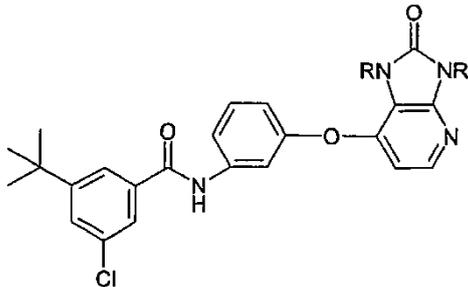
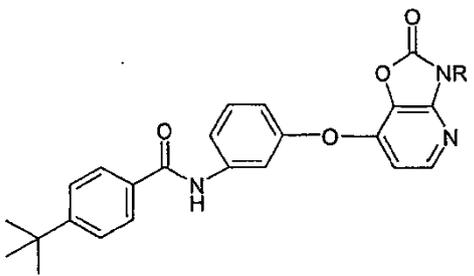
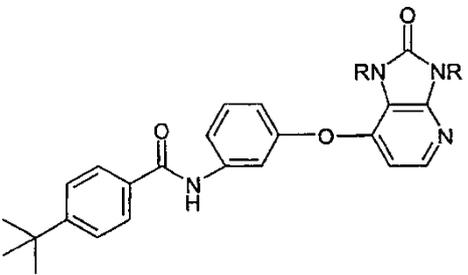
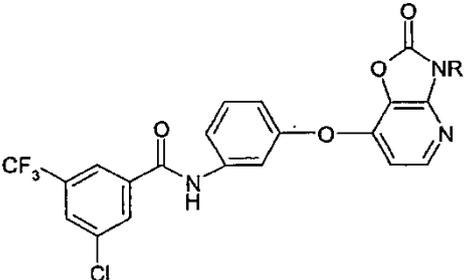
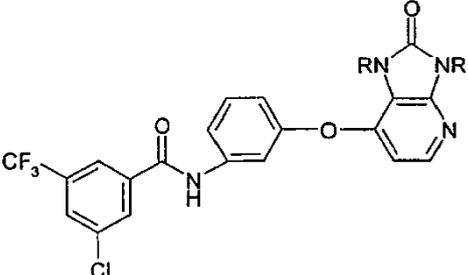


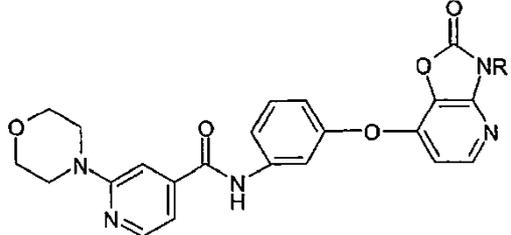
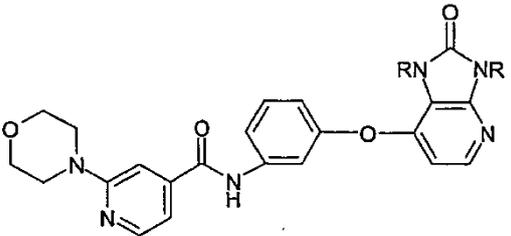
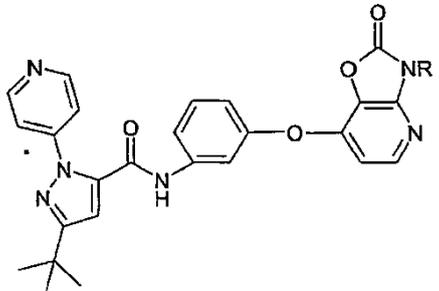
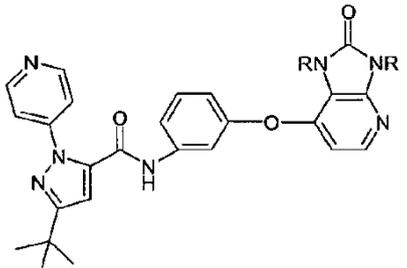
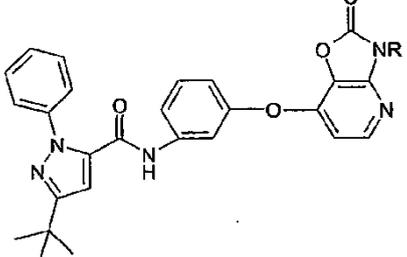
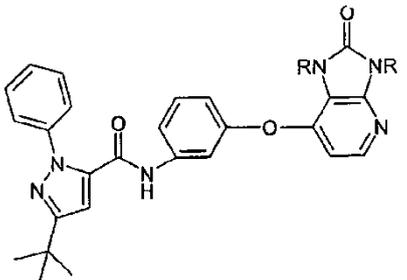
[0319] Ejemplos de algunos compuestos preferidos (en los que A-L- es A-NH-C(=O)-NH-, Q es -O- y Y es -N =) (aquí cada R es independientemente -H o -Me) se muestran a continuación.

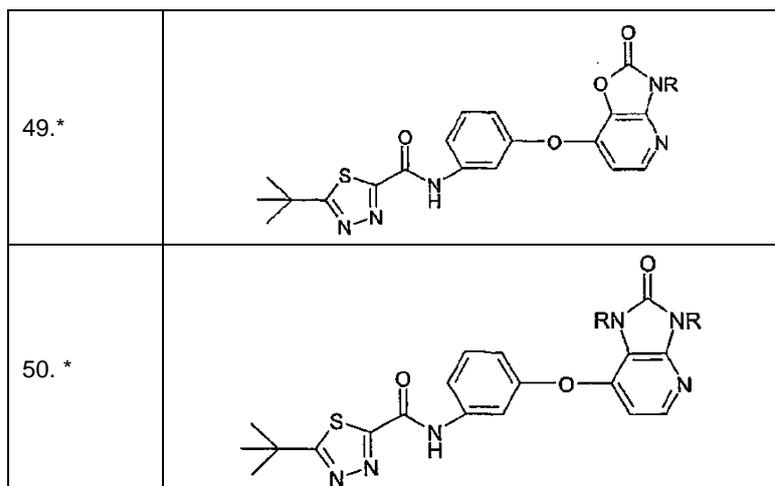


5 **[0320]** Ejemplos de algunos compuestos preferidos (en los que A-L- es A-C(=O)-NH-, Q es -O- y Y es -CH =) (aquí cada R es independientemente -H o -Me) se muestran a continuación.

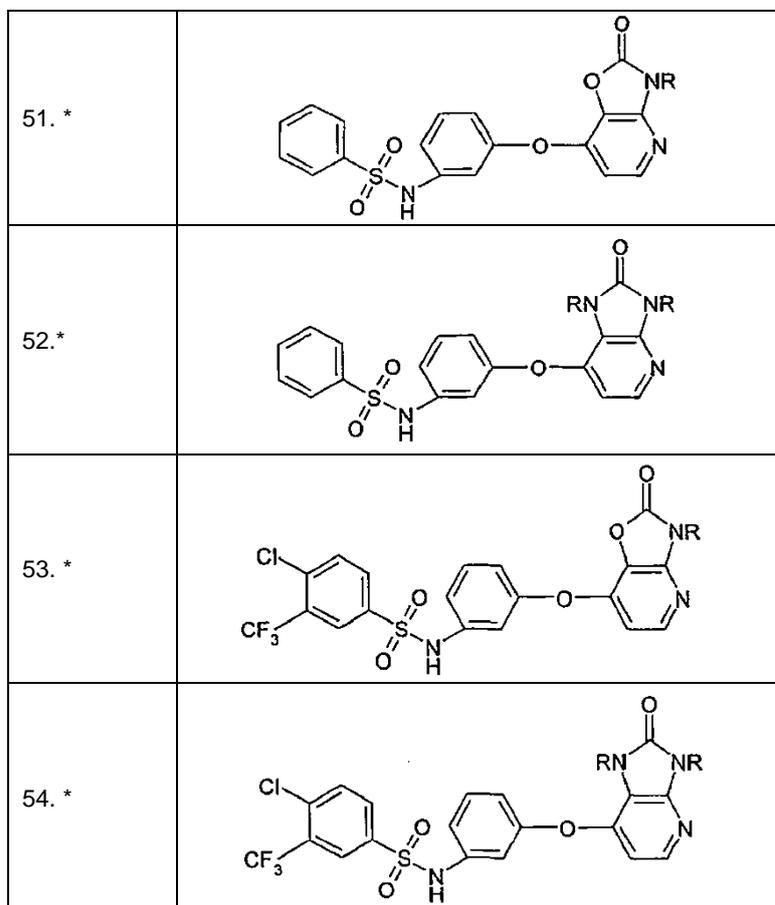
31. *	 <chem>COc1ccc(NC(=O)c2ccc(Oc3ccncc3C4=NRN4=O)cc2)cc1</chem>
32.	 <chem>COc1ccc(NC(=O)c2ccc(Oc3ccncc3C4=NRNR4=O)cc2)cc1</chem>
33. *	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)c2ccc(Oc3ccncc3C4=NRN4=O)cc2)c(C(F)(F)F)c1</chem>
34.	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)c2ccc(Oc3ccncc3C4=NRNR4=O)cc2)c(C(F)(F)F)c1</chem>
35. *	 <chem>Fc1ccc(NC(=O)c2ccc(Oc3ccncc3C4=NRN4=O)cc2)c(N3CCOCC3)c1</chem>
36.	 <chem>Fc1ccc(NC(=O)c2ccc(Oc3ccncc3C4=NRNR4=O)cc2)c(N3CCOCC3)c1</chem>

37. *	
38.	
39. *	
40.	
41. *	
42.	

43. *	
44. *	
45. *	
46.	
47. *	
48.	

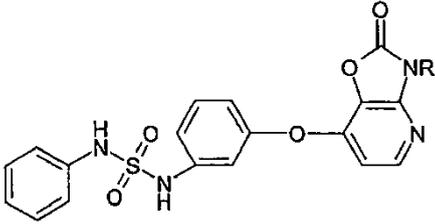
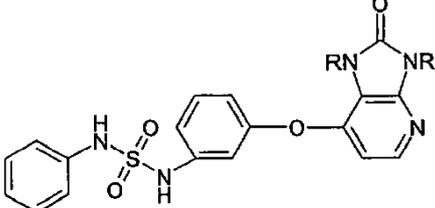
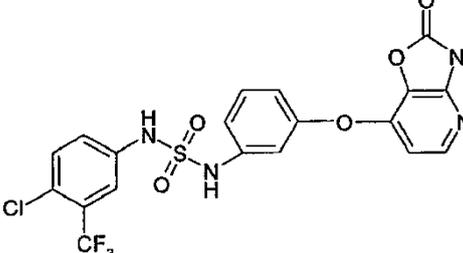
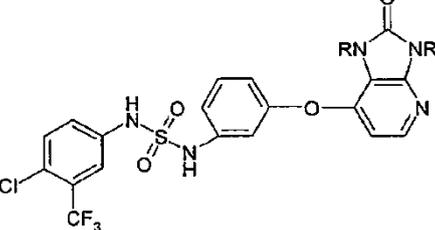


[0321] Ejemplos de algunos compuestos preferidos (en los que A-L es A-S(=O)₂-NH-, Q es -O- y Y es -CH=) (aquí cada R es independientemente -H o -Me) se muestran a continuación.

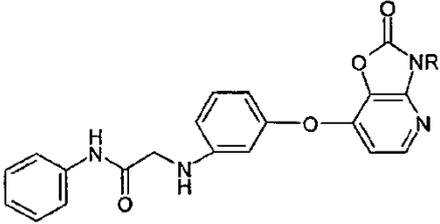
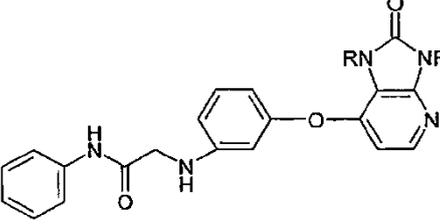


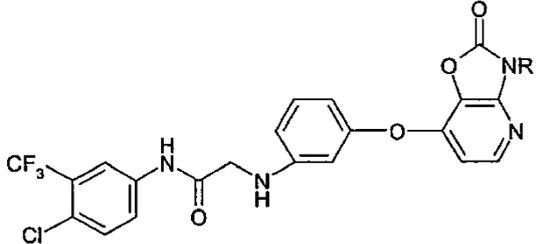
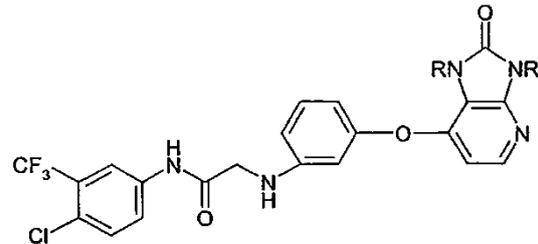
5

[0322] Ejemplos de algunos compuestos preferidos (en los que A-L es A-NH-S(=O)₂-NH-, Q es -O- y Y es -CH=) (aquí cada R es independientemente -H o -Me) se muestran a continuación.

55. *	
56. *	
57. *	
58. *	

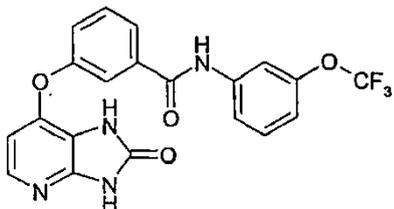
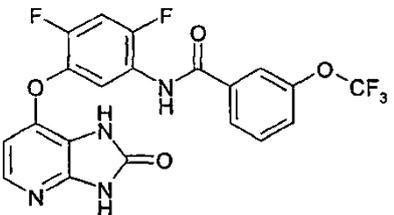
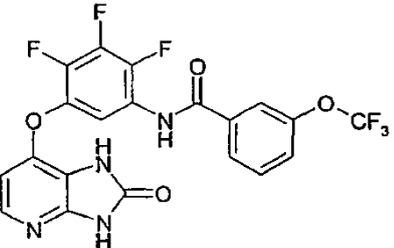
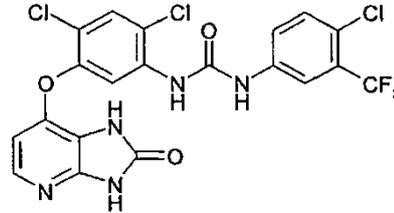
[0323] Ejemplos de algunos compuestos preferidos (en los que A-L- es A-NH-C(=O)-CH₂-NH-, Q es -O- y Y es -CH=) (aquí cada R es independientemente -H o -Me) se muestran a continuación.

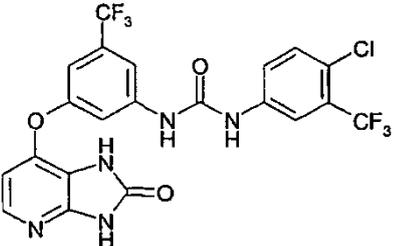
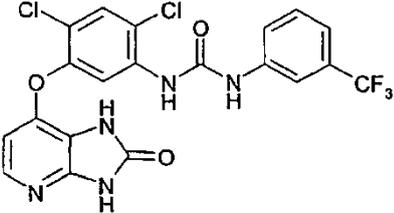
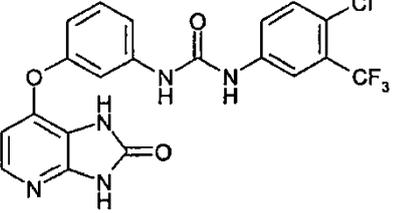
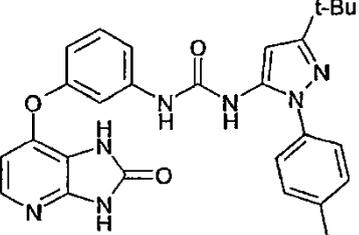
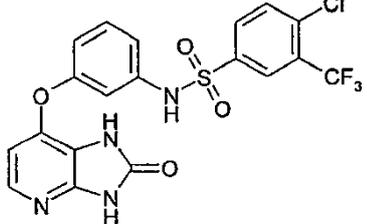
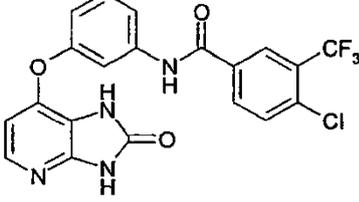
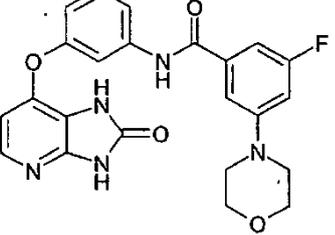
59. *	
60. *	

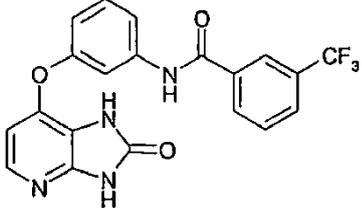
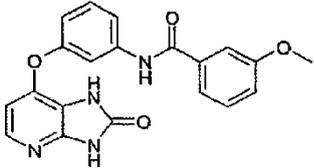
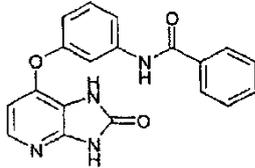
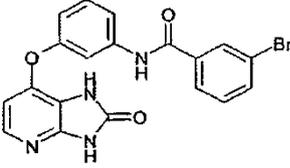
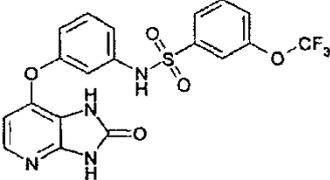
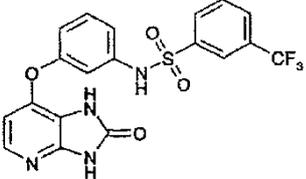
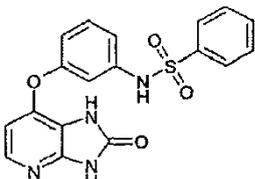
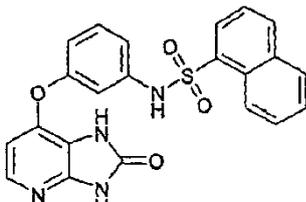
61.*	
62.*	

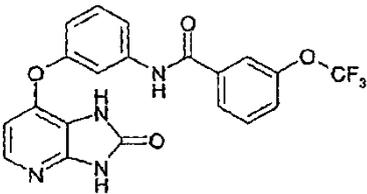
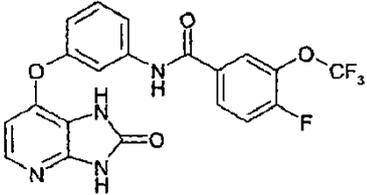
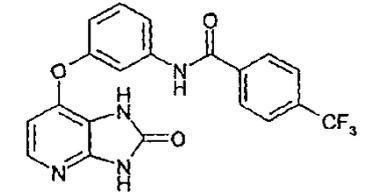
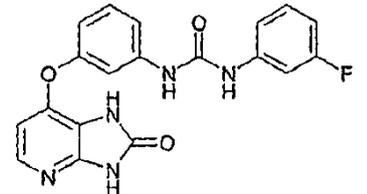
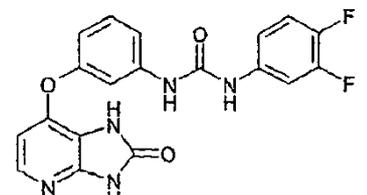
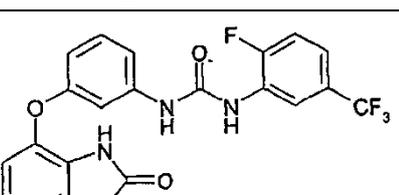
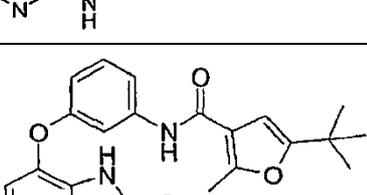
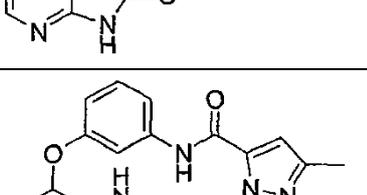
[0324]

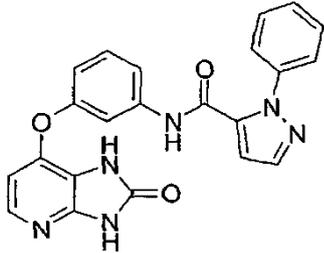
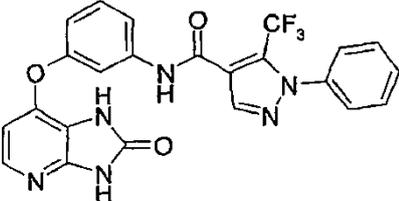
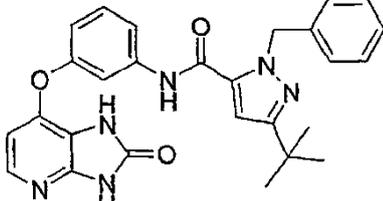
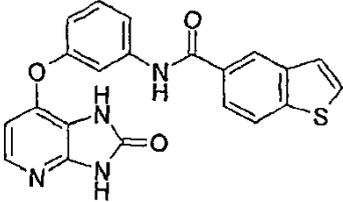
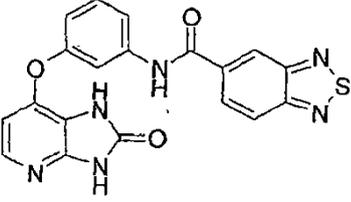
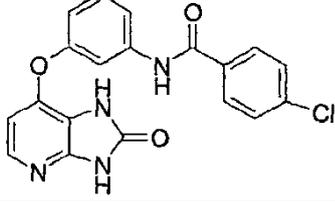
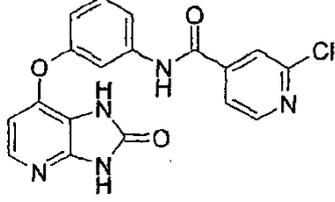
Ejemplos adicionales de compuestos incluyen los siguientes:

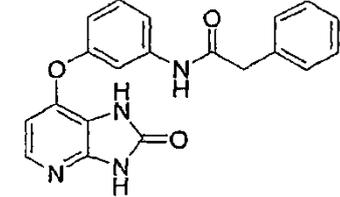
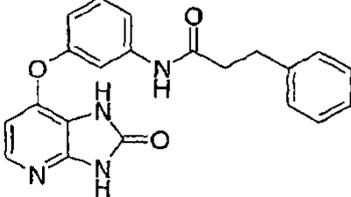
1		CJS 3256
2		CJS 3440
3		CJS 3441
4		CJS 3513

5		CJS 3517
6		CJS 3518
7		CJS 3678
8		CJS 3683
9*		CJS 3684
10		CJS 3685
11		CJS 3686

12		CJS 3687
13		CJS 3688
14		CJS 3689
15		CJS 3690
16*		CJS 3691
17*		CJS 3692
18*		CJS 3693
19*		CJS 3694

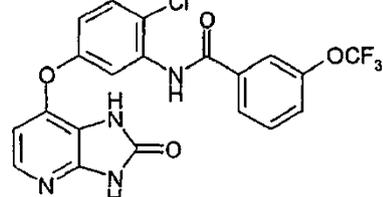
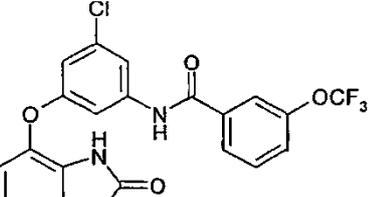
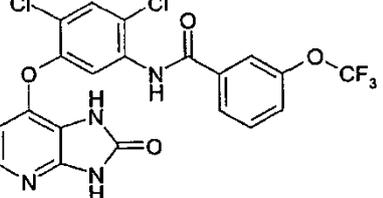
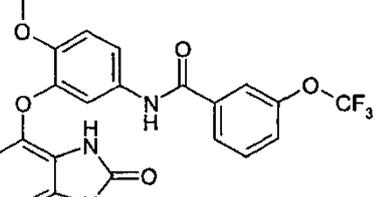
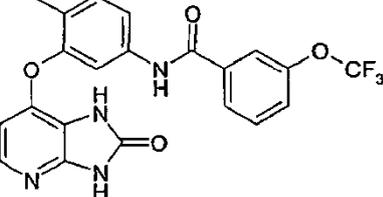
20		CJS 3695
21		CJS 3696
22		CJS 3697
23		CJS 3717
24		CJS 3720
25		CJS 3721
26*		CJS 3722
27		CJS 3724

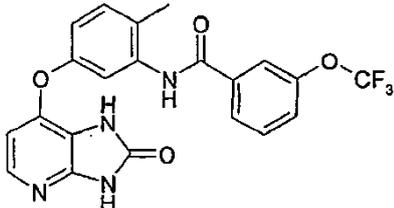
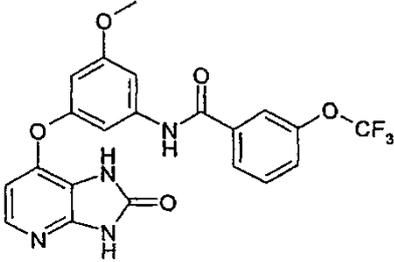
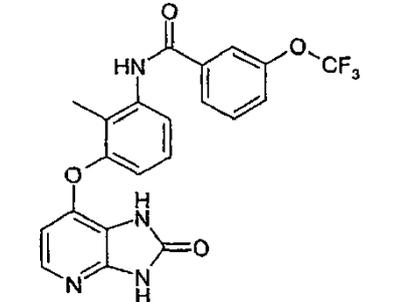
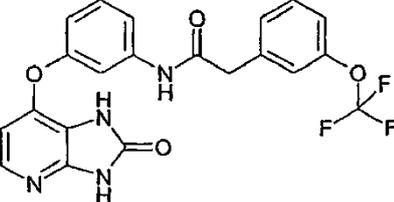
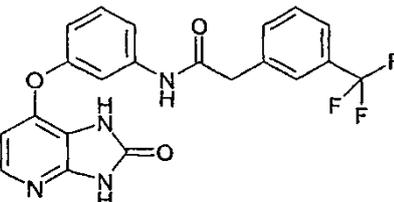
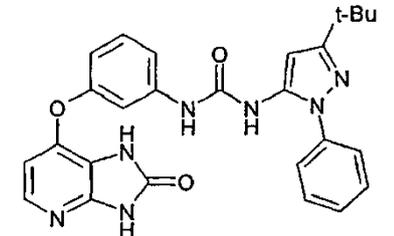
28		CJS 3725
29		CJS 3726
30		CJS 3727
31*		CJS 3728
32*		CJS 3729
33		CJS 3730
34*		CJS 3731

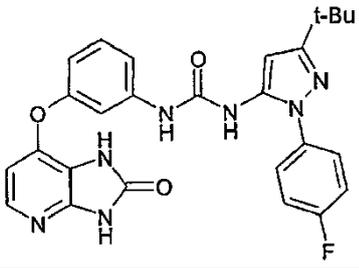
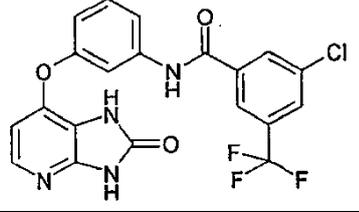
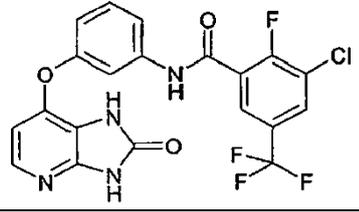
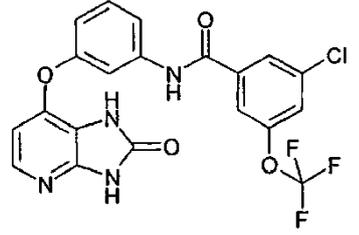
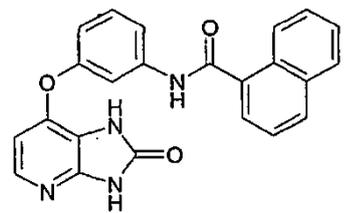
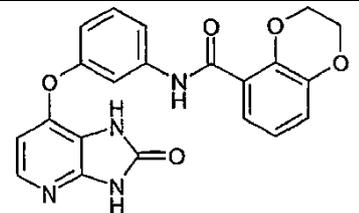
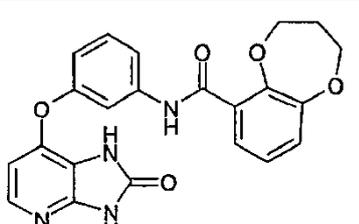
35*		CJS 3732
36*		CJS 3733

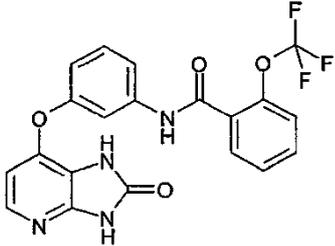
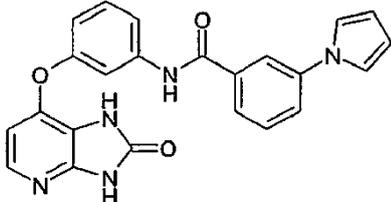
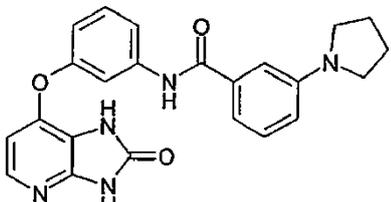
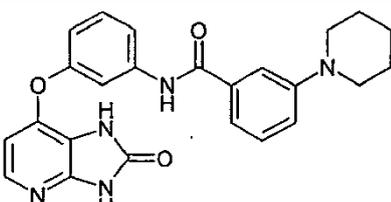
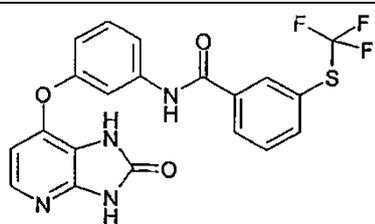
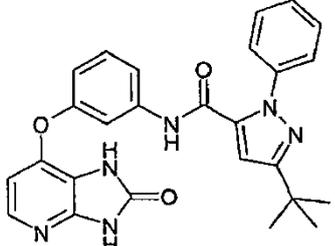
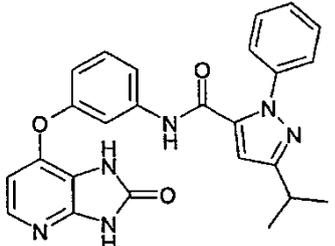
[0325]

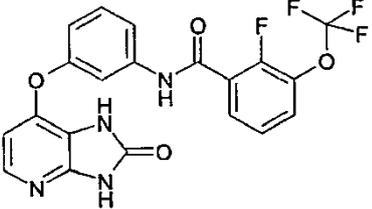
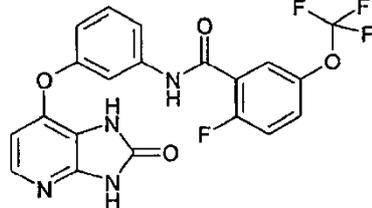
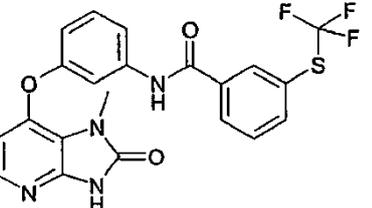
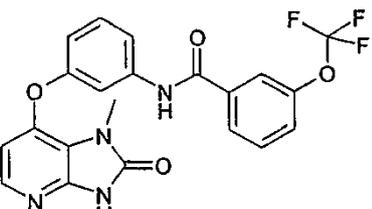
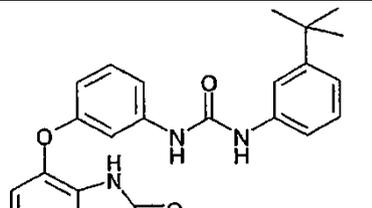
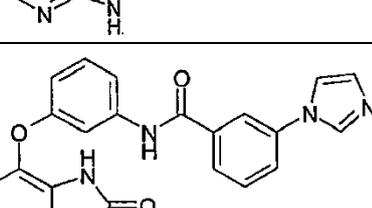
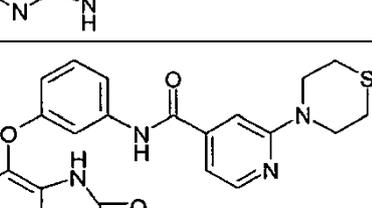
Ejemplos adicionales de compuestos incluyen los siguientes:

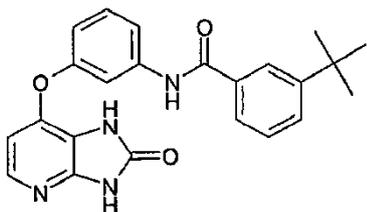
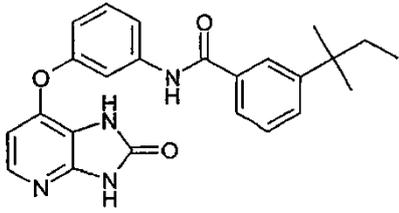
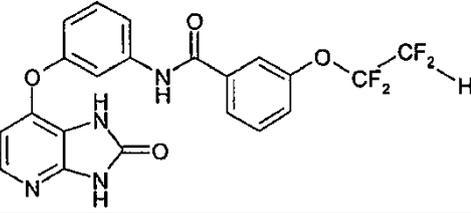
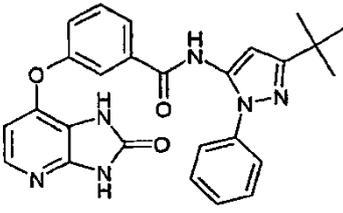
37		CJS 3442
38		CJS 3443
39		CJS 3521
40*		CJS 3522
41		CJS 3523

42		CJS 3524
43*		CJS 3525
44		CJS 3526
45*		CJS 3735
46*		CJS 3736
47		CJS 3741

48		CJS 3742
49		CJS 3743
50		CJS 3744
51		CJS 3745
52*		CJS 3747
53*		CJS 3748
54*		CJS 3749

55		CJS 3751
56		CJS 3752
57		CJS 3753
58		CJS 3754
59*		CJS 3756
60		CJS 3757
61		CJS 3758

62		CJS 3759
63		CJS 3760
64*		CJS 3767
65		CJS 3768
66		CJS 3779
67		CJS 3900
68*		CJS 3901

69		CJS 3902
70*		CJS 3903
71		CJS 3904
72		CJS 3906

Términos químicos

- 5 **[0326]** El término “carbo”, “carbilo”, “hidrocarbo” e “hidrocarbilo”, como se usan en este documento, se refieren a compuestos y/o grupos que sólo tienen átomos de carbono e hidrógeno (pero véase “carbocíclico” más adelante).
- 10 **[0327]** El término “hetero”, como se usa en este documento, se refiere a compuestos y/o grupos que tienen al menos un heteroátomo, por ejemplo, heteroátomos multivalentes (que también son adecuados como heteroátomos de anillo) tales como boro, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y selenio (más comúnmente nitrógeno, oxígeno y azufre) y heteroátomos monovalentes tales como flúor, cloro, bromo y yodo.
- 15 **[0328]** El término “saturado”, como se usa en este documento, se refiere a compuestos y/o grupos que no tienen ningún doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono.
- 20 **[0329]** El término “insaturado”, como se usa en este documento, se refiere a compuestos y/o grupos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono. Los compuestos y/o grupos pueden estar parcialmente insaturados o completamente insaturados.
- 25 **[0330]** El término “alifático”, como se usa en este documento, se refiere a compuestos y/o grupos que son lineales o ramificados, pero no cíclicos (también conocidos como grupos “acíclicos” o “de cadena abierta”).
- 30 **[0331]** El término “anillo”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo cerrado de 3 a 10 átomos de anillo covalentemente ligados, más preferentemente 3 a 8 átomos de anillo covalentemente ligados, todavía más preferentemente 5 a 6 átomos de anillo covalentemente ligados. Un anillo puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. El término “anillo alicíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo que no es un anillo aromático.
- [0332]** El término “anillo carbocíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo en el que todos los átomos de anillo son átomos de carbono.
- [0333]** El término “anillo carboaromático”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo aromático en el que todos los átomos de anillo son átomos de carbono.

- 5 **[0334]** El término “anillo heterocíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo en el que al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo de anillo multivalente, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, silicio, oxígeno o azufre, aunque más comúnmente nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente, el anillo heterocíclico tiene de 1 a 4 heteroátomos de anillo.
- [0335]** El término “compuesto cíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que tiene al menos un anillo. El término “cíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto cíclico.
- 10 **[0336]** Si un compuesto cíclico tiene dos o más anillos, pueden fusionarse (por ejemplo, como en naftaleno, decalina, etc.), unirse por puentes (por ejemplo, como en norbornano, adamantano, etc.), espiro (por ejemplo, como en espiro[3.3]heptano), o una combinación de los mismos. Compuestos cíclicos con un anillo pueden denominarse en lo sucesivo “monocíclicos” o “mononucleares”, mientras que compuestos cíclicos con dos o más anillos pueden denominarse en lo sucesivo “policíclicos” o “polinucleares”.
- 15 **[0337]** El término “compuesto carbocíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto cíclico que sólo tiene anillo(s) carbocíclico(s).
- [0338]** El término “compuesto heterocíclico”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto cíclico que tiene al menos un anillo heterocíclico.
- 20 **[0339]** El término “compuesto aromático”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto cíclico que tiene al menos un anillo aromático.
- 25 **[0340]** El término “compuesto carboaromático”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto cíclico que sólo tiene anillo(s) carboaromático(s).
- [0341]** El término “compuesto heteroaromático”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto cíclico que tiene al menos un anillo heteroaromático.
- 30 **[0342]** La frase “opcionalmente sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo parental que puede estar sin sustituir o que puede estar sustituido.
- [0343]** A menos que se especifique de otro modo, el término “sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo parental que lleva uno o más sustituyentes. El término “sustituyente” se usa en este documento en el sentido convencional y se refiere a un resto químico que está covalentemente unido a, o si es apropiado, fusionado con, un grupo parental. Una amplia variedad de sustituyentes son muy conocidos, y procedimientos para su formación e introducción en una variedad de grupos parentales también son muy conocidos.
- 35 **[0344]** El término “alquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto de hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado o insaturado (por ejemplo, parcialmente insaturado, completamente insaturado). Por tanto, el término “alquilo” incluye las subclases alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, etc., tratadas más adelante.
- 40 **[0345]** En el contexto de grupos alquilo, los prefijos (por ejemplo, C₁₄, C₁₋₇, C₁₋₂₀, C₂₋₇, C₃₋₇, etc.) denotan el número de átomos de carbono, o intervalo de número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₄”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de grupos alquilo incluyen alquilo C₁₋₄ (“alquilo inferior”), alquilo C₁₋₇ y alquilo C₁₋₂₀. Obsérvese que el primer prefijo puede variar según otras limitaciones; por ejemplo, para grupos alquilo insaturados, el primer prefijo debe ser al menos 2; para grupos alquilo cíclicos y ramificados, el primer prefijo debe ser al menos 3; etc.
- 50 **[0346]** Ejemplos de grupos alquilo saturados (sin sustituir) incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃), butilo (C₄), pentilo (C₅), hexilo (C₆), heptilo (C₇), octilo (C₈), nonilo (C₉), decilo (C₁₀), undecilo (C₁₁), dodecilo (C₁₂), tridecilo (C₁₃), tetradecilo (C₁₄), pentadecilo (C₁₅) y eicodécilo (C₂₀).
- 55 **[0347]** Ejemplos de grupos alquilo lineales saturados (sin sustituir) incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), n-butilo (C₄), n-pentilo (amililo) (C₅), n-hexilo (C₆) y n-heptilo (C₇).
- 60 **[0348]** Ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados (sin sustituir) incluyen iso-propilo (C₃), iso-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), iso-pentilo (C₅) y neo-pentilo (C₅).
- [0349]** Alquenilo: El término “alquenilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos de grupos alquenilo incluyen alquenilo C₂₋₄,
- 65

alqueno C_{2-7} , alqueno C_{2-20} .

[0350] Ejemplos de grupos alqueno insaturados (sin sustituir) incluyen, pero no se limitan a, eteno (vinilo, $-CH = CH_2$), 1-propeno ($-CH = CH-CH_3$), 2-propeno (alilo, $-CH-CH = CH_2$), isopropeno (1-metilvinilo, $-C(CH_3) = CH_2$), buteno (C_4), penteno (C_5) y hexeno (C_6).

[0351] Alqueno: El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos de grupos alqueno incluyen alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-7} , alqueno C_{2-20} .

[0352] Ejemplos de grupos alqueno insaturados (sin sustituir) incluyen, pero no se limitan a, etino (etino, $-C \equiv CH$) y 2-propino (propargilo, $-CH_2-C \equiv CH$).

[0353] Cicloalquilo: El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo que también es un grupo cicloalquilo; es decir, un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, cuyo anillo carbocíclico puede estar saturado o insaturado (por ejemplo, parcialmente insaturado, completamente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), que incluye de 3 a 20 átomos de anillo. Por tanto, el término "cicloalquilo" incluye las subclases cicloalqueno y cicloalqueno. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo. Ejemplos de grupos de grupos cicloalquilo incluyen cicloalquilo C_{3-20} , cicloalquilo C_{3-15} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-7} .

[0354] Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

compuestos de hidrocarburo monocíclico saturado:

ciclopropano (C_3), ciclobutano (C_4), ciclopentano (C_5), ciclohexano (C_6), cicloheptano (C_7), metilciclopropano (C_4), dimetilciclopropano (C_5), metilciclobutano (C_5), dimetilciclobutano (C_6), metilciclopentano (C_6), dimetilciclopentano (C_7), metilciclohexano (C_7), dimetilciclohexano (C_8), metano (C_{10});

compuestos de hidrocarburo monocíclico insaturado:

ciclopropeno (C_3), ciclobuteno (C_4), ciclopenteno (C_5), ciclohexeno (C_6), metilciclopropeno (C_4), dimetilciclopropeno (C_5), metilciclobuteno (C_5), dimetilciclobuteno (C_6), metilciclopenteno (C_6), dimetilciclopenteno (C_7), metilciclohexeno (C_7), dimetilciclohexeno (C_8);

compuestos de hidrocarburo policíclico saturado:

tujano (C_{10}), carano (C_{10}), pinano (C_{10}), bornano (C_{10}), norcarano (C_7), norpinano (C_7), norbornano (C_7), adamantano (C_{10}), decalina (decahidronaftaleno) (C_{10});

compuestos de hidrocarburo policíclico insaturado:

canfeno (C_{10}), limoneno (C_{10}), pineno (C_{10});

compuestos de hidrocarburo policíclico que tienen un anillo aromático:

indeno (C_9), indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C_9), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C_{10}), acenafteno (C_{12}), fluoreno (C_{13}), fenaleno (C_{13}), acefenantreno (C_{15}), aceantreno (C_{16}), colantreno (C_{20}).

[0355] Carbociclilo: El término "carbociclilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo no aromático de un compuesto carbocíclico, resto que tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique de otro modo). Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo.

[0356] En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C_{3-20} , C_{3-7} , C_{5-6} , etc.) denotan el número de átomos de anillo, o intervalo de número de átomos de anillo. Por ejemplo, el término "carbociclilo C_{5-6} ", como se usa en este documento, se refiere a un grupo carbociclilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo. Ejemplos de grupos de grupos carbociclilo incluyen carbociclilo C_{3-20} , carbociclilo C_{3-10} , carbociclilo C_{5-10} , carbociclilo C_{3-7} y carbociclilo C_{5-7} .

[0357] Ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos anteriormente como grupos cicloalquilo; y aquellos descritos más adelante como grupos carboarilo.

[0358] El término "heterociclilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto heterocíclico, resto que tiene de 3 a 20

átomos de anillo (a menos que se especifique de otro modo), de los que de 1 a 10 son heteroátomos de anillo. Preferentemente; cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo, de los que de 1 a 4 son heteroátomos de anillo.

[0359] En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) denotan el número de átomos de anillo, o intervalo de número de átomos de anillo, tanto si son átomos de carbono como heteroátomos. Por ejemplo, el término "heterociclilo C₅₋₆", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo. Ejemplos de grupos de grupos heterociclilo incluyen heterociclilo C₃₋₂₀, heterociclilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₁₅, heterociclilo C₅₋₁₅, heterociclilo C₃₋₁₂, heterociclilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₅₋₁₀, heterociclilo C₃₋₇, heterociclilo C₅₋₇ y heterociclilo C₅₋₆.

[0360] Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos (no aromáticos) incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), dihidropiridina (C₆), tetrahidropiridina (C₆), azepina (C₇);

O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetrahidrofurano) (C₅), oxol (dihidrofurano) (C₅), oxano (tetrahidropirano) (C₆), dihidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);

S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C₅), tiano (tetrahidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);

O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆) y dioxepano (C₇);

O₃: trioxano (C₆);

N₂: imidazolidina (C₆), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (dihidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);

N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅), dihidrooxazol (C₅), tetrahidroisoxazol (C₅), dihidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetrahidrooxazina (C₆), dihidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);

N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);

N₂O₁: oxadiazina (C₆);

O₁S₁: oxatiol (C₅) y oxatiano (tioxano) (C₆); y,

N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

[0361] Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos (no aromáticos) sustituidos incluyen aquellos derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C₅), tales como arabinofurano, lixofurano, ribofurano y xilofurano, y piranosas (C₆) tales como alopirano, altropirano, glucopirano, manopirano, gulopirano, idopirano, galactopirano y talopirano.

[0362] Ejemplos de grupos heterociclilo que también son grupos heteroarilo se describen más adelante con grupos arilo.

[0363] El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático, resto que tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique de otro modo). Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos de anillo.

[0364] En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆, etc.) denotan el número de átomos de anillo, o intervalo de número de átomos de anillo, tanto si son átomos de carbono como heteroátomos. Por ejemplo, el término "arilo C₅₋₆", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo. Ejemplos de grupos de grupos arilo incluyen arilo C₅₋₂₀, arilo C₅₋₁₅, arilo C₅₋₁₂, arilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₇, arilo C₅₋₆, arilo C₅ y arilo C₆.

[0365] Los átomos de anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarilo". Ejemplos de grupos carboarilo incluyen carboarilo C₃₋₂₀, carboarilo C₅₋₂₀, carboarilo C₅₋₁₅, carboarilo C₅₋₁₂, carboarilo C₅₋₁₀, carboarilo C₅₋₇, carboarilo C₅₋₆, carboarilo C₅ y carboarilo C₆.

[0366] Ejemplos de grupos carboarilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de benceno (es decir, fenilo) (C₆), naftaleno (C₁₀), azuleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄), naftaceno (C₁₈) y pireno (C₁₆).

[0367] Ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos condensados, al menos uno de los cuales es un anillo aromático, incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), indeno (C₉), isoindeno (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (C₁₀), acenafteno (C₁₂), fluoreno (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅) y aceantreno (C₁₆).

5 **[0368]** Alternativamente, los átomos de anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en "grupos heteroarilo". Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen heteroarilo C₃₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₁₅, heteroarilo C₅₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₇, heteroarilo C₅₋₆, heteroarilo C₅ y heteroarilo C₆.

10 **[0369]** Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

N₁: pirrol (azol) (C₅), piridina (azina) (C₆);

O₁: furano (oxol) (C₅);

S₁: tiofeno (tiol) (C₅);

15 N₁O₁: oxazol (C₅), isoxazol (C₅), isoxazina (C₆);

N₂O₁: oxadiazol (furazano) (C₅);

N₃O₁: oxatriazol (C₅);

N₁S₁: tiazol (C₅), isotiazol (C₅);

20 N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pirazol (1,2-diazol) (C₅), piridazina (1,2-diazina) (C₆), pirimidina (1,3-diazina) (C₆) (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C₆);

N₃: triazol (C₅), triazina (C₆); y,

N₄: tetrazol (C₅).

25 **[0370]** Ejemplos de grupos heterocíclicos (algunos de los cuales también son grupos heteroarilo) que comprenden anillos condensados, incluyen, pero no se limitan a:

30 grupos heterocíclicos C₉ (con 2 anillos condensados) derivados de benzofurano (O₁), isobenzofurano (O₁), indol (N₁), isoindol (N₁), indolizina (N₁), indolina (N₁), isoindolina (N₁), purina (N₄) (por ejemplo, adenina, guanina), bencimidazol (N₂), indazol (N₂), benzoxazol (N₁O₁), bencisoxazol (N₁O₁), benzodioxol (O₂), benzofurazano (N₂O₁), benzotriazol (N₃), benzotiofurano (S₁), benzotiazol (N₁S₁), benzotiadiazol (N₂S);

35 grupos heterocíclicos C₁₀ (con 2 anillos condensados) derivados de cromeno (O₁), isocromeno (O₁), cromano (O₁), isocromano (O₁), benzodioxano (O₂), quinolina (N₁), isoquinolina (N₁), quinolizina (N₁), benzoxazina (N₁O₁), benzodiazina (N₂), piridopiridina (N₂), quinoxalina (N₂), quinazolina (N₂), cinolina (N₂), ftalazina (N₂), naltiridina (N₂), pteridina (N₄);

grupos heterocíclicos C₁₁ (con 2 anillos condensados) derivados de benzodiazepina (N₂);

40 grupos heterocíclicos C₁₃ (con 3 anillos condensados) derivados de carbazol (N₁), dibenzofurano (O₁), dibenzotiofeno (S₁), carbolina (N₂), perimidina (N₂), piridoindol (N₂); y

45 grupos heterocíclicos C₁₄ (con 3 anillos condensados) derivados de acridina (N₁), xanteno (O₁), tioxanteno (S₁), oxantreno (O₂), fenoxatiína (O₁S₁), fenazina (N₂), fenoxazina (N₁O₁), fenotiazina (N₁S₁), tiantreno (S₂), fenantridina (N₁), fenantrolina (N₂), fenazina (N₂).

50 **[0371]** Grupos heterocíclicos (incluyendo grupos heteroarilo) que tienen un átomo de anillo de nitrógeno en forma de un grupo -NH- pueden estar N-sustituídos, es decir, como -NR-. Por ejemplo, pirrol puede estar sustituido con N-metilo para dar N-metilpirrol. Ejemplos de N-sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, y grupos acilo.

55 **[0372]** Grupos heterocíclicos (incluyendo grupos heteroarilo) que tienen un átomo de anillo de nitrógeno en forma de un grupo -N= puede estar sustituido en forma de un N-óxido, es decir, como -N(→O) = (también denotado -N⁺(→O⁻) =). Por ejemplo, la quinolina puede sustituirse para dar N-óxido de quinolina; la piridina para dar N-óxido de piridina; benzofurazano para dar N-óxido de benzofurazano (también conocido como benzofuroxano).

[0373] Grupos cíclicos adicionales pueden llevar uno o más grupos oxo (=O) en átomos de carbono del anillo.

60 **[0374]** Ejemplos monocíclicos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

C₅: ciclopentanona, ciclopentenona, ciclopentadienona;

C₆: ciclohexanona, ciclohexenona, ciclohexadienona;

O₁: furanona (C₅), pirona (C₆);

N₁: pirrolidona (pirrolidinona) (C₅), piperidinona (piperidona) (C₆), piperidindiona (C₆);

65 N₂: imidazolidona (imidazolidinona) (C₅), pirazolona (pirazolinona) (C₅), piperazinona (C₆), piperazindiona (C₆),

piridazinona (C₆), pirimidinona (C₆) (por ejemplo, citosina), pirimidindiona (C₆) (por ejemplo, timina, uracilo), ácido barbitúrico (C₆);

N₁S₁: tiazolona (C₅), isotiazolona (C₅);

N₁O₁: oxazolinona (C₅).

5

[0375] Ejemplos policíclicos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

C₉: indenodiona;

C₁₀: tetralona, decalona;

10 C₁₄: antrona, fenantrona;

N₁: oxindol (C₉);

O₁: benzopirona (por ejemplo, coumarina, isocoumarina, cromona) (C₁₀);

N₁O₁: benzoxazolinona (C₉), benzoxazolinona (C₁₀);

N₂: quinazolindiona (C₁₀); benzodiazepinona (C₁₁); benzodiazepindiona (C₁₁);

15 N₄: purinona (C₉) (por ejemplo, guanina).

[0376] Todavía más ejemplos de grupos cíclicos que llevan uno o más grupos oxo (= O) en átomos de carbono del anillo incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

20 anhídridos cíclicos (-C(=O)-O-C(=O)- en un anillo) que incluyen, pero no se limitan a, anhídrido maleico (C₅), anhídrido succínico (C₅) y anhídrido glutárico (C₆);

carbonatos cíclicos (-O-C(=O)-O- en un anillo), tales como carbonato de etileno (C₅) y carbonato de 1,2-propileno (C₅);

25 imidas (-C(=O)-NR-C(=O)- en un anillo) que incluyen, pero no se limitan a, succinimida (C₅), maleimida (C₅), ftalimida y glutarimida (C₆);

lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- en un anillo) que incluyen, pero no se limitan a, β-propiolactona, γ-butirolactona, δ-valerolactona (2-piperidona) y ε-caprolactona;

lactamas (amidas cíclicas, -NR-C(=O)- en un anillo) que incluyen, pero no se limitan a, β-propiolactama (C₄), γ-butirolactama (2-pirrolidona) (C₅), δ-valerolactama (C₆) y ε-caprolactama (C₇);

30 carbamatos cíclicos (-O-C(=O)-NR- en un anillo) tales como 2-oxazolidona (C₅);

ureas cíclicas (-NR-C(=O)-NR- en un anillo) tales como 2-imidazolidona (C₅) y pirimidin-2,4-diona (por ejemplo, timina, uracilo) (C₆).

Incluye otras formas

35

[0377] A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un grupo particular también incluye las muy conocidas formas iónicas, de sal, solvato y protegidas del mismo. Por ejemplo, una referencia a ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), una sal o solvato de la misma, además de formas protegidas convencionales. Similarmente, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-NH⁺HR¹R²), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de clorhidrato, además de formas protegidas convencionales de un grupo amino. Similarmente, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O⁻), una sal o solvato de la misma, además de formas protegidas convencionales.

40

Isómeros

45

[0378] Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautómeras, conformacionales o anoméricas que incluyen, pero no se limitan a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y R; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas syn y anti; formas sinclinales y anticlinales; formas α y β; formas axiales y ecuatoriales; formas de barco, silla, giro, sobre y semisilla; y combinaciones de las mismas, denominadas en conjunto en lo sucesivo "isómeros" (o "formas isoméricas").

50

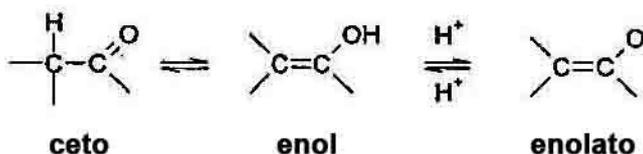
[0379] Obsérvese que, excepto como se trata más adelante para formas tautómeras, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en este documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que se diferencian en las conexiones entre átomos en vez de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃ no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. Similarmente, una referencia a orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir bien formas estructuralmente isoméricas que se encuentran dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C₁₋₇ incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

55

60

[0380] La exclusión anterior no se refiere a formas tautómeras, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautómeros: ceto/enol (ilustrado más adelante), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazio y nitro/aci-nitro.

65



5 **[0381]** Obsérvese que específicamente incluidos en el término “isómero” están compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica que incluye ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica que incluye ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

10 **[0382]** A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye todas aquellas formas isoméricas que incluyen mezclas (completamente o parcialmente) racémicas y otras mezclas de los mismos. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas son o bien conocidos en la técnica o bien pueden obtenerse fácilmente adaptando los procedimientos enseñados en este documento, o procedimientos conocidos, de una manera conocida.

15 Sales

[0383] Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se tratan en Berge y col., 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts”, J. Pharm. Sci., vol. 66, pág. 1 – 19.

25 **[0384]** Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metal alcalino tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, además de aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

35 **[0385]** Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces una sal puede formarse con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

40 **[0386]** Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45 **[0387]** A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal del mismo.

50 Solvatos

[0388] Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término “solvato” se usa en este documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente en lo sucesivo un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

55 **[0389]** A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de solvato del mismo.

Formas químicamente protegidas

[0390] Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma químicamente protegida. El término "forma químicamente protegida" se usa en este documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas no deseables bajo condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica se emplean procedimientos químicos muy conocidos para convertir reversiblemente en no reactivo un grupo funcional, que de otro modo sería reactivo, bajo condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un grupo enmascarado o de enmascaramiento o un grupo de bloqueo o bloqueante). Protegiendo un grupo funcional reactivo pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos sin afectar el grupo protegido; el grupo protector puede eliminarse, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente el resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

[0391] A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas químicamente protegidas del mismo.

[0392] Una amplia variedad de tales procedimientos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" son ampliamente usadas y muy conocidas en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos bajo condiciones especificadas, pueden derivatizarse para convertir uno de los grupos funcionales "protegidos" y, por tanto, no reactivo, bajo las condiciones especificadas; así protegido, el compuesto puede usarse como reactivo que sólo tiene eficazmente un grupo funcional reactivo. Después de completarse la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

[0393] Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butílico; un éter bencílico, de benzhidrido (difenilmetílico) o tritilo (trifenilmetílico); un éter trimetilsilílico o t-butildimetilsilílico; o un éster acetílico (-OC(=O)CH₃, -OAc).

[0394] Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

[0395] Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); una benciloxiamida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una aliloxiamida (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O•).

[0396] Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un éster alquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un éster haloalquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster trihaloalquílico C₁₋₇); un éster trialquil C₁₋₇-sill-alquílico C₁₋₇; o un éster aril C₅₋₂₀-alquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster bencílico, un éster nitrobenzílico); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

[0397] Por ejemplo; un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter bencílico, un éster acetamidometílico (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Profármacos

[0398] Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), da el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar manipulación, administración o propiedades metabólicas ventajosas.

[0399] A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye profármacos del mismo.

[0400] Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para dar el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los

grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto parental con, cuando corresponda, protección previa de cualquier otros grupos reactivos presentes en el compuesto parental, seguido de desprotección si se requiere.

[0401] Por tanto, algunos profármacos se activan enzimáticamente para dar el compuesto activo, o un compuesto que, tras la reacción química adicional, da el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Síntesis química

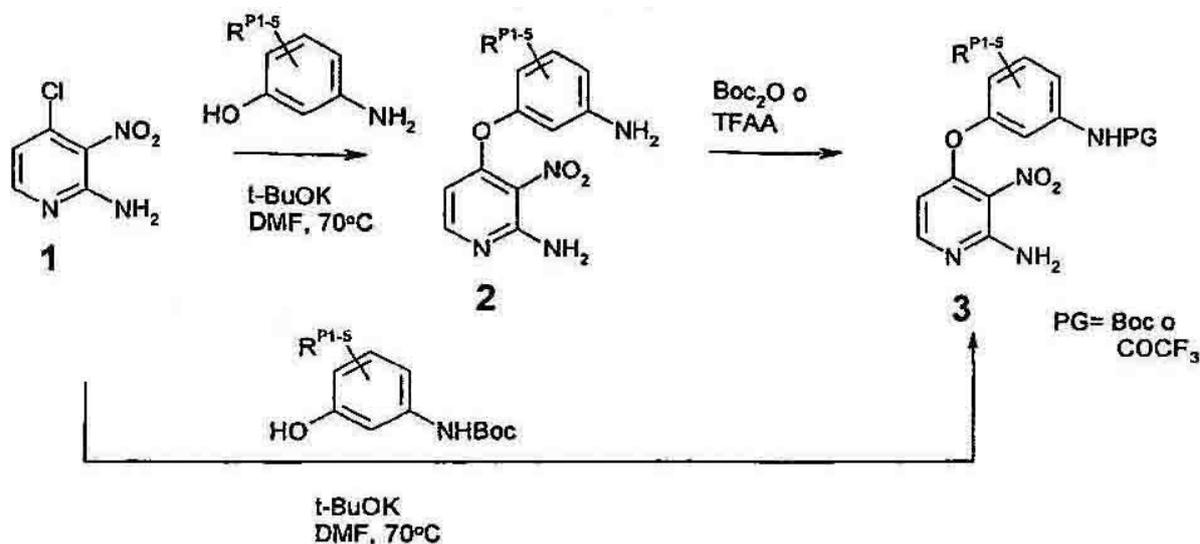
[0402] En este documento se describen varios procedimientos para la síntesis química de compuestos descritos en este documento. Estos y/u otros procedimientos muy conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas con el fin de facilitar la síntesis de compuestos adicionales.

[0403] Descripciones de procedimientos de laboratorio generales y procedimientos útiles para la preparación de los compuestos descritos en este documento se proporcionan en Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5ª edición, 1989, (editores: Fumiss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, W. G., Tatchell, A. R.) (publicado por Longmann, RU).

[0404] Los procedimientos para la síntesis de compuestos de piridina en particular se describen en Heterocyclic Chemistry, 3ª edición, 1998, Joule, J.A, Mills, R. y Smith, G.F. (publicado por Chapman & Hall, RU).

[0405] Muchos de los compuestos descritos en este documento pueden prepararse mediante un producto intermedio clave: 4-(3-amino-fenoxi)-3-nitro-piridin-2-amina, (**2**), convenientemente sustituida en el anillo de fenilo. Este producto intermedio puede prepararse a partir de material de partida comercialmente disponible, 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina, (**1**), y 3-amino-fenoles sustituidos. Entonces, los compuestos **2** se protegen selectivamente en el grupo 3-amino, por ejemplo, como un Boc-carbamato o trifluoroacetamida, proporcionando productos intermedios, (**3**). Los productos intermedios, (**3**), también pueden obtenerse directamente a partir de 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina, (**1**), y 3-amino-fenoles protegidos con N-Boc. Un ejemplo de un procedimiento tal se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 1



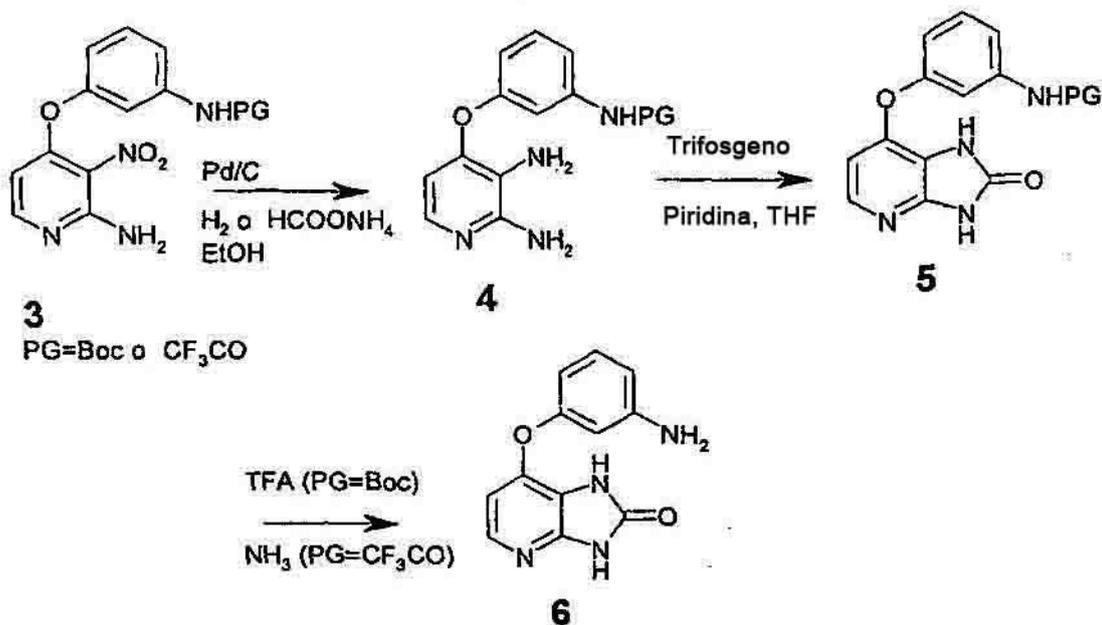
[0406] Obsérvese que se han sintetizado compuestos con grupos fenilo sustituidos o sin sustituir y se describen en este documento. Los siguientes esquemas se ilustran usando fenilo sin sustituir o fenilo específicamente sustituido, pero debe entenderse que estos procedimientos también son adecuados para la preparación de compuestos con anillos de fenilo sustituidos (o diferentemente sustituidos).

[0407] En un enfoque, el producto intermedio protegido (**3**) se convierte en otro producto intermedio clave: 7-(3-amino-fenoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, (**6**).

[0408] Por ejemplo, el grupo nitro del producto intermedio protegido, (**3**), puede reducirse a un grupo amino con Pd/C y formiato de amonio o hidrógeno, y entonces se forma la imidazolona, (**5**). La desprotección del grupo Boc con TFA o trifluoroacetamida con amoniaco proporciona el producto intermedio común, (**6**). Un ejemplo de un

procedimiento tal se ilustra en el siguiente esquema:

Esquema 2

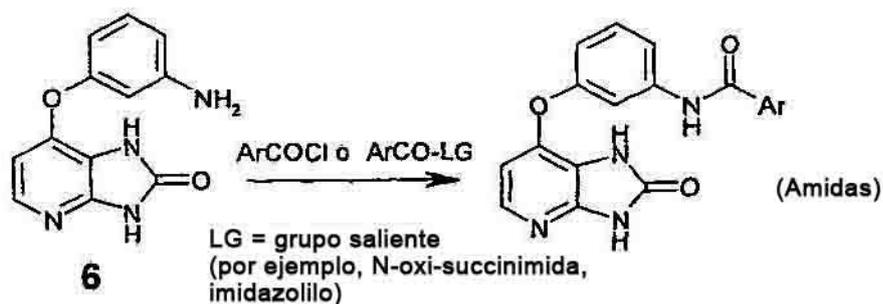


5

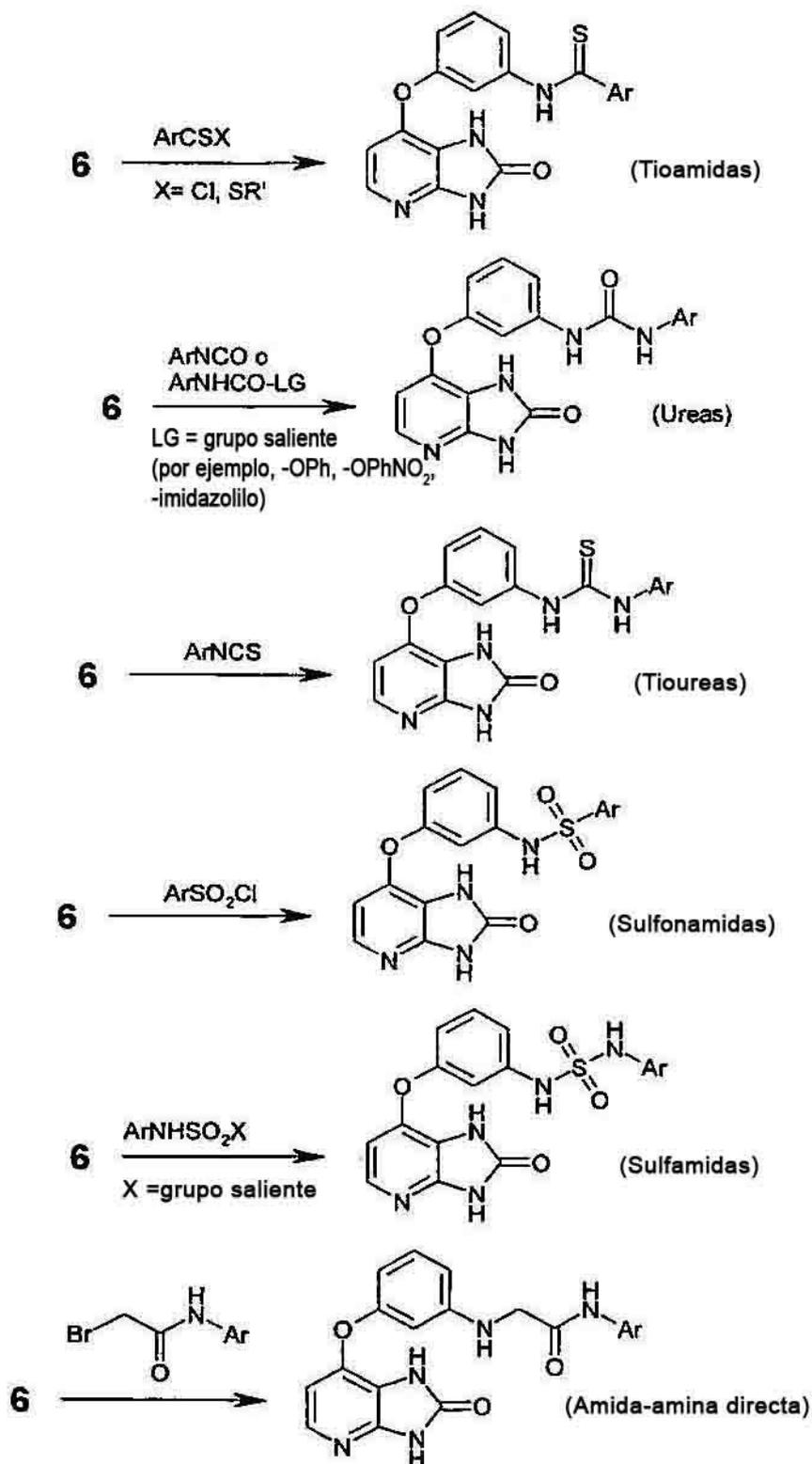
[0409] Este producto intermedio clave (6) puede entonces usarse para preparar una gama de compuestos con diferentes grupos de ligador, L, y diferentes grupos terminales, A.

10 [0410] Por ejemplo, el producto intermedio clave (6) puede hacerse reaccionar con ácidos carboxílicos activados o cloruro de ácido proporcionando amidas (NHCO); con ácidos tioacéticos activados proporcionando tioamidias (NHCS); con isocianatos o con carbamatos activados proporcionando ureas (NHCONH); con isotiocianatos proporcionando tioureas (NHCSNH); con cloruros de sulfonilo proporcionando sulfonamidias (SO₂NH); con derivados de sulfamoilo activados proporcionando sulfamidias (NH₂SO₂NH); con amida haloacética
15 proporcionando glicinamidias (NHCH₂CONH). Ejemplos de tales procedimientos se ilustran en el siguiente esquema.

Esquema 3



20



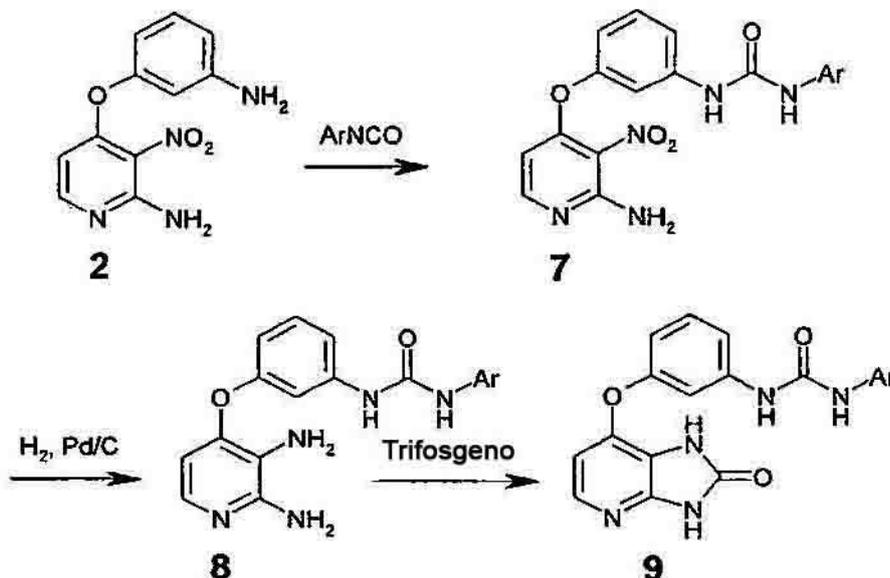
[0411] En otro enfoque, el producto intermedio clave (2) se convierte primero en una urea, tiourea, amida, tioamida, sulfonamida o sulfamida usando un procedimiento como se describe en el esquema anteriormente, y luego se convierte en una imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

[0412] Este enfoque se ejemplifica para ureas en el siguiente esquema. Por ejemplo, la reacción del producto intermedio clave (2) con isocyanatos produce ureas, (7). La reducción del grupo nitro, para dar (8), seguido de

ciclación a una imidazolona, proporciona el producto final, (9). Un ejemplo de un procedimiento tal se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 4

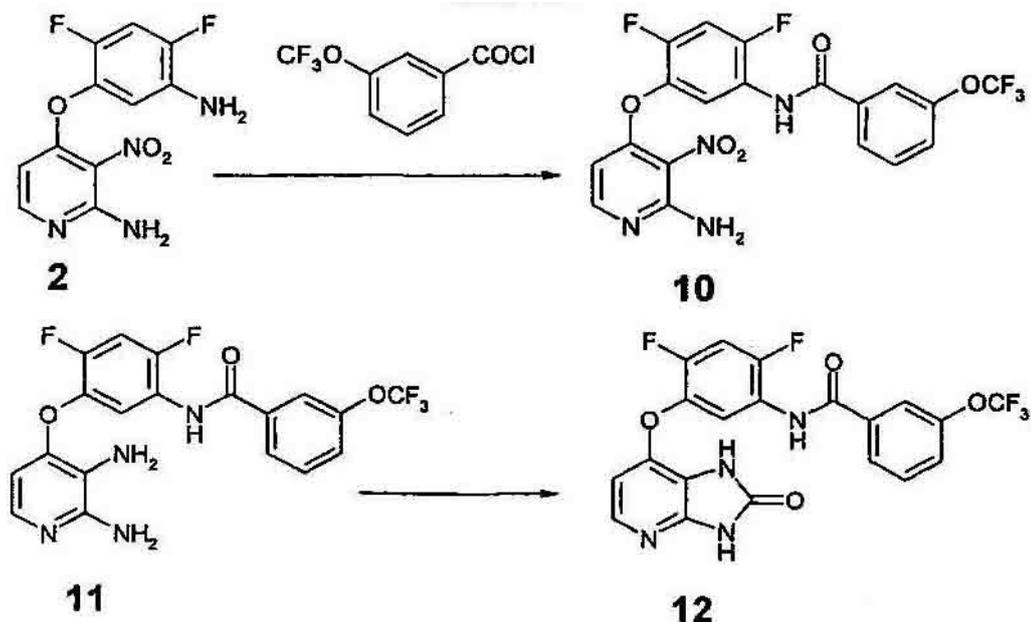
5



[0413] Este enfoque también se ejemplifica para amidas en el siguiente esquema.

10

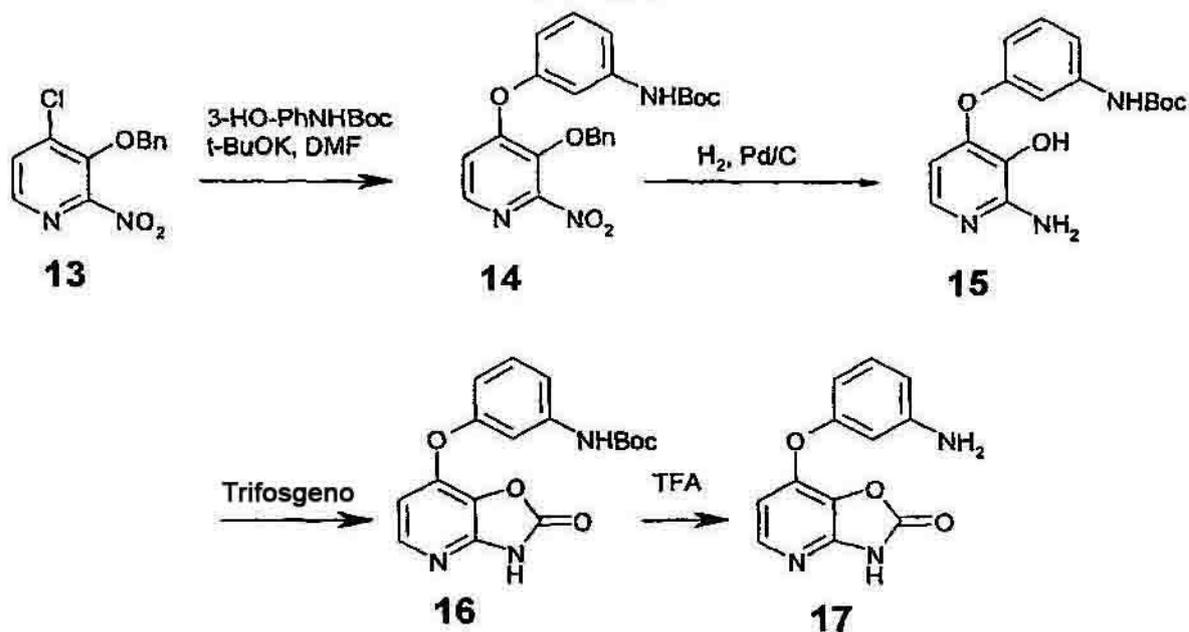
Esquema 5



[0414] En otro enfoque, otro producto intermedio clave se prepara a partir de 4-cloro-3-benciloxi-2-nitropiridina, (13), reemplazando el grupo cloro con un grupo meta Boc-amino-fenoxi proporcionando (14). Entonces, el grupo bencilo se elimina concomitante con la reducción del nitro proporcionando el producto intermedio, (15). El anillo de oxazolona se cierra usando trifosgeno, fosgeno o carbonildiimidazol para generar (16), y el grupo amino inicial se desprotege dando el producto intermedio deseado: 7-(3-amino-fenoxi)-3H-oxazololo[4,5-b]piridin-2-ona, (17). Un ejemplo de tal procedimiento se ilustra en el siguiente esquema.

20

Esquema 6

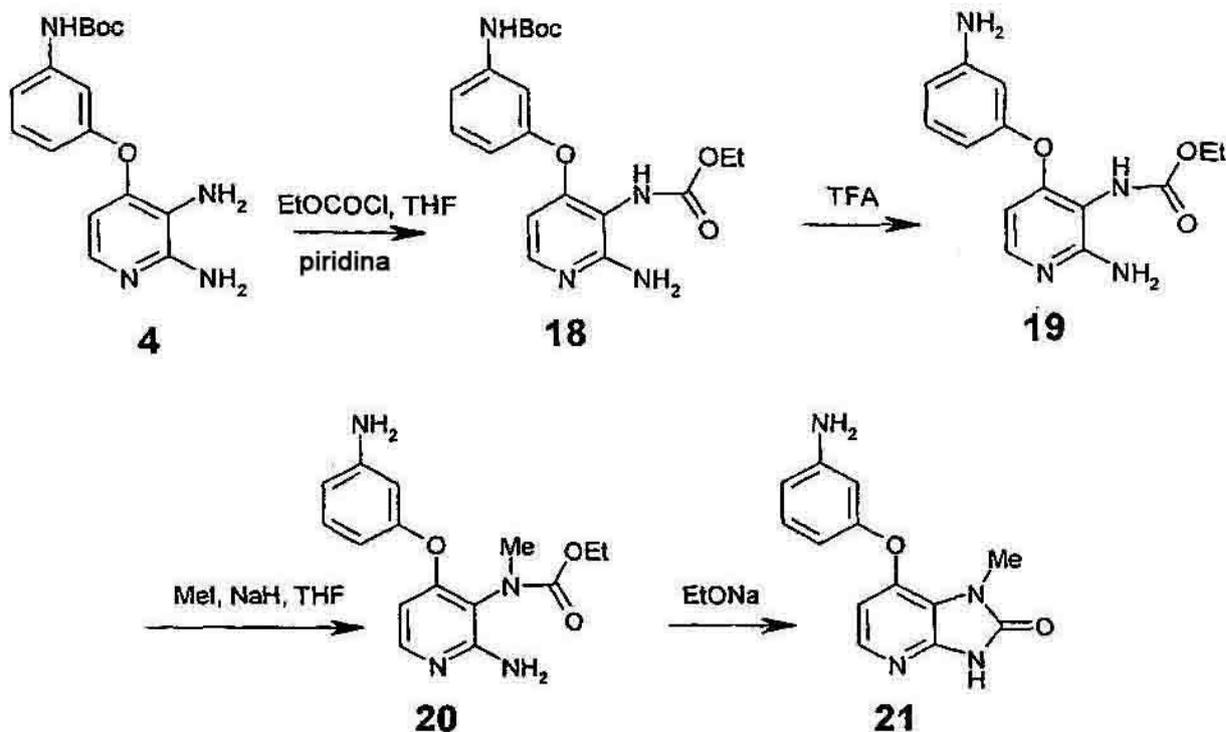


5 [0415] De nuevo, este producto intermedio clave (17) puede entonces usarse para preparar una gama de compuestos con diferentes grupos de ligador, L, y diferentes grupos terminales, A.

10 [0416] En otro enfoque, el producto intermedio clave (21) se prepara partiendo del producto intermedio (4). El grupo 3-amino más nucleófilo sobre la piridina se convierte selectivamente en un carbamato, el grupo Boc se desprotege y el carbamato se alquila. El cierre del anillo en condiciones básicas proporciona la imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

15 [0417] Por ejemplo, el producto intermedio (4) se convierte en carbamato de etilo (18) y el grupo Boc se elimina con TFA proporcionando (19). La desprotonación del protón carbamato ácido con NaH crea un anión sobre N-3 de piridina que se alquila proporcionando el producto intermedio (20). El producto intermedio (20) se cicla al producto intermedio (21) común en presencia de base. Un ejemplo de un procedimiento tal se ilustra en el siguiente esquema.

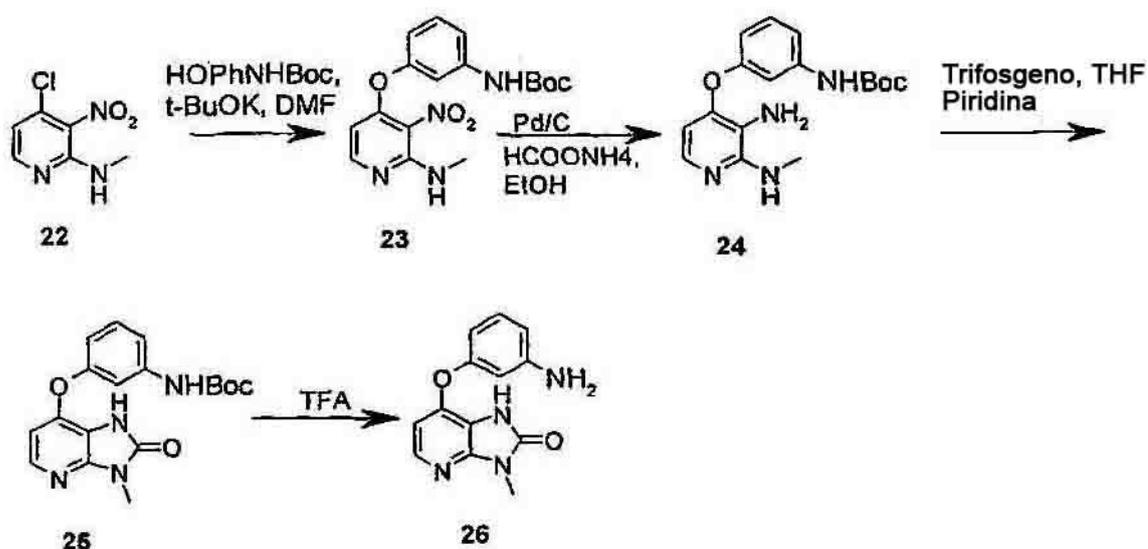
Esquema 7



5 [0418] De nuevo, este producto intermedio clave (21) puede entonces usarse para preparar una gama de compuestos con diferentes grupos de ligador, L, y diferentes grupos terminales, A.

[0419] En otro enfoque, el producto intermedio clave (26) se prepara partiendo del producto intermedio (22). La sustitución del grupo cloro con 3-aminofenolato protegido con N-Boc da (23) directamente. La reducción del grupo nitro, formación de imidazolona cíclica y eliminación del grupo Boc proporciona el producto intermedio (26). Un ejemplo de un procedimiento tal se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 8



15 [0420] De nuevo, este producto intermedio clave, (26), puede usarse para preparar una gama de compuestos con diferentes grupos de ligador, L, y diferentes grupos terminales, A.

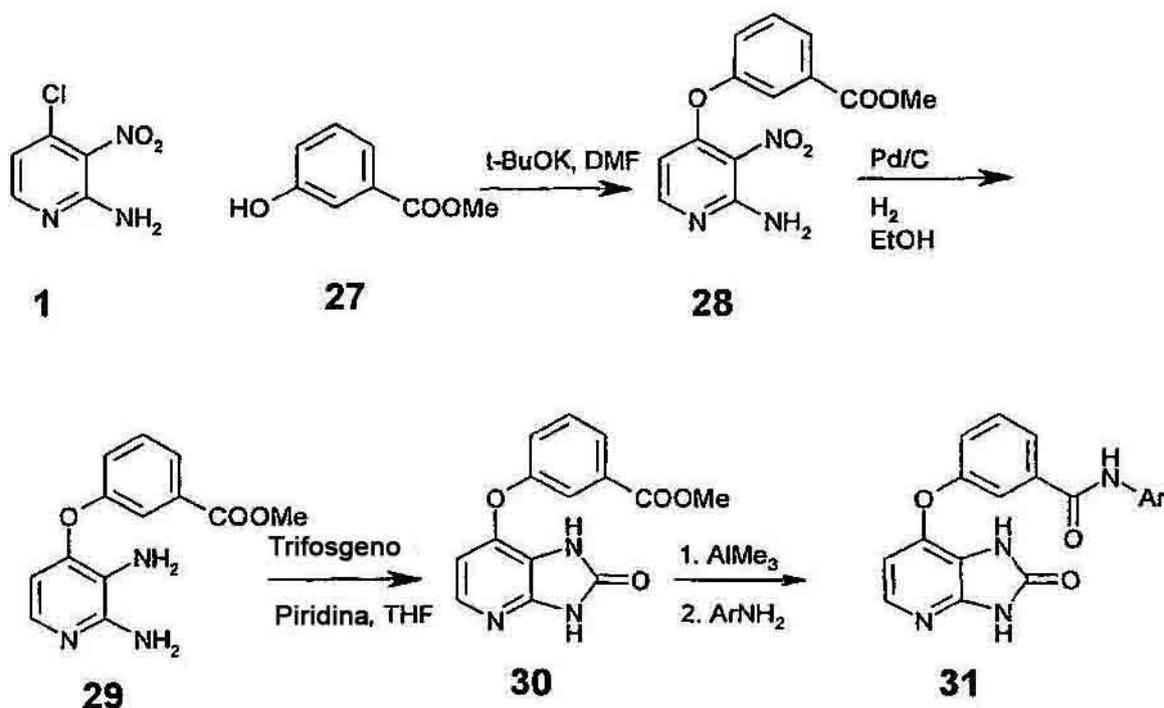
20 [0421] Los compuestos que contienen el ligador de amida inversa pueden prepararse a partir del material de

partida 1 y éster 3-hidroxibenzoico (por ejemplo 3-hidroxibenzoato de metilo, (**27**); igualmente pueden usarse otros ésteres). El producto intermedio (**28**) así obtenido puede reducirse al compuesto de diamino (**29**) y ciclarse a la piridoimidazolona (**30**). El grupo éster se hidroliza y el ácido carboxílico formado se activa con cloruro de oxalilo o carbonildiimidazol (CDI). Este ácido activado puede entonces acoplarse con aminas con el fin de proporcionar compuestos (**31**) finales con diversos grupos A, en los que el ligador L es C(=O)NH. Un procedimiento alternativo es hacer reaccionar el producto intermedio de éster, (**30**), directamente con la amina, en presencia de una base fuerte o AlMe₃, para obtener los compuestos finales, (**31**). Un ejemplo de un procedimiento tal se ilustra en el siguiente esquema.

5

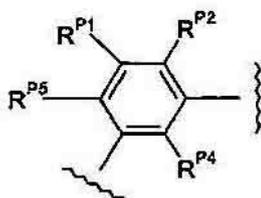
10

Esquema 9



15

[0422] En cada una de las rutas de síntesis anteriores, el anillo de fenileno de los reactivos/productos intermedios que recibe el anillo de fenileno "central" de los compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos (mostrados más adelante) puede sustituirse adecuadamente (por ejemplo, con R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}, R^{P4}, como se describe en este documento).



20

[0423] Rutas de síntesis adicionales (para variar el grupo Q) se describen en, o pueden derivarse fácilmente de, las rutas de síntesis descritas en los siguientes documentos:

-Q-	Referencia(s) bibliográfica(s)
-(CH ₂) ₀ -X-(CH ₂) ₁ -	Tetrahedron, 1987, 43(11), 2557 – 2564.
-(CH ₂) ₀ -X-(CH ₂) ₂ -	Tetrahedron Letters, 1994, 35(40), 7343 – 7346.
-(CH ₂) ₁ -X-(CH ₂) ₀ -	Patente de EE.UU. n° 6.492.529, 10 de diciembre de 2002
-(CH ₂) ₂ -X-(CH ₂) ₀ -	Tetrahedron, 1988, 44(21), 6677 – 6680.
-(CH ₂) ₁ -X-(CH ₂) ₁ -	Patente de EE.UU. n° 6.492.529, 10 de diciembre de 2002

25

[0424] Rutas de síntesis adicionales (para variar el grupo L) se describen en, o pueden derivarse fácilmente de, las rutas de síntesis descritas en los siguientes documentos:

A-L-	Referencia(s) bibliográfica(s)
A-NHC(= X)-	Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745 – 6756.
A-C(= X)NH-	Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745 – 6746.
A-NHC(= X)NH-	Eur. J. de Medicinal Chemistry, 1981, 16 (4), 321 – 326; Tetrahedron, 2000, 56(4), 629 – 637; Synthetic Communications, 1997, 27(13), 2255 – 2260.
A-NHSO ₂ -	J. Med. Chem., 1991, 34(4), 1356-1362; patente japonesa nº 57-038777; J. Het. Chem., 1980, 17(1), 11 – 16.
A-NHSO ₂ NH-	Polish Journal of Chemistry, 1991, 65(11), 2053 – 2055; publicación de patente (PCT) internacional nº WO 2001/036383.
A-CH ₂ NHC(= X)-	Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745 – 6746.
A-CH ₂ NHC(= X)NH-	Eur. J. of Medicinal Chemistry, 1981, 16 (4), 321 – 326; Tetrahedron, 2000, 56(4), 629 – 637; Synthetic Communications, 1997, 27(13), 2255 – 2260.
A-NHCH ₂ C(= X)NH-	J. Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394 – 3396; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1987, (8), 1841 – 1843; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1992, 31B(6), 349 – 350; Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745 – 6746.
A-NHCH ₂ C(= X)-	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (8), 1987, 1841 – 1843; Journal of Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394 – 3396; Bulletin of the Chem. Soc. de Japan, 1997, 70(3), 509 – 523.

[0425] Rutas de síntesis adicionales (para variar el grupo L) se describen en, o pueden derivarse fácilmente de, las rutas de síntesis descritas en los siguientes documentos:

5

A-L-	Referencia(s) bibliográfica(s)
A-NR ^N -CO-CH ₂ -	Bioorganic & Medicinal Chem Lett., 2003, 13(12), 1989 – 1992.
A-CH ₂ -CO-NR ^N -	Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001, 9(8), 2061 – 71.
A-CH ₂ -NR ^N -CO-	Il Farmaco, 1999, 54(6), 364 – 374.
A-NR ^N -CH ₂ -CO-	Journal of Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394 – 3396.
A-CO-CH ₂ -NR ^N -	Journal of Medicinal Chemistry, 1989, 32(10), 2363 – 2367.
A-CH ₂ -CO-NR ^N -CH ₂ -	Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46(20), 4297 – 4312.
A-CH ₂ -NR ^N -CO-CH ₂ -	Journal of Organic Chemistry, 2003, 68(3), 1165 – 1167.
A-CH ₂ -CH ₂ -CO-NR ^N -	Polish J. of Pharmacology & Pharmacy, 1990, 42(1), 69 – 77.
A-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -CO-	J. American Chemical Society, 2002, 124(11), 2560 – 2567.
A-CH ₂ -CO-CH ₂ -NR ^N -	Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18(3), 561 – 563.
A-CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -CO-	Tetrahedron, 2002, 58(49), 9865 – 9870.
A-NR ^N -CO-CH ₂ -CH ₂ -	Tetrahedron Letters, 2003, 44(9), 1951 – 1955.
A-CO-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 3(9), 3775 – 3786.
A-CO-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156 – 157.
A-NR ^N -CH ₂ -CH ₂ -CO-	Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156 – 157.
A-NR ^N -CH ₂ -CO-CH ₂ -	Tetrahedron Letters, 1981, 22(20), 2799 – 2802.
A-CO-CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -	Tetrahedron, 2002, 58(49), 9865 – 9870.
A-NR ^N -CH ₂ -CO-NR ^N -	Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156 – 157.
A-NR ^N -CH ₂ -NR ^R -CO-	J. of the Institute of Chemists (India), 1980, 52(3), 113 – 114.
A-CO-NR ^N -CH ₂ -NR ^N -	Journal of heterocyclic Chemistry, 1985, 22(1), 137 – 140.
A-NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -	Journal of Organic Chemistry, 1979, 44(13), 2055 – 2061.
A-CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -	Publicación de patente (PCT) internacional nº WO 2004/014300.
A-CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -	Organic Letters, 2003, 5(2), 105 – 107.
A-NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -	Archive Der Pharmazie, 1974, 307(8), 653 – 655.
A-SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Archive Der Pharmazie, 1974, 307(8), 653 – 655.
A-CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -CH ₂ -	Journal of medicinal Chemistry, 2003, 46(20), 4297 – 4312.
A-CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -	Journal of medicinal Chemistry, 2001, 44(13), 2253 – 2258.
N A-CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -	Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10(8), 2597 – 2610.
A-CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -	Organic Letters, 2003, 5(2), 105 – 107.
A-CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Chemistry of heterocyclic Compounds, 2002, 38(9), 1077 – 1088.
A-NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -	Chemistry of heterocyclic Compounds, 2002, 38(9), 1077 – 1088.
A-SO ₂ -CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1977, 25(11), 2964 – 2968.
A-CH ₂ -NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -	Synlett, 2003, 8, 1129 – 1132.
A-NR ^N -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10(8), 2597 – 2610.
A-SO ₂ -NR ^N -CH ₂ -CH ₂ -	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(9), 3775 – 3786.
A-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NR ^N -	Tetrahedron, 1988, 44(19), 6095 – 6106.
A-NR ^N -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -	Tetrahedron, 1988, 44(19), 6095 – 6106.
A-CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -NR ^N -	Journal of Organic Chemistry, 1980, 45(26), 5373, 5375.

A-L-	Referencia(s) bibliográfica(s)
A-NR ^N -CH ₂ -SO ₂ -NR ^N -	Patente japonesa nº 56-65863, 3 de junio 1981.
A-NR ^N -CH ₂ -NR ^N -SO ₂ -	Current science, 1981, 50(7), 305 – 307.
A-NR ^N -SO ₂ -CH ₂ NR ^N -	Patente japonesa nº 56-65863, 3 de junio 1981.
A-SO ₂ -NR ^N -CH ₂ -NR ^N -	Journal of Heterocyclic Chemistry, 2003, 40(4), 569 – 573.

Usos

5 **[0426]** Los compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos, descritos en este documento, son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y afecciones que son mejoradas por la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF) tales como, por ejemplo, afecciones proliferativas, cáncer, etc.

10 Uso en los procedimientos de inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF)

[0427] En este documento se describe un procedimiento para inhibir la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en este documento.

15 **[0428]** Ensayos adecuados para determinar la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF) se describen más adelante, además de en los ejemplos más adelante.

Ensayos de B-RAF:

20 **[0429]** La actividad de la cinasa B-raf se mide usando un ensayo enzimático en cascada de 4 terrazas similar al descrito por Marais R. y col., 1997, J. Biol. Chem., vol. 272, pág. 4378 – 4383. B-Raf que contiene la mutación V600E (Davies, H. y col., 2002, Nature, vol. 417, pág. 949 – 954) y una marca MDRGSH6 del extremo N se expresa en células de insecto SF9. Extractos solubles en detergente de estas células se diluyen 1: 100 en una mezcla de ensayo que contiene GST-MEK-H6 (6,5 µg/ml) y GST-ERK-H6 (100 µg/ml) en un tampón que contiene ATP 800 µM y concentraciones apropiadas de inhibidor o diluyente como control. La mezcla se incuba durante hasta 10 minutos a 30 °C para activar la ERK en un modo dependiente de B-Raf dentro de la cascada. Entonces, la reacción se detiene mediante la adición de EDTA 20 mM. El grado de activación de GST-ERK se determina entonces añadiendo una parte de esta mezcla de reacción inactivada a otra mezcla de reacción que contiene MBP y ATP 100 µM/gamma [32P]ATP. Después de 12 minutos de incubación a 30 °C, la incorporación de [32P] en el sustrato de MBP, como una medida de la actividad de B-raf, se determina mediante precipitación con ácido fosfórico y aislamiento por filtración sobre papel de fosfo celulosa p81. El % de inhibición de la actividad de la cinasa B-raf se calcula y se representa con el fin de determinar la concentración del compuesto de prueba requerida para inhibir el 50 % de la actividad de la cinasa B-raf (CI₅₀).

35 **[0430]** Alternativamente, la actividad de la cinasa B-raf se mide usando un ensayo enzimático en cascada de 4 terrazas diferente. B-Raf que contiene la mutación V600E (Davies, H. y col., 2002, Nature, vol. 417, pág. 949 – 954) y una marca MDRGSH6 del extremo N se expresa en células de insecto SF9. Extractos solubles en detergente de estas células se diluyen 1: 250 en una mezcla de ensayo que contiene GST-MEK-H6 (25 µg/ml), GST-ERK-H6 (281,25 µg/ml) y MBP en un tampón que contiene concentraciones apropiadas de inhibidor o diluyente como control. Se añaden 0,03 µl (100 µM) de ATP y la mezcla se incuba durante hasta 10 minutos a 30 °C para activar la ERK en un modo dependiente de B-Raf dentro de la cascada. El grado de activación de GST-ERK se determina entonces añadiendo 0,033 µl (100 µM) de HOT 32Pα. Después de 10 minutos de incubación a 30 °C, la reacción se detiene por aislamiento de una parte de la mezcla de reacción sobre papel de fosfo celulosa p81 e inmersión de este papel en 0,4 % de ácido ortofosfórico. La incorporación de [32P] en el sustrato de MBP, como una medida de la actividad de B-raf, se determina usando un contador Packard Cernikov. El % de inhibición de la actividad de la cinasa B-raf se calcula y se representa con el fin de determinar la concentración de compuesto de prueba requerida para inhibir el 50 % de la actividad de la cinasa B-raf (CI₅₀).

Ensayo de C-RAF:

50 **[0431]** C-raf (humana) se diluye a 10x disolución madre de trabajo en Tris 50 mM a pH 7,5, EGTA 0,1 mM, vanadato de sodio 0,1 mM, 0,1 % de β-mercaptoetanol, 1 mg/ml de BSA. Una unidad iguala la incorporación de 1 nmol de fosfato por minuto en proteína básica de la mielina por minuto. En un volumen final de reacción de 25 µl, c-raf (5-10 mU) se incuba con Tris 25 mM a pH 7,5, EGTA 0,02 mM, 0,66 mg/ml de proteína básica de la mielina, acetato de Mg 10 mM, [γ-33P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera) y concentraciones apropiadas de inhibidor o diluyente como control. La reacción se inicia mediante la adición de Mg²⁺ + [γ-33P-ATP]. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una disolución al 3 % de ácido fosfórico. 10 µl de la reacción se aplican en puntos sobre una esterilla de filtración P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar para determinar la actividad de C-raf. El % de inhibición de la actividad de la cinasa C-raf se

calcula y se representa con el fin de determinar la concentración de compuesto de prueba requerida para inhibir el 50 % de la actividad de la cinasa C-raf (Cl₅₀).

Selectividad:

5 **[0432]** En una realización, el compuesto inhibe selectivamente una RAF (por ejemplo, B-RAF) con respecto a al menos otra RAF (por ejemplo, A-RAF y/o C-RAF).

10 **[0433]** Por ejemplo, en una realización, la relación del valor de Cl₅₀ para B-RAF con respecto al valor de Cl₅₀ para la otra RAF (por ejemplo, A-RAF y/o C-RAF) es al menos 10, más preferentemente al menos 100, lo más preferentemente al menos 1000.

Uso en procedimientos de inhibición de la proliferación celular, etc.

15 **[0434]** Los compuestos (es decir, los compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos) descritos en este documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de éstos.

20 **[0435]** En este documento se describe un procedimiento de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de apoptosis, o una combinación de uno o más estos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células (o la célula) con una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en este documento.

25 **[0436]** En una realización, el procedimiento es un procedimiento de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células (o la célula) con una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en este documento.

30 **[0437]** En una realización, el procedimiento se realiza *in vitro*.

[0438] En una realización, el procedimiento se realiza *in vivo*.

[0439] En una realización, el compuesto se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

35 **[0440]** Puede tratarse cualquier tipo de célula que incluye, pero no se limita a, pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovario, próstata, hígado (hepática), riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

40 **[0441]** Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, ensayos que puede usarse convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular se describen en los ejemplos más adelante.

45 **[0442]** Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, de un tumor) puede cultivarse *in vitro* y un compuesto ponerse en contacto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto sobre aquellas células. Como un ejemplo de "efecto" puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Si se encuentra que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, éste puede usarse como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en procedimientos para tratar un paciente que lleva células del mismo tipo celular.

50 Uso en procedimientos de terapia

[0443] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en este documento para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

55 Use en la preparación de medicamentos

[0444] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto, como se describe en este documento, en la preparación de un medicamento para su uso en tratamiento.

60 **[0445]** En una realización, el medicamento comprende el compuesto.

Procedimientos de tratamiento

65 **[0446]** En este documento se describe un procedimiento de tratamiento que comprende administrar a un

paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en este documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas por la inhibición de RAF

[0447] En una realización (por ejemplo, de uso en procedimientos de terapia, de uso en la preparación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que se caracteriza por la regulación por incremento y/o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF) y/o mejora por la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF).

[0448] En una realización, el tratamiento es tratamiento del cáncer que se caracteriza por la regulación por incremento y/o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF) y/o mejora por la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF).

Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas por la inhibición de RTK

[0449] En una realización (por ejemplo, de uso en procedimientos de terapia, de uso en la preparación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que se caracteriza por la regulación por incremento y/o activación de un receptor tirosina cinasa (RTK) y/o mejora por la inhibición de un receptor tirosina cinasa (RTK). Ejemplos de RTK incluyen FGFR, Tie, VEGFR y/o Eph, por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 y/o EphB2.

[0450] En una realización, el tratamiento es tratamiento del cáncer que se caracteriza por la regulación por incremento y/o activación de un receptor tirosina cinasa (RTK) y/o mejora por la inhibición de un receptor tirosina cinasa (RTK).

Afecciones tratadas - Afecciones caracterizadas por angiogénesis

[0451] En una realización (por ejemplo, de uso en procedimientos de terapia, de uso en la preparación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que se caracteriza por angiogénesis inapropiada, excesiva y/o no deseable (como "agentes antiangiogénesis"). Ejemplos de tales afecciones se han tratado anteriormente.

Afecciones tratadas - Afecciones proliferativas y cáncer

[0452] Los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de afecciones proliferativas (como "agentes antiproliferativos"), cáncer (como "agentes anticancerígenos"), etc.

[0453] El término "agente antiproliferativo", como se usa en este documento, se refieren a un compuesto que trata una afección proliferativa (es decir, un compuesto que es útil en el tratamiento de una afección proliferativa). Los términos "afección proliferativa", "trastorno proliferativo" y "enfermedad proliferativa" se usan indistintamente en este documento y se refieren a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que es no deseada tal como crecimiento neoplásico o hiperplásico.

[0454] El término "agente anticancerígeno", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que trata un cáncer (es decir, un compuesto que es útil en el tratamiento de un cáncer). El efecto anticancerígeno puede producirse por uno o más mecanismos que incluyen, pero no se limitan a, la regulación de proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de metástasis (la diseminación de un tumor de su origen), la inhibición de invasión (la diseminación de células tumorales en estructuras normales vecinas) o la promoción de apoptosis (muerte celular programada).

[0455] Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una afección proliferativa, o trata cáncer, para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular se describen en los ejemplos más adelante.

[0456] Obsérvese que los compuestos activos incluyen tanto compuestos con actividad intrínseca (fármacos) como profármacos de tales compuestos, profármacos que pueden presentar por sí mismos poca o ninguna actividad intrínseca.

[0457] En una realización (por ejemplo, de uso en procedimientos de terapia, de uso en la preparación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una afección proliferativa.

[0458] En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una afección proliferativa caracterizada por proliferación celular benigna, pre-maligna o maligna que incluye pero no se limita a, neoplasias, hiperplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (véase más adelante), psoriasis,

enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conjuntivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación de células de músculo liso en los vasos sanguíneos tales como estenosis o reestenosis tras angioplastia.

5 **[0459]** En una realización, el tratamiento es tratamiento del cáncer.

[0460] En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, 10 cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer cerebral, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de hueso, cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma o leucemia.

15 **[0461]** En una realización, el tratamiento es tratamiento de:

un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidérmico, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, 20 cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cuello uterino, tiroides, próstata, piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas);

un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett;

25 un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica;

un tumor de origen mesenquimatoso, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma;

30 un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma;

melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

35 **[0462]** En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de tumor sólido.

[0463] En una realización, el tratamiento es tratamiento de melanoma o melanoma maligno.

40 **[0464]** En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer colorrectal.

[0465] Los compuestos descritos en este documento pueden usarse en el tratamiento de los cánceres descritos en este documento, independiente de los mecanismos tratados en este documento.

Afecciones tratadas – Afecciones proliferativas y cáncer asociado a RAF

45 **[0466]** Los cánceres con, por ejemplo, mutaciones activantes de ras, raf y EGFR o expresión en exceso de ras, raf y EGFR, que incluyen cualquiera de las isoformas de los mismos, pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). Los pacientes con mutantes activantes de RAF (por ejemplo, B-RAF) también pueden encontrar tratamiento con inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) 50 particularmente beneficiosos. Los cánceres con otras anomalías que conducen a una señal de ruta de raf-MEK-ERK regulada por incremento también pueden ser particularmente sensibles a tratamiento con inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). Ejemplos de tales anomalías incluyen activación constitutiva de un receptor de factor de crecimiento; expresión en exceso de uno o más receptores de factores de crecimiento; y expresión en exceso de uno o más factores de crecimiento.

55 **[0467]** En una realización (por ejemplo, de uso en procedimientos de terapia, de uso en la preparación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una afección proliferativa como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, cáncer, que se caracteriza por:

- 60 (a) mutantes activantes de ras o raf;
 (b) regulación por incremento de ras o raf;
 (c) señales de la ruta de raf-MEK-ERK reguladas por incremento;
 (d) regulación por incremento de receptores de factores de crecimiento tales como ERBB2 y EGFR.

65 **[0468]** En una realización, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan en exceso RAF

(por ejemplo, B-RAF) o expresan o expresan en exceso raf mutante (por ejemplo, B-RAF). En una realización, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan en exceso raf (por ejemplo, B-RAF). En una realización, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan o expresan en exceso RAF mutante (por ejemplo, B-RAF). En una realización, la afección proliferativa se caracteriza por células que expresan en exceso RAF (por ejemplo, B-RAF) o expresan en exceso RAF mutante (por ejemplo, B-RAF), con respecto a células normales correspondientes. En una realización, la expresión en exceso es un factor de 1,5, 2, 3, 5, 10 ó 20.

[0469] En una realización (por ejemplo, de uso en procedimientos de terapia, de uso en la preparación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una afección asociada a una forma mutada de RAF (por ejemplo, B-RAF) tal como, por ejemplo, las mutaciones descritas en Wan, P. y col., 2004, Cell, vol. 116, pág. 855 – 867 y Stratton y col., 2003, publicación de solicitud de patente internacional publicada número WO 03/056036.

Afecciones tratadas – Inflamación, etc.

[0470] Los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a inflamación (como “agentes antiinflamatorios”), etc.

[0471] La función de células inflamatorias está controlada por muchos factores cuyos efectos están mediados por diferentes rutas de transducción de señales. Aunque algunas funciones pro-inflamatorias clave están mediadas por la Map cinasa p38 (por ejemplo, liberación de TNF), otras están mediadas por otras rutas. La ruta de raf-MEK-ERK, en particular, es una señal activante y proliferativa importante en muchas células inflamatorias. Los linfocitos B y T, en particular, requieren la activación de la ruta de raf-MEK-ERK para la expansión clónica y generación de poblaciones efectoras (véase, por ejemplo, Cantrell, D.A., 2003, Immunol Rev., vol. 192, pág. 122 – 130; Genot, E. y Cantrell, D.A., 2000, Curr. Opin. Immunol., vol. 12(3), pág. 289 – 294).

[0472] En una realización, el tratamiento es tratamiento de: enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas; enfermedad de Alzheimer; síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxina o enfermedad inflamatoria del intestino; tuberculosis; aterosclerosis; degeneración muscular; síndrome de Reiter; gota; sinovitis aguda; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia por Gram-negativas; síndrome disneico del adulto; malaria cerebral; enfermedad inflamatoria pulmonar crónica; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades por resorción ósea; lesión por reperfusión; reacción de injerto frente a huésped; rechazos de aloinjerto; fiebre y mialgias debidas a infección tal como gripe, caquexia, en particular caquexia secundaria a infección o tumor maligno, caquexia secundaria a síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA); SIDA; ARC (complejo relacionado con el SIDA); formación de queloides; formación de tejido cicatricial; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; fiebre; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); síndrome disneico agudo (SDA); asma; fibrosis pulmonar; neumonía bacteriana.

[0473] En una realización preferida, el tratamiento es tratamiento de: afecciones artríticas que incluyen artritis reumatoide y espondilitis reumatoide; enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

[0474] En una realización preferida, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno inflamatorio caracterizado por proliferación de linfocitos T (activación y crecimiento de linfocitos T), por ejemplo, rechazo de injerto de tejido, choque por endotoxinas y nefritis glomerular.

Cribado

[0475] Antes del tratamiento, un paciente puede cribarse para determinar si una enfermedad o afección que está sufriendo o puede estar sufriendo el paciente es una que sería susceptible a tratamiento con un compuesto que inhibe la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) o tiene actividad contra un RTK (por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2).

[0476] Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que está sufriendo o puede estar sufriendo el paciente es una que se caracteriza por expresión elevada o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF), o un RTK (por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2), o es el resultado de una mutación activante. Por tanto, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de expresión en exceso o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF) o un RTK (por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2), o una mutación de los mismos.

[0477] Como se usa en este documento, el término “marcador” incluye marcadores genéticos (incluyendo, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de raf, ras, MEK, ERK o un factor de crecimiento tal como ERBB2 o EGFR) y marcadores que son característicos de regulación por incremento de raf,

ras, MEK, ERK, receptores de factores de crecimiento tales como ERBB2 o EGFR que incluyen actividad enzimática, niveles de enzima, estado de la enzima (por ejemplo, fosforilada o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas. Los procedimientos para la identificación y el análisis de mutaciones son muy conocidos. Véase, por ejemplo, *Anticancer Research*, 1999, vol. 19(4A), pág. 2481 – 2483; *Clin. Chem.*, 2002, vol. 48, pág. 428; *Cancer Research*, 2003, vol. 63(14), pág. 3955 – 3957.

[0478] El término “marcador” incluye adicionalmente marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de RTK, por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2 y EphB2. El término “marcador” también incluye marcadores que son característicos de regulación por incremento de RTK, que incluye actividad enzimática, niveles de enzima, estado de la enzima (por ejemplo, fosforilada o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas.

[0479] La regulación por incremento incluye expresión elevada o expresión en exceso, que incluye amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes), aumento de la expresión por un efecto de la transcripción, hiperactividad y activación, que incluye activación por mutaciones.

[0480] Otros tumores que tienen una señal de la ruta de raf-MEK-ERK regulada por incremento también pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). Existen varios ensayos que pueden identificar tumores que presentan regulación por incremento en la ruta de raf-MEK-ERK, que incluyen el ensayo de MEK1/2 (cinasa MAPK) comercialmente disponible de Chemicon International. La regulación por incremento puede resultar de la expresión en exceso o activación de receptores de factores de crecimiento tales como ERBB2 y EGFR, o proteínas ras o raf mutantes.

[0481] Procedimientos típicos para cribar la expresión en exceso, regulación por incremento o mutantes incluyen, pero no se limitan a, procedimientos convencionales tales como reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*.

[0482] En el cribado por RT-PCR, el nivel de ARNm para las proteínas anteriormente mencionadas en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido de amplificación del ADNc por PCR. Los procedimientos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación son conocidos para un experto en la materia. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y PCR se llevan a cabo mediante procedimientos convencionales como se describen, por ejemplo, en Ausubel, F.M. y col., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M.A. y col., eds., *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*, 1990 (Academic Press). Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3ª edición, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press). Alternativamente puede usarse un kit comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864 y 6.218.529.

[0483] Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* sería hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) (véase, por ejemplo, Angerer, 1987, *Meth. Enzymol.*, vol. 152, pág. 649). Generalmente, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido que va a analizarse; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados post-hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas usadas en tales aplicaciones están normalmente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 ó 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, con el fin de permitir la hibridación específica con el (los) ácido(s) nucleico(s) diana bajo condiciones rigurosas. Procedimientos convencionales para llevar a cabo la FISH se describen, por ejemplo, en Ausubel, F.M. y col., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., “Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview”, en: *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed. (Series: *Methods in Molecular Medicine*), marzo de 2004, pág. 77 – 88 (ISBN: 1-59259-760-2).

[0484] Alternativamente, los productos de proteína expresados a partir de los ARNm pueden ensayarse por inmunohistoquímica de secciones de tumor, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia Western, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida 2-dimensional, ELISA y otros procedimientos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los procedimientos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos para sitio tales como fosfo-raf, fosfo-ERK, fosfo-MEK o fosfotirosina. Además de biopsias de tumor, otras muestras que podrían utilizarse incluyen líquido pleural, líquido peritoneal, orina, biopsias en heces, esputo, sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales eliminadas).

[0485] Además, pueden identificarse formas mutantes de raf, EGFR o ras por secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumor usando PCR y procedimientos para secuenciar productos de PCR directamente, por ejemplo, usando procedimientos como se describen en este documento. Pueden usarse estas y otras técnicas muy

conocidas para la detección de la expresión en exceso, activación o mutaciones.

[0486] Por tanto, niveles anormales de proteínas tales como raf, ras y EGFR pueden medirse usando ensayos enzimáticos convencionales, por ejemplo, para raf aquellos ensayos descritos en este documento.

[0487] Procedimientos alternativos para la medición de la expresión en exceso o activación de FGFR, Tie, VEGFR o cinasas Eph, en particular VEGFR incluyendo las isoformas del mismo, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto puede medirse, por ejemplo, usando procedimientos descritos por Orre y Rogers, 1999, Int. J. Cancer, vol. 84(2), pág. 101 – 108. Los procedimientos de ensayo también incluyen el uso de marcadores; por ejemplo, en el caso de VEGFR, los marcadores incluyen CD31, CD34 y CD105 (Mineo y col., 2004, J. Clin. Pathol., vol. 57(6), pág. 591-597).

Tratamiento

[0488] El término “tratamiento”, como se usa en este documento en el contexto para tratar una afección, se refiere generalmente a tratamiento y terapia, tanto de un ser humano como de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que algún efecto terapéutico deseado se logra, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progreso, una parada en la tasa de progreso, alivio de síntomas de la afección, mejora de la afección y cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que todavía no han desarrollado la afección, pero que están en riesgo de desarrollar la afección, está englobado por el término “tratamiento”.

[0489] Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis de cáncer, reduciendo la incidencia de cáncer, aliviando los síntomas del cáncer, etc.

[0490] El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en este documento, se refiere a que la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde a una relación de beneficio/riesgo razonable, cuando se administra según una pauta de tratamiento deseada.

Terapias de combinación

[0491] El término “tratamiento” incluye tratamientos y terapias de combinación en los que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencialmente o simultáneamente. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, conjuntamente con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes anticancerígenos, etc. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia (la administración de agentes activos que incluyen, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; terapia génica; y dietas controladas.

[0492] Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto como se describe en este documento con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias que regulen el crecimiento o la supervivencia o diferenciación celular mediante un mecanismo diferente, tratándose así varios rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se explican más adelante.

[0493] En una realización, los compuestos (es decir, los compuestos de imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona y análogos de los mismos) descritos en este documento se combinan con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, como se describe más adelante.

[0494] En este documento se describe un compuesto como se describe en este documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe más adelante.

[0495] Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse juntos (tanto simultáneamente como en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos descritos en este documento incluyen:

- (a) inhibidores de la topoisomerasa I;
- (b) antimetabolitos;
- (c) agentes que eligen como diana tubulina;
- (d) aglutinante de ADN e inhibidores de la topoisomerasa II;
- (e) agentes alquilantes;
- (f) anticuerpos monoclonales;
- (g) antihormonas;
- (h) inhibidores de la transducción de señales;
- (i) inhibidores de proteasoma;

- (j) ADN metiltransferasas;
(k) citocinas y retinoides.

5 **[0496]** La combinación particular sería a discreción del médico que seleccionaría dosificaciones usando su conocimiento general común y pautas de dosificación conocidas para un médico experto.

10 **[0497]** Los agentes (es decir, el compuesto aquí descrito, más uno o varios agentes) pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente, y pueden administrarse en programas de dosis individualmente variables y por vías diferentes. Por ejemplo, si se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente separados (por ejemplo, durante un periodo de 5 – 10 minutos) o a intervalos mayores (por ejemplo, separados 1, 2, 3, 4 o más horas, o separados periodos incluso más largos si se requiere), siendo la pauta de dosificación precisa acorde a las propiedades del (de los) agente(s) terapéutico(s).

15 **[0498]** Los agentes (es decir, el compuesto aquí descrito, más uno o varios agentes) pueden formularse juntos en una forma de dosificación única, o alternativamente, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso, como se describe más adelante.

20 Otros usos

[0499] Los compuestos descritos en este documento también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para inhibir la proliferación celular, etc.

25 **[0500]** Los compuestos descritos en este documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si un huésped candidato va a beneficiarse probablemente del tratamiento con el compuesto en cuestión.

30 **[0501]** Los compuestos descritos en este documento también pueden usarse como patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros agentes antiproliferativos, otros agentes anticancerígenos, etc.

Kits

35 **[0502]** En este documento también se describe un kit que comprende (a) un compuesto activo como se describe en este documento, o una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto activo como se describe en este documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto activo o composición.

40 **[0503]** Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

45 **[0504]** El compuesto activo o composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, tanto sistémicamente/periféricamente como tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

50 **[0505]** Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, por un parche, tirita, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, por un parche, tirita, etc.); intranasal (por ejemplo, por spray nasal); ocular (por ejemplo, por colirios); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, por la boca o nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, 55 intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoide e intraesternal; por implante de una preparación de liberación prolongada o depósito, por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente.

60 El sujeto/paciente

[0506] El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un monotrema (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un ave), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), 65 porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio

(por ejemplo, un simio inferior o simio superior), un simio inferior (por ejemplo, tití, babuino), un simio superior (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

[0507] Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

[0508] En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

[0509] Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto activo, como se define anteriormente, junto con uno o varios componentes farmacéuticamente aceptables muy conocidos para aquellos expertos en la materia que incluyen, pero no se limitan a, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizadores, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender adicionalmente otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

[0510] Por tanto, en este documento se describen composiciones farmacéuticas, como se definen anteriormente, y procedimientos de preparación de una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto activo, como se define anteriormente, junto con uno o varios componentes farmacéuticamente aceptables muy conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto activo.

[0511] El término “farmacéuticamente aceptables” como se usa en este documento se refiere a compuestos, componentes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación.

[0512] Vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados pueden encontrarse en textos farmacéuticos estándar, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

[0513] Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento muy conocido en la técnica de la farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto activo con un vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniformemente e íntimamente en asociación el compuesto activo con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y luego moldear el producto, si fuera necesario.

[0514] La formulación puede prepararse proporcionando liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retardada, controlada o sostenida; o una combinación de los mismos.

[0515] Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, disoluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, esprays, nieblas o aerosoles.

[0516] Las formulaciones pueden proporcionarse adecuadamente como un parche, tirita adhesiva, venda, apósito o similares que está impregnado con uno o más compuestos activos y opcionalmente uno o varios componentes farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, potenciadores de la penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse adecuadamente en forma de una preparación de liberación prolongada o depósito.

[0517] El compuesto activo puede disolverse en, suspenderse en o mezclarse con uno o varios componentes farmacéuticamente aceptables. El compuesto activo puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que se diseña para elegir como diana el compuesto activo, por ejemplo, para componentes de la sangre o uno o más órganos.

[0518] Formulaciones adecuadas para administración por vía oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen

líquidos, disoluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

5 **[0519]** Formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, además de parches, tiritas adhesivas, preparaciones de liberación prolongada y depósitos. Las pastillas para chupar normalmente comprenden el compuesto activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto activo en una matriz inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los enjuagues bucales normalmente comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.

[0520] Formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas y píldoras.

15 **[0521]** Formulaciones adecuadas para administración transmucosa oral incluyen líquidos, disoluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, además de parches, tiritas adhesivas, preparaciones de liberación prolongada y depósitos.

20 **[0522]** Formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, disoluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, además de parches, tiritas adhesivas, preparaciones de liberación prolongada y depósitos.

25 **[0523]** Formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones y aceites, además de parches, tiritas adhesivas, vendas, apósitos, preparaciones de liberación prolongada y depósitos.

30 **[0524]** Los comprimidos pueden prepararse mediante medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto activo en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del aroma y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse de manera que se proporcione la liberación lenta o controlada del compuesto activo en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables proporcionando el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, proporcionando la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

45 **[0525]** Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto activo y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

50 **[0526]** Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto activo y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % en peso/peso de un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales promotores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

60 **[0527]** Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto activo y una fase aceitosa que puede opcionalmente comprender únicamente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa de estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o grasa constituyen la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema.

65 **[0528]** Emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol

cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente van a usarse en formulaciones en emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por tanto, la crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no tiña y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos puede usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

[0529] Formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, spray nasal, gotas nasales, o por administración de aerosol por nebulizador, incluyen disoluciones acuosas o aceitosas del compuesto activo.

[0530] Formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, que se administra en el modo en el que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de la fosa nasal de un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz.

[0531] Formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como un spray en aerosol de un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

[0532] Formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen colirios en los que el compuesto activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto activo.

[0533] Formulaciones adecuadas para administración rectal puede presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una disolución o suspensión para el tratamiento por enema.

[0534] Formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen, además del compuesto activo, vehículos tal como se conocen en la técnica que son apropiados.

[0535] Formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, sin pirógeno, estériles (por ejemplo, disoluciones, suspensiones), en los que el compuesto activo se disuelve, suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros componentes farmacéuticamente aceptables tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensión, espesantes y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor previsto. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, disolución de Ringer o inyección de Ringer-lactato. Normalmente, la concentración del compuesto activo en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes cerrados de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Dosificación

[0536] Se apreciará por un experto en la materia que las dosificaciones apropiadas de los compuestos activos, y composiciones que comprenden los compuestos activos, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico y cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de secreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección y las especies, sexo, edad, peso, afección, salud general e historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de

administración serán por último lugar a discreción del médico, veterinario o profesional clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios nocivos o perjudiciales sustanciales.

5 **[0537]** La administración puede efectuarse en una dosis, continuamente o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) durante la evolución del tratamiento. Los procedimientos de determinación de los medios más eficaces y dosificación de la administración son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y variarán con la formulación usada para la terapia, el fin de la terapia, la(s) célula(s) diana que está(n) tratándose y el sujeto que está tratándose. Pueden llevarse a cabo administraciones únicas o múltiples
10 seleccionándose el nivel de dosis y patrón por el médico práctico, veterinario o profesional clínico.

[0538] En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Si el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto parental y así el peso real que va a usarse se aumenta proporcionalmente.
15

EJEMPLOS

20 **[0539]** Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención.

Síntesis química

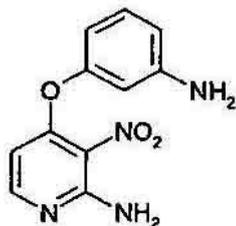
[0540] Todos los materiales de partida, reactivos y disolventes para las reacciones fueron de calidad para reactivo y se usaron como se compraron. Los disolventes de cromatografía fueron de calidad para HPLC y se usaron sin más purificación. Las reacciones se monitorizaron por análisis de cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de capa fina de gel de sílice 60 F-254 de Merck. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 de Merck (0,015 – 0,040 mm) o en columnas de gel de sílice Isolute Flash Si y Si II desechables. La CCF preparativa se realizó en o bien placas de CCF previamente recubiertas de Macherey-Nagel [809 023] SIL G-25 UV₂₅₄ o bien en placas de CCF preparativa previamente recubiertas de Analtech [2015], 2000 µm con UV₂₅₄. Los análisis de EM-CL se realizaron en un sistema de HPLC Micromass LCT / Water's Alliance 2795 con una columna Discovery 5 µm, C18, 50 mm x 4,6 mm de d.i. de Supelco a una temperatura de 22 °C usando los siguientes sistemas de disolventes: disolvente A: metanol; disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico en agua a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Gradiente empezando con 10 % de A / 90 % de B de 0 - 0,5 minutos, luego 10 % de A / 90 % de B al 90 % de A / 10 % de B de 0,5 minutos a 6,5 minutos y continuando al 90 % de A / 10 % de B hasta 10 minutos. A partir de 10 – 10,5 minutos, el gradiente se invirtió al 10 % de A / 90 % en el que las concentraciones permanecieron hasta 12 minutos. La detección UV fue a 254 nm y la ionización fue electropulverización de ión positivo o negativo. El intervalo de barrido de peso molecular es 50 – 1000. Las muestras se suministraron como 1 mg/ml en DMSO o metanol con 3 µl inyectado en un llenado de bucle parcial. Los espectros de RMN se registraron en DMSO-d₆ en un espectrómetro Bruker DPX 250 MHz o Bruker Advance 500 MHz.
25
30
35
40

(I) Acoplamiento de 2-amino-3-nitro-4-cloropiridina con fenolatos

Síntesis 1

45 4-(3-Aminofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0541]



50 **[0542]** Procedimiento A. Se disolvió 3-hidroxianilina (2,07 g, 19,0 mmoles) en DMF seca (65 ml) y la disolución se desgasificó burbujeando argón durante 10 minutos. Se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,13 g, 19,0 mmoles) y la agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (3,0 g, 17,3 mmoles) como un sólido en una porción y la mezcla de reacción se calentó posteriormente a 80 °C durante 20 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo aceitoso marrón se recogió en HCl 1 M (ac) (50 ml). Esta fase se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) y posteriormente se basificó a pH ~ 10 con NaOH 1 M (ac). El precipitado marrón se recogió,
55

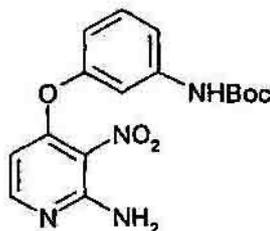
se lavó con H₂O (3 x 25 ml) y se secó a vacío, proporcionando 4-(3-aminofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (3,50 g, 80 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,39 (s, 2H, NH₂), 6,02 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 6,23 - 6,30 (m, 2H, H_{arom,Ph}), 6,47 (d, 1H, H_{arom,Ph}, J = 8,0 Hz), 7,04 - 7,24 (m, 3H, NH₂ + H_{arom,Ph}), 7,48 (m, 2H, H_{arom}), 7,98 (d, 1H, H_{Py,5}); EM-CL (m/z): 247 (M + H, 100).

5

Síntesis 2

4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-3-nitro-2-amino-piridina

10 [0543]



[0544] El Procedimiento A se usó con 3-N-BOC-amino-fenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo vítreo (1,9 g, 96 %). RMN ¹H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 5,36 (s, 2H, NH₂), 6,00 (d, 1H, H_{Py,r}, J = 5,7), 6,77 (d, 1H, H_{arom4 ó 6}, J = 6,9), 7,32 - 7,36 (m, 2H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, H_{pir}), 9,56 (s, 1H, NH); CL-EM, R_f = 7,10 min, (C₁₆H₁₈N₄O₅), m/z: 346,1 [M⁺ + 1], 100.

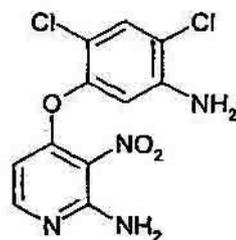
15

Síntesis 3

20

4-(5-Amino-2,4-diclorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0545]



25

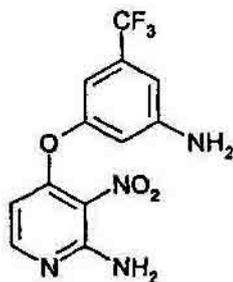
[0546] El Procedimiento A se usó con 2,4-dicloro-5-hidroxianilina proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo (1,186 g, 67 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,81 (s, 2H, NH_{2,Ph}), 5,95 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,67 (s, 1H, H_{Ph,11}), 7,22 (s, 2H, NH_{2,Py}), 7,49 (s, 1H, NH_{Ph,8}), 7,99 (d, 1H, H_{2,Py6}, J = 2,5 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 99,8 (C-4); 107,7 (C-11); 110,5 (C-2); 114,6 (C-7); 121,1 (C-9); 129,9 (C-8); 145,5 (C-10); 147,8 (C-6); 153,3 (C-5); 153,7 (C-1); 157,7 (C-3). EM-CL (m/z): 314 (M + H, 100).

30

Síntesis 4

4-(3-Amino-5-(trifluorometil)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0547]

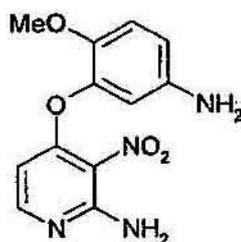


[0548] El Procedimiento A se usó con 3-amino-5-(trifluorometil)fenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (544 mg, 56 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,93 (s, 2H, NH₂, Ph), 6,11 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,53 (s, 1H, H_{arom}), 6,56 (s, 1H, H_{arom}), 6,77 (s, 1H, H_{arom}), 7,23 (s, 2H, NH₂, Py), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 101,3 (C-4); 102,7 (C-11); 106,9 (C-9); 107,5 (C-7); 122,1 (C-2); 122,6 (C-10); 131,2 (C-12); 151,4 (C-8); 153,2 (C-5); 153,7 (C-1); 154,8 (C-6); 157,9 (C-3). EM-CL (m/z): 314 (M + H, 100).

Síntesis 5

4-(5-Amino-2-metoxifenoxi)-2-amino-3-nitropiridina

[0549]

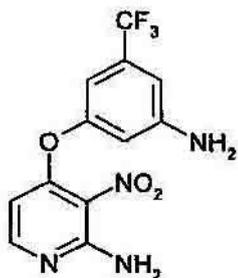


[0550] El Procedimiento A se usó con 5-amino-2-metoxifenol proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (1,8 g, 90 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,60 (s, 3H, CH₃); 4,95 (s a, 2H, NH₂, Ph), 5,85 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,7 Hz), 6,38 (d, 1H, H_{Ph,8}, J = 2,6 Hz), 6,48 (dd, 1H, H_{Ph,9}, J = 8,7 Hz y J = 2,6 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{Ph,11}, J = 8,7 Hz), 7,10 (s a, 2H, NH₂, Pi), 7,94 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 56,5 (CH₃); 99,5 (C-4); 107,7 (C-11); 112,0 (C-9); 115,6 (C-8); 121,2 (C-2); 141,3 (C-10); 141,7 (C-6); 143,7 (C-7); 152,7 (C-5); 159,0 (C-1); 162,2 (C-3). EM-CL (m/z): 277 (M + H, 100).

Síntesis 6

4-(3-Amino-5-(trifluorometil)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0551]



[0552] El Procedimiento A se usó con 3-amino-5-(trifluorometil)fenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (544 mg, 56 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,93 (s, 2H, NH₂, Ph), 6,11 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,53 (s, 1H, H_{arom}), 6,56 (s, 1H, H_{arom}), 6,77 (s, 1H, H_{arom}), 7,23 (s, 2H, NH₂, Py), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 101,3, 102,7, 106,9, 107,5, 122,1, 122,6, 131,2, 151,4, 153,2, 153,7, 154,8, 157,9. EM-

CL (m/z): 314 (M + H, 100).

Síntesis 7

5 4-(3-Amino-4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0553]

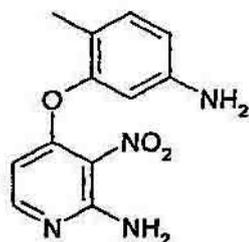


10 [0554] El Procedimiento A se usó con 3-amino-4-metilfenol (1,9 g, 15,7 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (767 mg, 19 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,04 (s, 3H, CH₃); 5,68 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,64 (d, 1H, H_{arom8}, J = 2,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, H_{arom12}, J = 2,5 Hz y J = 8,2 Hz), 7,14 (d, 1H, H_{arom11}, J = 8,3 Hz), 7,66 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,88 (s a, 2H, NH₂), 9,45 (s a, 1H, NH₂), 10,02 (s a, 1H, NH₂).
15 RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 16,3, 97,7, 113,7, 114,5, 116,0, 124,2, 131,5, 136,7, 150,3, 152,4, 155,9, 156,1. EM-CL (m/z): 261 (M + H, 100).

Síntesis 8

20 4-(5-Amino-2-metilfenoxi)-2-amino-3-nitropiridina

[0555]

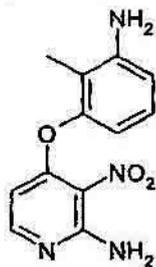


25 [0556] El Procedimiento A se usó con 5-amino-o-cresol (3 g, 24,4 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (3,38 g, 90 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,91 (s, 3H, CH₃), 5,19 (s a, 2H, NH_{2,arom}), 5,84 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 6,27 (d, 1H, H_{arom}), 6,44 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 6,97 (s, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,12 (s a, 2H, NH_{2,Py}), 7,96 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 14,4, 99,6, 105,9, 112,2, 115,2, 121,4,
30 131,8, 148,7, 151,5, 153,0, 153,7, 158,7. EM-CL (m/z): 261 (M + H, 100).

Síntesis 9

35 4-(3-Amino-2-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0557]



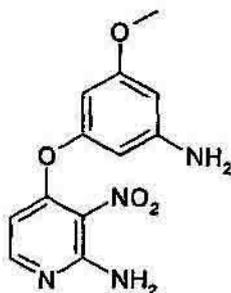
[0558] El Procedimiento A se usó con 3-amino-2-metilfenol (1,5 g, 11,9 mmoles), proporcionando el compuesto del título (860 mg, 28 %) como un sólido naranja después de la purificación sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc: 1/1). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,84 (s, 3H, CH₃), 5,18 (s a, 2H, NH₂), 5,79 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 6,28 (d, 1H, H_{arom10}, J = 7,9 Hz), 6,58 (d, 1H, H_{arom12}, J = 8,0 Hz), 6,96 (t, 1H, H_{arom11}, J = 8,0 Hz), 7,07 (s a, 2H, NH₂), 7,93 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 9,4, 99,4, 108,0, 111,8, 112,7, 121,1, 126,9, 148,8, 151,3, 152,8, 153,2, 158,9. EM-CL (m/z): 261 (M + H, 100).

10 Síntesis 10

4-(3-Amino-5-metoxifenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0559]

15



[0560] El Procedimiento A se usó con 3-amino-5-metoxifenol (336 mg, 2,4 mmoles), proporcionando el compuesto del título (328 mg, 49 %) como un sólido amarillo después de la purificación sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc: 1/1, R_f 0,53). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,66 (s, 3H, CH₃); 5,39 (s a, 2H, NH_{2,Ph}), 5,88 (t, 1H, H_{Ph}, J = 2,1 Hz), 5,91 (t, 1H, H_{Ph}, J = 1,9 Hz), 6,05 (t, 1H, H_{Ph}, J = 2,0 Hz), 6,08 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 7,08 (s a, 2H, NH_{2,Py}), 7,99 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 54,8, 93,7, 96,5, 97,9, 100,8, 121,9, 151,1, 152,8, 153,5, 154,8, 158,6, 161,2. EM-CL (m/z): 277 (M + H, 100).

25 Síntesis 11

4-(5-Amino-2,4-difluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0561]

30



[0562] El Procedimiento A se usó con 5-amino-2,4-difluorofenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,487 g, 43 %). RMN ¹H δ (DMSO) 5,28 (s a, 2H, NH₂), 6,02 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 6,67 (t, 1H,

$H_{\text{arom},6}$, $J = 8,5$ Hz), 7,17 (s a, 2H, NH_2 , py), 7,31 (t, 1H, $H_{\text{arom},3}$, $J = 11$ Hz), 8,01 (d, 1H, $H_{\text{py},6}$, $J = 5,5$ Hz). RMN ^{19}F δ (DMSO) -133,44, -144,63. EM m/z 283 ($\text{M}^+ + 1$).

Síntesis 12

5

4-(5-Amino-2,3,4-trifluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0563]



10

[0564] El Procedimiento A se usó con 5-amino-2,3,4-trifluorofenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (178 mg, 40 %). RMN ^1H δ (DMSO) 5,63 (s, 2H, 2- NH_2), 6,17 (d, 1H, $H_{\text{py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,49 (d, 1H, $H_{\text{arom},6}$, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (s, 2H, 5'- NH_2), 8,04 (d, 1H, $H_{\text{py},5}$, $J = 5,5$ Hz). RMN ^{19}F δ (DMSO) -159,32 (t, 1F, F3, $J = 21,0$ Hz), -159,55 (ddd, 1F, Farom, $J = 5,5$, 8,0 + 21,0 Hz), -168,95 (dt, Farom, $J = 6,5 + 21,5$ Hz).

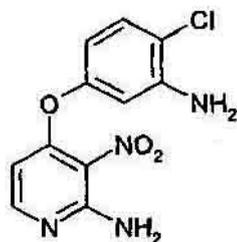
15

Síntesis 13

4-(3-Amino-4-clorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

20

[0565]



25

[0566] El Procedimiento A se usó con 3-amino-4-clorofenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,64 g, 57 %). RMN ^1H δ (DMSO) 5,61 (s a, 2H, NH_2), 6,07 (d, 1H, $H_{\text{py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,34 (dd, 1H, $H_{\text{arom},5}$, $J = 3 + 8,5$ Hz), 6,55 (d, 1H, $H_{\text{arom},2}$, $J = 3$ Hz), 7,12 (s a, 2H, NH_2 , py), 7,25 (t, 1H, $H_{\text{arom},5}$, $J = 8,5$ Hz), 8,01 (d, 1H, $H_{\text{py},6}$, $J = 5,5$ Hz).

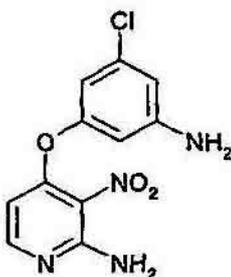
30

Síntesis 14

4-(3-Amino-5-clorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

[0567]

35



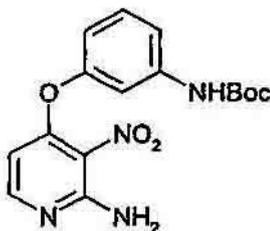
5 **[0568]** El Procedimiento A se usó con 3-amino-5-clorofenol proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,136 g, 40 %). RMN ^1H δ (DMSO) 5,71 (s a, 2H, NH_2), 6,12 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py},5}$, $J = 5,5$ Hz), 6,25 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 6,32 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 6,50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,14 (s a, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 8,04 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py},6}$, $J = 5,5$ Hz). EM m/z 281/3 ($\text{M}^+ + 1$).

(II) Protección de Amina con Boc

10 Síntesis 15

4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-2-amino-3-nitropiridina:

15 **[0569]**

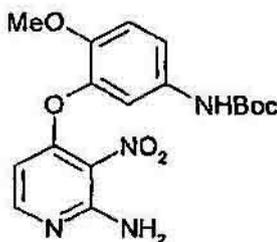


20 **[0570]** Procedimiento B. Se disolvió 4-(3-aminofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (3,50 g, 13,8 mmoles) en THF (60 ml) y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,0 g, 41,4 mmoles) y la disolución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente del eluyente CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2 : EtOAc 1: 1), proporcionando 4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (3,61 g, 75 %).

25 Síntesis 16

4-(5-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-metoxifenoxi)-2-amino-3-nitropiridina:

[0571]

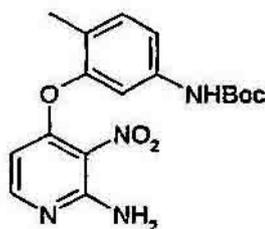


30 **[0572]** El Procedimiento B se usó con 4-(5-amino-2-metoxifenoxi)-3-nitropiridin-2-amina proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (935 mg, 69 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,45 (s, 3H, *t*Bu); 3,69 (s, 3H, CH_3); 5,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py},4}$, $J = 5,7$ Hz), 7,11 - 7,13 (m, 3H, $1\text{H}_{\text{Ph}} + \text{NH}_2$, Py), 7,30 - 7,35 (m, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H_{arom}), 7,94 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py},5}$, $J = 5,7$ Hz), 9,35 (s a, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 27,9 (*t*Bu); 55,9 (CH_3); 79,0 (C-*t*Bu); 99,3 (C-4); 112,2 (C-11); 113,9 (C-8); 116,6 (C-9); 121,1 (C-2); 133,4 (C-10); 140,4 (C-6); 145,7 (C-7); 152,6 (C-13); 152,8 (C-5); 153,6 (C-1); 158,8 (C-3). EM-CL (m/z): 376 (M + H, 100).

35

Síntesis 173-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-4-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo

5 [0573]



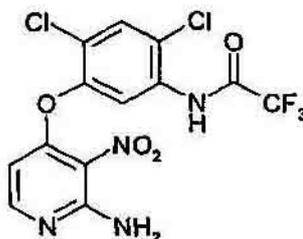
10 [0574] El Procedimiento B se usó con 4-(5-amino-2-metilfenoxi)-2-amino-3-nitropiridina (2,73 g, 11,4 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (3,26 g, 79 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,45 (s, 9H, t-Bu); 2,03 (s, 3H, CH₃); 5,81 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,17 - 7,31 (m, 3H, H_{arom}), 7,96 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 9,51 (s a, 1H, NH_{carbamato}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 15,0, 27,1, 83,3, 97,9, 116,5, 119,0, 123,1, 127,7, 131,5, 136,7, 149,4, 149,7, 150,6, 152,9, 156,0. EM-CL (m/z): 361 (M + H, 100).

15 (III) Protección de trifluoroacetamidaSíntesis 18

N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

20

[0575]

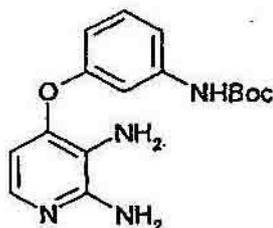


25 [0576] Procedimiento C. Se suspendió 4-(5-amino-2,4-diclorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (450 mg, 1,4 mmoles) en DCM seca (4,5 ml). Se añadieron piridina (3,4 equiv., 4,76 mmoles, 395 μl) y anhídrido trifluoroacético (1,1 equiv., 1,54 mmoles, 240 μl) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua, y el residuo insoluble se recuperó por filtración. La purificación sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/DCM: 1/1) proporcionó el compuesto del título (520 mg, 89 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,01 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,31 (s, 2H, NH_{2,py}), 7,67 (s, 1H, H_{Ph,11}), 8,03 (s, 1H, NH_{Ph,8}), 8,07 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,3 Hz), 11,60 (s a, 1H, NHCOCF₃). EM-CL (m/z): 410 (M + H, 100).

35 (IV) Reducción del grupo nitro.1. Reducción en ruta a productos intermedios comunes (según el Esquema 2)Síntesis 194-(3-N-(*terc*-Butoxicarbonil)aminofenoxi)-2,3-diamino-piridina

40

[0577]

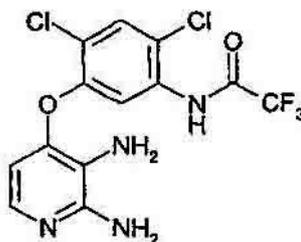


[0578] Procedimiento D. Se agitaron 4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofeniloxy)-2,3-diamino-piridina (2,5 g, 7,2 mmoles) en 450 ml de AcOEt: EtOH 1: 1 durante 7 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de 500 mg de 10 % de Pd/C. Después de la filtración del catalizador y evaporación a sequedad, el compuesto del título se obtuvo como un sólido vítreo marrón (2,17 g, 95 %). RMN ¹H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C), 4,39 (s, 2H, 5-NH₂), 5,36 (s, 2H, 6-NH₂), 6,02 (d, 1H, H_{Pyr}, J = 5,6), 6,58 (d, 1H, H_{arom4 ó 6}, J = 7,9), 7,19 - 7,21 (m, 2H, H_{arom}), 7,25 (d, 1H, H_{Pyr}), 9,41 (s, 1H, NH); CL-EM, R_f = 4,03 min, (C₁₆H₂₀N₄O₃), m/z: 316,1 [M⁺], 100.

Síntesis 20

N-(5-(2,3-Diamino-piridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

[0579]

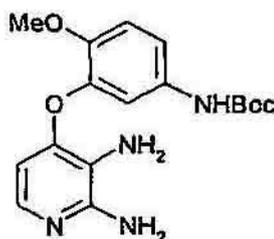


[0580] El Procedimiento D se usó con *N*-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (498 mg, 92 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,02 (s, 2H, NH_{2,Py}), 6,12 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,4 Hz), 6,64 (s, 2H, NH_{2,Py}), 7,23 (s, 1H, H_{Ph,11}), 7,28 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,4 Hz), 7,96 (s, 1H, NH_{Ph,8}). EM-CL (m/z): 380 (M + H, 100).

Síntesis 21

4-(5-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-metoxifenoxi)-2,3-diamino-piridina:

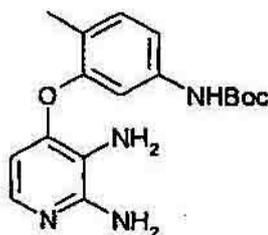
[0581]



[0582] El Procedimiento D se usó con 4-(5-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-metoxifenoxi)-2-amino-3-nitropiridina proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (727 mg, 78 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,43 (s, 9H, *t*Bu); 3,70 (s, 3H, CH₃); 4,34 (s a, 2H, NH₂); 5,46 (s a, 2H, NH₂); 5,77 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,6 Hz), 7,03 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,9 Hz), 7,17 (m, 2H, H_{arom} + H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 9,22 (s a, 1H, NH_{carbamato}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 28,0 (*t*Bu); 55,9 (CH₃); 78,8 (C-*t*Bu); 101,6 (C-4); 111,7 (C-11); 113,5 (C-8); 114,6 (C-9); 118,0 (C-2); 133,1 (C-10); 135,6 (C-5); 143,0 (C-6); 146,1 (C-1); 148,5 (C-3); 149,81 (C-7); 152,6 (C-13). EM-CL (m/z): 348 (M + H, 100).

Síntesis 224-(5-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-metilfenoxi)-2,3-diamino-piridina:

5 [0583]



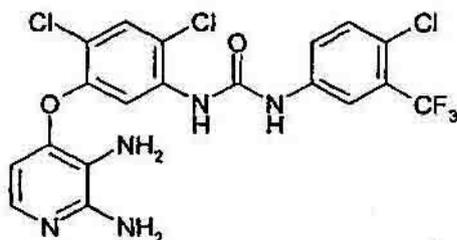
10 [0584] El Procedimiento D se usó con 4-(5-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-metilfenoxi)-2-amino-3-nitropiridina proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (1,46 g, 53 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,42 (s, 3H, *t*Bu); 2,08 (s, 3H, CH₃); 4,39 (s a, 2H, NH₂), 5,50 (s a, 2H, NH₂), 5,81 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,6 Hz), 7,02 - 7,09 (m, 3H, H_{Ph}), 7,20 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 9,29 (s a, 1H, NH_{carbamato}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 15,1 (CH₃); 27,9 (*t*Bu); 78,9 (C-*t*Bu); 102,3 (C-4); 108,9 (C-11); 113,7 (C-9); 118,6 (C-2); 122,0 (C-7); 130,9 (C-8); 135,6 (C-5); 138,6 (C-10); 147,6 (C-1); 149,9 (C-6); 152,5 (C-3); 153,2 (C-13). EM-CL (m/z): 330 (M + H, 100).

15

(V) Reducción del grupo nitro2. Reducción de productos intermedios acoplados (según el Esquema 4 y el Esquema 5)20 Síntesis 23

1-(5-(2,3-Diamino-piridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea

25 [0585]



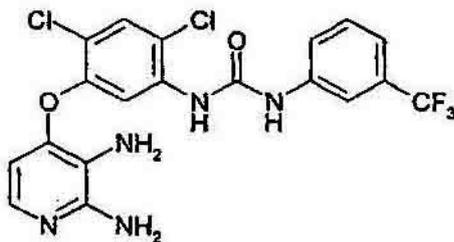
30 [0586] El Procedimiento D se usó con 1-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea proporcionando el compuesto del título como un polvo marrón pálido (80 mg, 17 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 5,53 (s, 2H, NH₂), 6,05 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 7,62 (m, 3H, H_{arom} + H_{Py,6}, J = 5,7 Hz), 7,79 (s, 1H, H_{arom}), 7,94 (m, 2H, H_{arom}), 8,53 (s, 1H, NH_{urea}), 9,93 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 102,1 (C-4); 112,1 (C-11); 116,7 (C-); 116,8 (C-); 117,2 (C-); 117,7 (C-); 120,3 (C-); 123,0 (C-); 126,6 (C-); 126,8 (C-); 129,8 (C-); 132,0 (C-); 135,6 (C-10 ó 13); 138,5 (C-10 ó 13); 143,2 (C-6); 149,4 (C-12); 149,5 (C-5); 151,6 (C-1); 153,0 (C-3). EM-CL (m/z): 505 (M + H, 100).

35

Síntesis 24

1-(5-(2,3-Diamino-piridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

40 [0587]

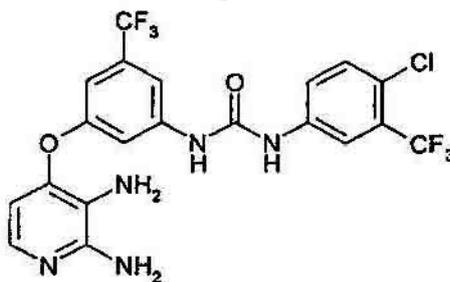


[0588] El Procedimiento D se usó con 1-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (64 mg, 77 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 4,55 (s, 1H, NH₂), 4,69 (s, 1H, NH₂), 5,98 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,35 (m, 2H, H_{arom} + H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 7,54 (m, 3H, H_{arom}), 7,89 (d, 1H, H_{arom}, J = 1,5 Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 6,8 Hz), 8,50 (s, 1H, NH_{urea}), 9,82 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 102,7 (C-4); 103,3 (C-11); 111,8 (C-2); 114,0 (C-14); 116,9 (C-16); 117,6 (C-7); 118,6 (C-18); 119,2 (C-9); 121,8 (C-17); 124,8 (C-15); 129,8 (C-19); 129,9 (C-8); 135,1 (C-10); 135,8 (C-5); 139,7 (C-13); 146,3 (C-6); 147,7 (C-1); 150,1 (C-3); 151,7 (C-12). EM-CL (m/z): 471 (M + H, 100).

Síntesis 25

1-(3-(2,3-Diaminopiridin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea.

[0589]

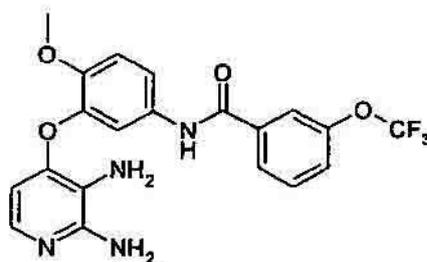


[0590] El Procedimiento D se usó con 1-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea proporcionando el compuesto del título como un sólido rosa pálido (88 mg, 40 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 4,62 (s a, 2H, NH₂), 5,71 (s a, 2H, NH₂), 6,20 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,6 Hz), 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,23 (m, 1H, H_{arom}), 7,31 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,65 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,5 Hz), 7,68 (m, 1H, H_{arom}), 8,04 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,5 Hz), 9,23 (s, 1H, NH_{urea}), 9,35 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 105,3 (C-4); 107,3 (C-11); 108,8 (C-9); 109,9 (C-7); 117,0 (C-15); 117,1 (C-2); 121,1 (C-17); 122,5 (C-16); 122,7 (C-10); 123,4 (C-19); 126,6 (C-20); 130,5 (C-12); 131,9 (C-18); 135,0 (C-5); 138,8 (C-14); 141,6 (C-8); 144,7 (C-1); 150,4 (C-3); 152,1 (C-13); 157,1 (C-6). EM-CL (m/z): 505 (M + H, 100).

Síntesis 26

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0591]



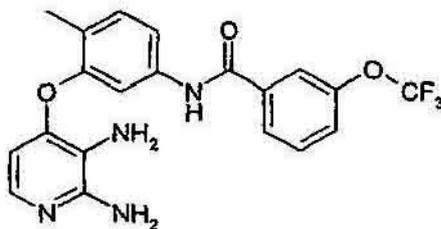
[0592] El Procedimiento D se usó con N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (340 mg, 0,73 mmoles), proporcionando el compuesto del título después de la

purificación por cromatografía en columna (gradiente del eluyente: EtOAc/DCM: 1/1 luego EtOAc/ MeOH: 95/5) como un sólido (197 mg, 62 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,77 (s, 3H, CH₃), 4,39 (s a, 2H, NH₂), 5,52 (s a, 2H, NH₂), 5,88 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,15 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,9 Hz), 7,21 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 7,46 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,5 Hz), 7,57 (dt, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz, J = 2,1 Hz, J = 1,1 Hz), 7,60 (dd; 1H, H_{arom}, J = 8,9 Hz, J = 2,5 Hz), 7,65 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,87 (s a, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,29 (s a, 1H, NH_{amida}). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 55,8, 102,2, 113,2, 113,3, 116,8, 118,6, 119,9, 120,9, 123,8, 126,6, 130,4, 132,2, 135,6, 136,8, 143,3, 147,3, 148,1, 148,2, 149,9, 163,3. EM-CL (m/z): 435 (M + H, 100).

Síntesis 27

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0593]

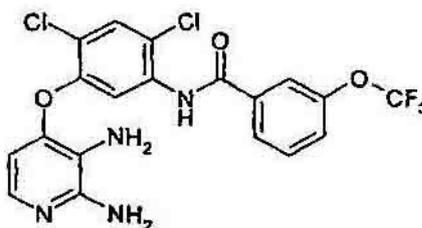


[0594] El Procedimiento D se usó con N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (980 mg, 2,2 mmoles), proporcionando el compuesto del título después de la purificación por cromatografía en columna (gradiente del eluyente: EtOAc/DCM: 1/1 luego EtOAc/ MeOH: 95/5) como un sólido verde (185 mg, 20 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,07 (s, 3H, CH₃), 4,50 (s a, 2H, NH₂), 5,63 (s a, 2H, NH₂), 6,43 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,8 Hz), 6,89 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 6,92 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz, J = 2,2 Hz), 7,19 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz), 7,24 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,8 Hz), 7,77 (m, 2H, H_{arom}), 7,88 (s, 1H, NH_{amida}), 8,00 (s, 1H, H_{arom}), 8,18 (m, 1H, H_{arom}). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 14,9, 103,5, 111,4, 116,0, 117,9, 118,9, 120,8, 121,7, 126,5, 128,7, 130,9, 131,1, 131,3, 134,1, 134,7, 141,9, 148,4, 148,6, 149,2, 162,8. EM-CL (m/z): 419 (M + H, 100).

Síntesis 28

N-(2,4-dicloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0595]

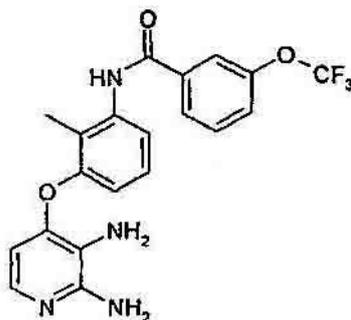


[0596] El Procedimiento D se usó con N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (150 mg, 0,29 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (136 mg, 96 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,33 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 7,0 Hz), 7,35 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 7,0 Hz), 7,59 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,89 (s a, 1H, H_{arom}), 7,98 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,39 (s, 1H, NH₂), 13,19 (s a, 1H, H_{amida}). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 103,5, 118,9, 120,2, 120,6, 120,9, 121,9, 122,9, 124,3, 124,5, 126,3, 126,8, 130,7, 135,1, 135,6, 145,8, 147,4, 148,3, 163,9, 170,2. EM-CL (m/z): 474 (M, 100).

Síntesis 29

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0597]

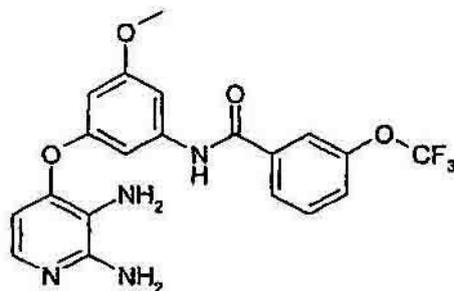


5 **[0598]** El Procedimiento D se usó con N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (427 mg, 0,95 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (229 mg, 57 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,08 (s, 3H, CH₃), 4,46 (s, 2H, NH₂), 5,53 (s, 2H, NH₂), 5,83 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,85 (m, 1H, H_{arom}), 7,19 - 7,26 (m, 3H, 2H_{arom} + H_{Py,6}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,7 Hz), 10,18 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,0, 102,2, 117,0, 118,6, 120,0, 120,9, 122,6, 124,0, 125,9, 126,2, 126,6, 130,5, 135,7, 136,4, 137,5, 147,7, 148,3, 149,9, 153,6, 163,7. EM-CL (m/z): 419 (M + H, 100).

10 Síntesis 30

N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

15 **[0599]**

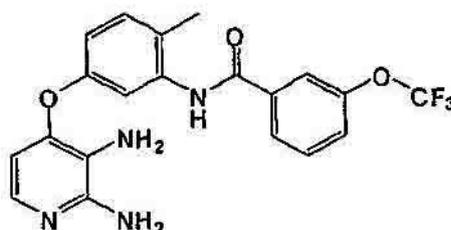


20 **[0600]** El Procedimiento D se usó con N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (300 mg, 0,65 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido oscuro (206 mg, 73 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,76 (s, 3H, CH₃), 4,55 (s a, 2H, NH₂), 5,67 (s a, 2H, NH₂), 6,15 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,41 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 7,05 (t, 1H, H_{arom}, J = 1,9 Hz), 7,28 - 7,29 (m, 2H, H_{arom} + H_{Py,6}), 7,58 - 7,60 (m, 1H, H_{arom}), 7,66 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,87 (m, 1H, H_{arom}), 7,97 - 7,98 (m, 1H, H_{arom}), 10,36 (s a, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 55,2, 99,8, 100,9, 101,8, 104,8, 118,9, 120,1, 120,4, 123,9, 126,6, 130,4, 135,3, 136,8, 140,6, 146,1, 148,2, 150,3, 157,1, 160,3, 163,8. EM-CL (m/z): 435 (M + H, 100).

25 Síntesis 31

30 N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0601]

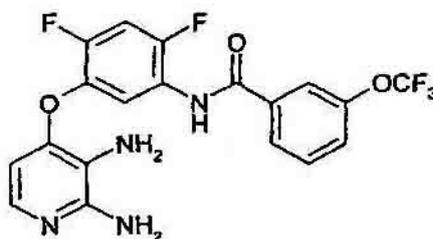


[0602] El Procedimiento D se usó con N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (900 mg, 2,0 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido púrpura oscuro (757 mg, 90 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,21 (s, 3H, CH₃), 4,96 (s a, 2H, NH₂), 5,92 (s a, 2H, NH₂), 6,08 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,7 Hz), 6,88 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2,6 Hz y J = 8,3 Hz), 7,06 (d, 1 H, H_{arom}, J = 2,4 Hz), 7,27 (m, 1H, H_{arom} + H_{py,6}, J = 5,7 Hz), 7,80 (m, 1H, H_{arom}), 7,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,95 (m, 1H, H_{arom}), 8,02 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,08 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 17,1,116,0, 116,2, 120,0, 120,1, 123,9, 124,4, 126,6, 128,0, 128,5, 130,5, 131,1, 134,2, 136,4, 136,9, 147,0, 148,1, 149,8, 153,6, 163,6. EM-CL (m/z): 419 (M + H, 100).

Síntesis 32

N-(5-(2,3-Diaminopiridin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0603]

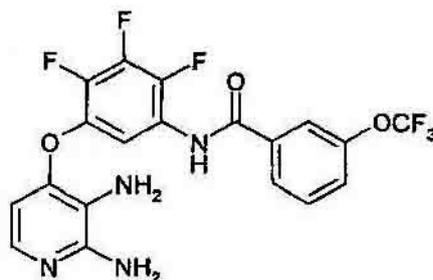


[0604] El Procedimiento D se usó con N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título (170 mg, 86 %). RMN ^1H δ (DMSO) 4,55 (s, 2H, NH₂), 5,61 (s, 2H, NH₂), 6,01 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 7,25 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 7,34 (t, 1H, H_{arom,6'}, J = 8 Hz), 7,59 (t, 1H, H_{arom,3'}, J = 10,5 Hz), 7,62 (d, 1H, H_{arom}), 7,67 (t, 1H, H_{arom,5'}, J = 8 Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom,2'}), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 8 Hz), 10,3 (s, 1H, CONH). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,76 (s, 1F, CF₃), -121,73 (s, 1F, Farom), -130,76 (s, 1F, Farom). EM *m/z* 400 (M⁺).

Síntesis 33

N-(5-(2,3-Diaminopiridin-4-iloxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0605]

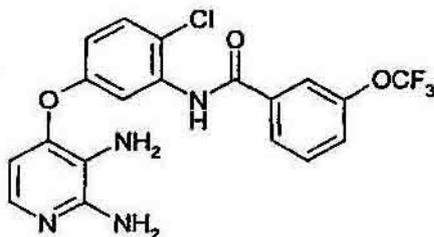


[0606] El Procedimiento D se usó con N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título (92 mg, 80 %). RMN ^1H δ (DMSO) 4,72 (s, 2H, NH₂), 5,81 (s, 2H, NH₂), 6,19 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 7,07 (t, 1H, H_{arom,6'}, J = 6,5 Hz), 7,29 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 7,64 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom,5'}, J = 8,0 Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom,2'}), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 10,49 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,78 (s, 3F, CF₃), -145,32 (m, 1F, Farom), -155,31 (m, 1F, Farom), -158,41 (m, 1F, F3).

Síntesis 34

N-(2-cloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0607]



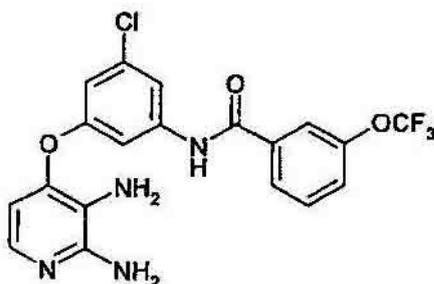
[0608] El Procedimiento D se usó con N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título (62 mg, 50 %). RMN ^1H δ (DMSO) 4,51 (s, 2H, NH₂), 5,63 (s, 2H, NH₂), 6,13 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 6,95 (dd, 1H, H_{arom,5}, J = 3 + 9 Hz), 7,23 (d, 1H, H_{arom,2}, J = 3 Hz), 7,29 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 7,54 (d, 1H, H_{arom,6}, J = 9 Hz), 7,62 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 7,69 (t, 1H, H_{arom,5'}, J = 8 Hz), 7,90 (s, 1H, H_{arom,2'}), 8,01 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 10,22 (s, 1H, CONH). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,36 (s, 3F, CF₃). EM m/z 439 (M⁺ + 1).

10 Síntesis 35

N-(3-cloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0609]

15



[0610] El Procedimiento D se usó con N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-5-clorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida y con 5 % de platino sulfurado sobre carbono como catalizador proporcionando el compuesto del título (92 mg, 98 %). RMN ^1H δ (DMSO) 4,53 (s, 2H, NH₂), 5,66 (s, 2H, NH₂), 6,19 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 6,82 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,31 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 7,34 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8 Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom}, J = 8 Hz), 7,73 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,87 (s, 1H, H_{arom,2'}), 7,97 (d, 1H, H_{arom}, J = 8 Hz), 10,51 (s, 1H, CONH). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,37 (s, 3F, CF₃). EM m/z 439/441 (M⁺ + 1).

25 (VI) Formación de piridoimidazolonas a partir de productos intermedios de 2,3-diaminopiridilo

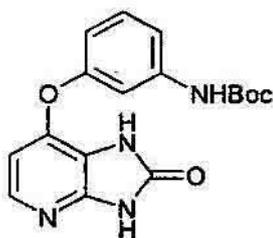
1. Ciclación en ruta a productos intermedios comunes (según el Esquema 2)

30 Síntesis 36

30

3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-fenilcarbamato de *tert*-butilo

[0611]



35

[0612] Procedimiento E. A 4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-2,3-diamino-piridina (1,6 g, 5,06 mmoles) disuelta en 40 ml THF seco y 2,4 ml de piridina, agitada bajo Ar a 0 °C, se añadió gota a gota una disolución que

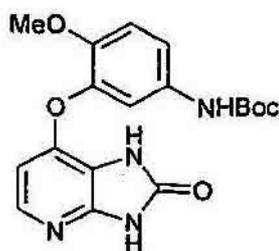
contenía trifosgeno (1,51 g, 5,1 mmoles) en 10 ml de THF durante 1,0-1,5 h. La mezcla de reacción se agitó 2 h adicionalmente a 0 °C, luego se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. El disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se volvió a recoger en 10 ml de acetona y se precipitó con 50 ml de agua. Después de la filtración se obtuvieron 674 g (39 %) del compuesto del título como un sólido (674 g, 39 %).

5 RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,46 (s, 9H, tBu), 6,43 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,72 - 6,76 (m, 1H, H_{arom,Ph}), 7,30 - 7,32 (m, 3H, H_{arom,Ph}), 7,79 (d, 1H, H_{Py,6}), 9,47 (s, 1H, NHBoc), 11,14 y 11,36 (s, NH, NH_{Py}). EM-CL (m/z): 287 (M, 100).

Síntesis 37

10 3-(2,3-Dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-4-metoxifenilcarbamato de *tert*-butilo

[0613]



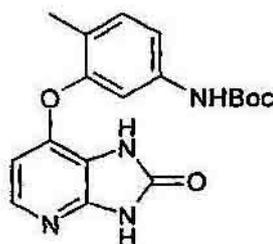
15 **[0614]** El Procedimiento E se usó con 4-(5-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-metoxifenoxi)-2,3-diamino-piridina proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (264 mg, 34 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,44 (s, 9H, tBu); 3,69 (s, 3H, CH₃); 6,13 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,9 Hz), 7,13 (d, 1H, H_{arom,10}, J = 9,0 Hz), 7,31 - 7,32 (m, 2H, H_{arom,8,11}), 7,70 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 9,35 (s a, 1H, NH_{carbamato}), 11,20 (s, 1H, NH_{urea}), 11,34 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 28,1 (tBu); 56,0 (CH₃); 79,0 (C-tBu); 103,9 (C-4); 111,9 (C-2); 112,3 (C-12); 113,9 (C-9); 115,9 (C-10); 133,4 (C-11); 141,2 (C-5); 141,3 (C-7); 146,0 (C-1); 146,2 (C-3); 146,7 (C-8); 152,7 (C-14); 154,2 (C_{urea}). EM-CL (m/z): 372 (M + H, 100).

20

Síntesis 38

25 3-(2,3-Dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-4-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo

[0615]



30 **[0616]** El Procedimiento E se usó con 3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-4-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (1 g, 3,0 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (132 mg, 14 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,43 (s, 9H, t-Bu); 2,06 (s, 3H, CH₃); 6,20 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 7,22 (m, 3H, H_{Ph}), 7,73 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 9,38 (s a, 1H, NH_{carbamato}), 11,18 (s a, 1H, NH_{urea3}), 11,35 (s a, 1H, NH_{urea3}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 14,8, 27,9, 79,0, 104,7, 109,6, 112,5, 114,8, 122,3, 131,4, 138,9, 141,3, 145,2, 146,7, 151,8, 152,5, 154,1. EM-CL (m/z): 357 (M + H, 100).

35

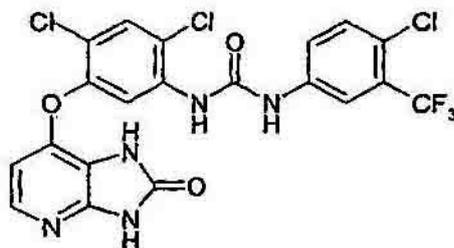
(VII) Formación de piridoimidazolonas a partir de productos intermedios de 2,3-diaminopiridilo

40 2. Ciclación de productos intermedios acoplados (según el Esquema 4 y el Esquema 5)

Síntesis 39

45 1-(5-(2,3-Dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (CJS 3513)

[0617]

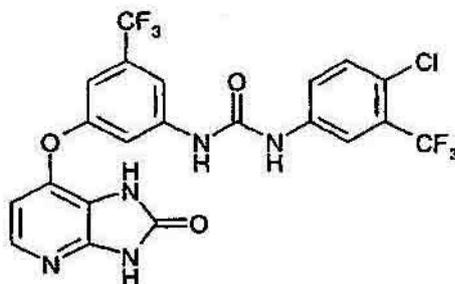


- 5 **[0618]** El Procedimiento E se usó con 1-(5-(2,3-diamino-piridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea proporcionando el compuesto del título como un polvo marrón pálido (33 mg, 39 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,38 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,4 Hz), 7,60 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,3 Hz), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (s, 1H, H_{arom}), 8,13 (s, 1H, H_{arom}), 8,67 (s, 1H, NH_{urea}), 10,12 (s, 1H, NH_{urea}), 11,32 (s, 1H, NH_{Py}), 11,48 (s a, 1H, NH_{Py}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 104,9 (C-4); 112,6 (C-); 113,2 (C-); 116,6 (C-); 118,4 (C-); 118,6 (C-); 122,8 (C-); 123,0 (C-); 123,6 (C-); 126,8 (C-); 130,3 (C-); 132,0 (C-); 136,0 (C-); 138,5 (C-); 141,2 (C-); 144,1 (C-); 146,9 (C-); 148,3 (C-); 151,6 (C-); 154,0 (C-). EM-CL (m/z): 531 (M + H, 100).

Síntesis 40

- 15 1-(3-(2,3-Dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (CJS 3517)

[0619]

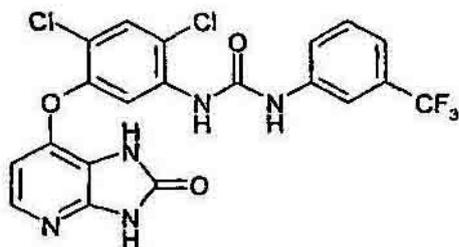


- 20 **[0620]** El Procedimiento E se usó con 1-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (42 mg, 54 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,66 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 6,0 Hz), 7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 - 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,73 (m, 1H, H_{arom}), 7,87 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 8,05 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,1 Hz), 9,86 (s, 1H, NH_{urea}), 9,93 (s, 1H, NH_{urea}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py}), 11,72 (s a, 1H, NH_{Py}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 107,2 (C-4); 108,8 (C-12); 110,3 (C-10); 111,5 (C-8); 114,6 (C-2); 116,6 (C-16); 121,5 (C-18); 122,6 (C-17); 123,0 (C-20); 124,5 (C-11); 126,5 (C-21); 131,1 (C-13); 131,9 (C-19); 138,8 (C-15); 139,4 (C-5); 142,1 (C-9); 144,0 (C-1); 146,2 (C-3); 152,3 (C-14); 153,9 (C-6); 155,3 (C-7). EM-CL (m/z): 532 (M + H, 100).

Síntesis 41

- 30 1-(5-(2,3-Dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (CJS 3518)

35 **[0621]**

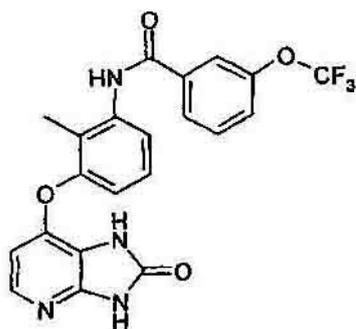


[0622] El Procedimiento E se usó con 1-(5-(2,3-diamino-piridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea proporcionando el compuesto del título como un polvo gris (49 mg, 84 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,41 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 - 7,55 (m, 3H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 6,0 Hz), 7,94 (s, 1H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, H_{arom}), 8,63 (s, 1H, NH_{urea}), 9,92 (s, 1H, NH_{urea}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py}), 11,61 (s a, 1H, NH_{Py}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 104,9 (C-4); 112,8 (C-2); 113,3 (C-12); 114,1 (C-15); 118,3 (C-16); 118,7 (C-17); 121,9 (C-19); 122,9 (C-8); 125,0 (C-10); 129,4 (C-20); 129,9 (C-18); 130,3 (C-9); 136,2 (C-11); 139,7 (C-14); 140,3 (C-5); 144,5 (C-7); 146,5 (C-1); 148,2 (C-3); 151,8 (C-13); 154,0 (C-6). EM-CL (m/z): 498 (M + H, 100).

Síntesis 42

N-(2-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS3526)

[0623]

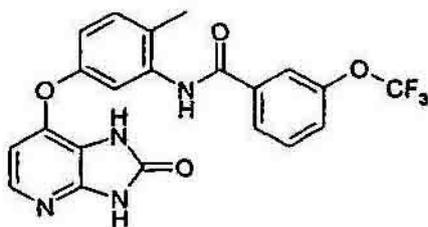


[0624] El Procedimiento E se usó con N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (229 mg, 0,55 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (208 mg, 24 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,07 (s, 3H, CH₃), 6,21 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 7,07 (dd, 1H, H_{arom}, J = 5,7 Hz, J = 3,4 Hz), 7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,77 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 10,27 (s, 1H, NH_{amida}), 11,29 (s, 1H, NH_{urea}), 11,43 (s a, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 11,0, 104,4, 112,6, 118,2, 118,9, 120,0, 120,9, 123,8, 124,0, 126,5, 126,7, 130,6, 136,3, 137,9, 140,9, 145,5, 146,6, 148,2, 152,1, 154,0, 163,7. EM-CL (m/z): 445 (M + H, 100).

Síntesis 43

N-(2-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS3524)

[0625]



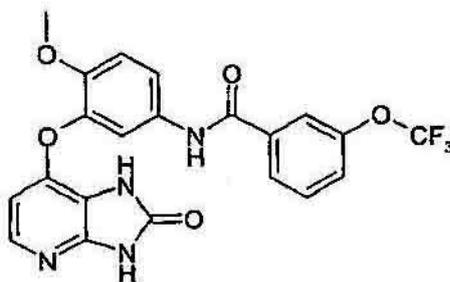
[0626] El Procedimiento E se usó con N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)

benzamida (321 mg, 0,76 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (87 mg, 26 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,27 (s, 3H, CH $_3$), 6,48 (d, 1H, H $_{\text{Py},5}$, J = 5,8 Hz), 6,98 (dd, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8,2 Hz, J = 2,3 Hz), 7,17 (d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 2,2 Hz), 7,35 (d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8,3 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, H $_{\text{Py},6}$, J = 5,8 Hz), 7,75 (m, 2H, H $_{\text{arom}}$), 7,97 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 8,14 (m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 10,27 (s a, 1H, NH $_{\text{urea}3}$), 11,09 (s a, 1H, NH $_{\text{urea}3}$). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 17,1, 103,4, 110,6, 114,6, 116,5, 120,9, 121,7, 126,4, 128,1, 128,8, 131,1, 131,2, 131,4, 132,7, 139,3, 141,0, 145,2, 148,3, 148,8, 153,5, 163,2. EM-CL (m/z): 445 (M + H, 100).

Síntesis 44

10 N-(4-metoxi-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS 3522)

[0627]

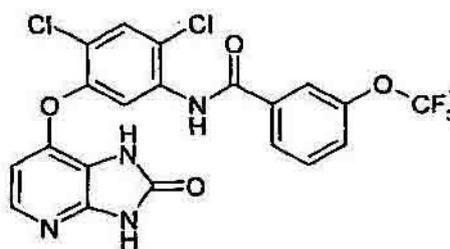


15 **[0628]** El Procedimiento E se usó con N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (176 mg, 0,4 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido verde pálido (132 mg, 72 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,76 (s, 3H, CH $_3$), 6,37 (d, 1H, H $_{\text{Py},5}$, J = 6,4 Hz), 7,27 (d, 1H, H $_{\text{arom}10}$, J = 9,0 Hz), 7,59 - 7,65 (m, 3H, H $_{\text{arom}11,17,20}$), 7,73 (d, 1H, H $_{\text{arom}13}$, J = 2,4 Hz), 7,81 (d, 1H, H $_{\text{Py},6}$, J = 6,4 Hz), 7,88 (s, 1H, H $_{\text{arom}19}$), 7,99 (d, 1H, H $_{\text{arom}21}$, J = 7,7 Hz), 10,41 (s a, 1H, NH $_{\text{urea}3}$), 11,63 (s a, 1H, NH $_{\text{urea}3}$), 12,01 (s a, 1H, NH $_{\text{amida}}$). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 55,9, 104,5, 113,1, 113,8, 114,5, 118,9, 120,0, 121,0, 123,9, 126,6, 130,6, 132,5, 136,8, 137,6, 140,6, 144,6, 147,2, 147,3, 148,2, 153,7, 163,5. EM-CL (m/z): 461 (M + H, 100).

Síntesis 45

25 N-(2,4-dicloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS3521)

[0629]



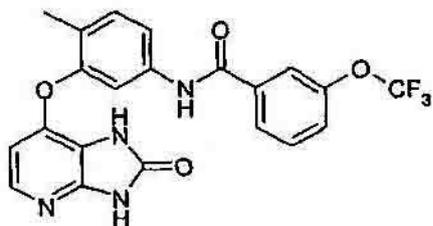
30 **[0630]** El Procedimiento E se usó con N-(2,4-dicloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (110 mg, 0,23 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (20 mg, 17 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,43 (d, 1H, H $_{\text{Py},5}$, J = 5,4 Hz), 7,54 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 7,62 (d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 6,9 Hz), 7,68 (t, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 7,6 Hz), 7,82 (d, 1H, H $_{\text{Py},6}$, J = 5,6 Hz), 7,88 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 7,96 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 7,99 (d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 7,3 Hz), 10,35 (s, 1H, H $_{\text{amida}}$), 11,30 (s a, 1H, NH $_{\text{urea}}$), 11,45 (s a, 1H, NH $_{\text{urea}3}$). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 105,6, 113,2, 118,9, 119,9, 120,1, 120,9, 122,7, 124,4, 125,8, 126,8, 130,6, 135,0, 135,6, 141,3, 143,5, 147,1, 148,2, 148,7, 154,0, 163,8. RMN ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -56,76. EM-CL (m/z): 499 (M, 100).

Síntesis 46

40 N-(4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS3523)

[0631]

45

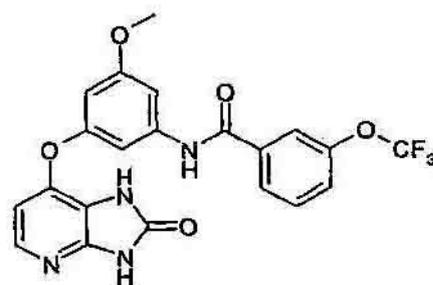


5 **[0632]** El Procedimiento E se usó con 7-(5-amino-2-metilfenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (60 mg, 0,23 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 34 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H, CH₃), 5,79 (s a, 2H), 6,42 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,5 Hz), 7,41 (dd, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz, J = 1,0 Hz), 7,49 (s, 1H, H_{arom}), 7,52 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 7,79 (m, 2H), 8,05 (s, 1H, H_{arom}), 8,21 (m, 1H, H_{arom}), 10,67 (s a, 1H, NH_{urea3}), 11,09 (s a, 1H, NH_{urea3}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 15,7, 95,7, 109,2, 119,4, 120,9, 121,8, 123,3, 126,6, 128,9, 129,2, 130,8, 131,3, 131,5, 132,8, 135,1, 140,5, 143,9, 148,4, 148,9, 152,1, 162,7. EM-CL (m/z): 445 (M + H, 100).

10 Síntesis 47

N-(3-metoxi-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilo)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS3525)

15 **[0633]**

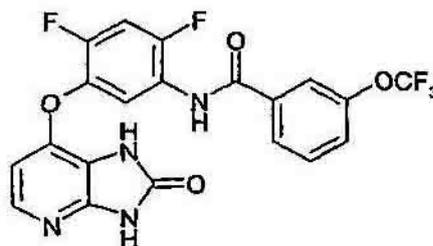


20 **[0634]** El Procedimiento E se usó con N-(3-(2,3-diaminopiridin-4-ilo)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (185 mg, 0,42 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (54 mg, 27 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,77 (s, 3H, CH₃), 6,53 - 6,56 (m, 2H, H_{arom} + H_{Py,5}), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (m, 1H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,87 (s, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,39 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{urea}), 11,39 (s a, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 55,4, 100,9, 102,1, 102,9, 106,7, 113,7, 118,9, 120,0, 124,0, 126,6, 130,5, 136,6, 140,8, 141,2, 144,3, 147,0, 148,1, 154,1, 155,6, 160,5, 163,9. EM-CL (m/z): 461 (M + H, 100).

25 Síntesis 48

30 N-(2,4-Difluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilo)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS 3440)

35 **[0635]**



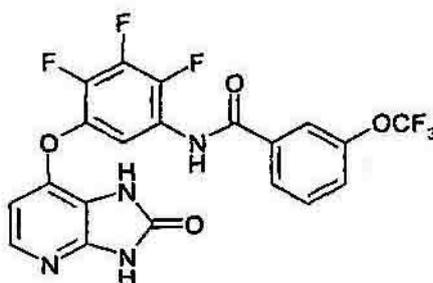
35 **[0636]** El Procedimiento E se usó con N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-ilo)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 35 %). RMN ¹H δ (DMSO) 6,45 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6 Hz), 7,61 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6 Hz), 7,89 (1H,

s, $H_{\text{arom},2}$), 7,99 (1H, d, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 10,45 (s a, 1H, NH_{amida}), 11,30 (s a, 1H, NH_{Py_3}), 11,45 (s a, 1H, NH_{Py_2}).
 RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,77 (s, 1F, CF_3), -119,87 (s, 1F, Farom), -129,83 (s, 1F, Farom).

Síntesis 49

5 N-(2,3,4-Trifluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS 3441)

[0637]

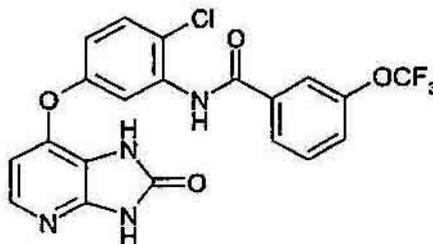


10
 [0638] El Procedimiento E se usó con N-(5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título (39 mg, 40 %). RMN ^1H δ (DMSO) 6,65 (d, 1H, $H_{\text{py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 7,32 (t, 1H, $H_{\text{arom},6}$, $J = 6,5$ Hz), 7,63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,68 (t, 1H, $H_{\text{arom},5}$, $J = 8,0$ Hz), 7,84 (d, 1H, $H_{\text{py},6}$, $J = 6$ Hz), 7,88 (s, 1H, $H_{\text{arom},2}$), 7,98 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 10,52 (s, 1H, NH_{amida}), 11,26 (s, 1H, pyrNH), 11,47 (s, 1H, pyrNH). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,78 (s, 1F, CF_3), -143,71 (m, 1F, Farom), -154,05 (m, 1F, Farom), -157,47 (m, 1F, F3). (MS m/z) 485 (M + H, 100).

Síntesis 50

20 N-(2-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS 3442)

[0639]

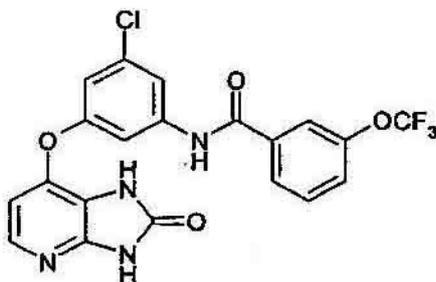


25
 [0640] El Procedimiento E se usó con N-(3-cloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (47 mg, 51 %). RMN ^1H δ (DMSO) 6,64 (d, 1H, $H_{\text{py},5}$, $J = 6$ Hz), 7,03 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,62 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1 + 8$ Hz), 7,69 (t, 1H, $H_{\text{arom},5}$, $J = 8$ Hz), 7,83 (d, 1H, $H_{\text{py},6}$, $J = 6$ Hz), 7,90 (1H, s, $H_{\text{arom},2}$), 8,01 (1H, dt, H_{arom} , $J = 1 + 8$ Hz), 10,27 (s, 1H, NH_{amida}), 11,23 (s, 1H, NH_{Py_3}), 11,41 (s a, 1H, NH_{Py_2}). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,37 (s, 3F, CF_3). EM m/z 465($M^+ + 1$).

Síntesis 51

35 N-(3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS 3443)

[0641]



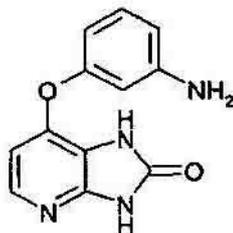
5 **[0642]** El Procedimiento E se usó con N-(2-cloro-5-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 54 %). RMN ^1H δ (DMSO) 6,64 (d, 1H, $H_{\text{py},5}$, $J = 6$ Hz), 7,03 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,62 (dt, 1H, H_{arom} , $J = 1 + 8$ Hz), 7,69 (t, 1H, $H_{\text{arom},5'}$, $J = 8$ Hz), 7,82 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2$ Hz), 7,86 (d, 1H, $H_{\text{py},6}$, $J = 6$ Hz), 7,9 (1H, s, $H_{\text{arom},2'}$), 7,97 (1H, dt, H_{arom} , $J = 1 + 8$ Hz), 10,53 (s, 1H, NH_{amida}), 11,2 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{py}3}$), 11,45 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{py}2}$). RMN ^{19}F δ (DMSO) -56,37 (s, 3F, CF_3). EM m/z 465/7($M^+ + 1$).

10 (VIII) Desprotección de Boc-carbamato

Síntesis 52

15 7-(3-Aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona:

[0643]

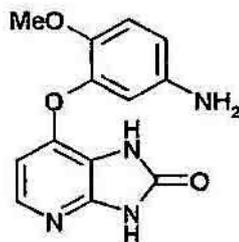


20 **[0644]** Procedimiento F: Se disolvió 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il-oxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (412 mg, 1,44 mmoles) en ácido trifluoroacético (TFA) (8 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El TFA en exceso se evaporó a vacío y el aceite viscoso resultante se recogió en agua (3 ml). Se añadió NaHCO_3 saturado (ac) hasta pH 7. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (252 mg, 72 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 5,29 (s a, 2H, NH_2), 6,24 - 6,44 (m, 4H, $H_{\text{py},5 + \text{Ph}}$), 7,06 (t, 1H, $H_{\text{arom},\text{Ph}}$, $J = 7,9$ Hz), 7,76 (d, 1H, $H_{\text{py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 11,19 (s a, 2H, NH_{py}); EM-CL (m/z): 243 ($M + H$, 100).

Síntesis 53

30 7-(5-Amino-2-metoxifenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

[0645]



35 **[0646]** El Procedimiento F se usó con 3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-4-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo proporcionando el compuesto del título (34 mg, 18 %). RMN ^1H (6, ppm, DMSO-

d₆): 3,59 (s, 3H, CH₃), 4,89 (s a, 2H, NH₂), 6,16 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,9 Hz), 6,37 (d, 1H, H₁₁, J = 2,5 Hz), 6,46 (dd, 1H, H₁₀, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 6,91 (d, 1H, H₈, J = 8,7 Hz), 7,70 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 11,17 (s a, 1H, NH_{urea3}), 11,31 (s a, 1H, NH_{urea3}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 56,4 (CH₃); 104,1 (C-4); 107,8 (C-12); 111,3 (C-10); 111,8 (C-2); 115,5 (C-9); 141,0 (C-5); 141,8 (C-11); 142,4 (C-7); 143,6 (C-8); 146,3 (C-1); 146,5 (C-3); 154,0 (C-6). EM-CL (m/z): 273 (M + H, 100).

Síntesis 54

7-(5-Amino-2-metilfenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

[0647]



[0648] El compuesto se obtuvo después de la purificación de la reacción del trifosgeno con 3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-4-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo. RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,17 (s, 3H, CH₃), 5,81 (s a, 2H, NH₂); 6,36 (s, 1H, H_{arom}), 6,80 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,2 Hz), 6,90 (s, 1H, H_{arom}), 7,20 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,8 Hz), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 9,66 (s a, 1H, NH_{Py}), 10,54 (s a, 1H, NH_{Py}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 15,5, 96,0, 111,9, 115,8, 123,7, 130,8, 130,9, 132,2, 135,8, 139,0, 143,2, 152,2, 155,7. EM-CL (m/z): 257 (M + H, 100).

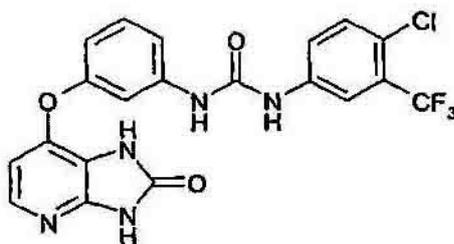
(X) Síntesis de ureas a partir de isocianatos y aminas.

1. Ureas a partir de productos intermedios de piridoimidazolona (según el Esquema 3)

Síntesis 55

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3678)

[0649]

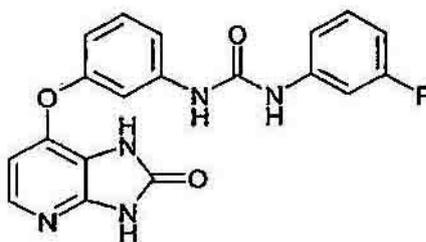


[0650] Procedimiento G: Una mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilisocianato (33 mg, 0,16 mmoles) y 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmoles) en THF anhidro (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo sólido se lavó con Et₂O proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (33 mg, 55 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,45 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,85 Hz), 6,78 (d, 1H, H_{arom,Ph}, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 1H, H_{arom,Ph'}, J = 7,9 Hz), 7,34 - 7,39 (m, 2H, H_{arom,Ph}), 7,55 - 7,67 (m, 2H, H_{arom,Ph + Ph'}), 7,79 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,85 Hz), 8,06 (s, 1H, H_{arom,Ph}), 9,14 (s, 1H, NH_{urea}), 9,29 (s, 1H, NH_{urea}), 11,23 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,42 (s, 1H, NH_{Py2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,30, 109,24, 112,95, 114,68, 116,87, 117,15, 122,45, 123,18, 123,46, 123,82, 123,86, 126,70, 130,29, 141,05, 141,29, 144,75, 147,16, 152,32, 154,27, 154,83. EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₂₀H₁₄ClF₃N₅O₃: 464,0737; hallado: 464,0727.

Síntesis 56

1-(3-Fluorofenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3717)

[0651]

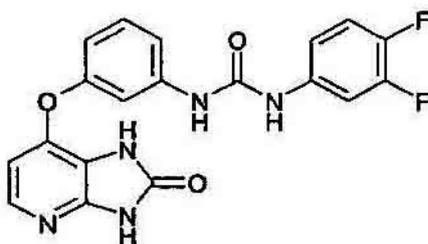


5 [0652] El Procedimiento G se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona y 3-fluorofenilisocianato proporcionando el compuesto del título (10 mg, 16 %). RMN ¹H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,40 (d, 1H, H_{Pyr}, J = 5,9 Hz), 6,74 - 6,79 (m, 1H, H_{arom2}), 7,21 (d, 1H, H_{arom 4 ó 6}, J = 8,05 Hz), 7,27 (d, 1H, H_{arom 6 ó 4}), 7,30 - 7,46 (m, 5H, H_{arom 4'}, H_{arom 5}, H_{arom 6'}, H_{arom 2}, H_{arom 5}), 7,79 (d, 1H, H_{Pyr}), 9,04 (s, 2H, NH_{urea}), 11,17 (s, 1H, NH_{im}), 11,37 (s, 1H, NH_{im}); CL-EM, R_t = 6,84 min, (C₁₉H₁₄FN₅O₃), m/z: 380,1 [M⁺ + H], 100.

10

Síntesis 571-(3,4-Difluorofenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3720)

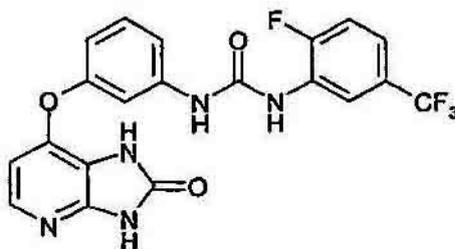
15 [0653]



20 [0654] El Procedimiento G se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona y 3,4-difluorofenilisocianato proporcionando el compuesto del título (16 mg, 23 %). RMN ¹H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,45 (d, 1H, H_{Pyr}, J = 5,9), 6,76 (s, 1H, H_{arom2}, J = 2,2, J = 11,05), 7,26 - 7,40 (m, 5H, H_{arom 6'}, H_{arom 2}, H_{arom 4}, H_{arom 5}, H_{arom 6}), 7,56 - 7,68 (m, 1H, H_{arom 5'}), 7,78 (d, 1H, H_{Pyr}), 8,55 (d, 1H, H_{arom 4'}, J = 7,2), 9,00 (s, 1H, NH_{urea}), 9,01 (s, 1H, NH_{urea}), 11,17 (s, 1H, NH_{im}), 11,36 (s, 1H, NH_{im}); CL-EM, R_t = 7,07 min, (C₁₉H₁₃F₂N₅O₃), m/z: 398,1 [M⁺ + 1], 100.

25 Síntesis 581-(6-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3721)

30 [0655]



35 [0656] El Procedimiento G se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona y 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato proporcionando el compuesto del título (15 mg, 20 %). RMN ¹H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,45 (d, 1H, H_{Pyr}, J = 5,9), 6,79 (s, 1H, H_{arom5'}, J = 2,1, J = 8,0), 7,20 (d, 1H, H_{arom 4 ó 6}, J = 7,9), 7,21 - 7,41 (m, 3H, H_{arom 3'}, H_{arom 2}, H_{arom 6 ó 4}), 7,50 (t, 1H, H_{arom 5}, J = 10,7), 7,79 (d, 1H, H_{Pyr}), 8,55 (d, 1H, H_{arom 4'}, J = 7,2), 8,93 (s, 1H,

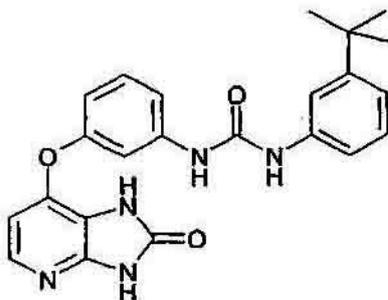
NH_{urea}), 9,38 (s, 1H, NH_{urea}), 11,23 (s, 1H, NH_{im}), 11,42 (s, 1H, NH_{im}); CL-EM, R_f = 7,64 min, (C₂₀H₁₃F₄N₅O₃), m/z: 448,1 [M⁺ + 1], 100.

Síntesis 59

5

1-(3-*Terc*-butil-fenil)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3779)

[0657]



10

[0658] Usando el procedimiento, el Procedimiento G se usó con 3-*terc*-butilisocianato de fenilo (0,25 mmoles) y 7-(4-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3H)-ona (40 mg, 0,16 mmoles), se calentó a 42 °C durante 18 horas, se obtuvo un sólido (65 mg, 96,8 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 1,26 (s, 9H, t-Bu), 6,45 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 7,18 - 7,42 (m, 8H, H_{arom}), 7,14 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,1 Hz), 7,30 - 7,38 (m, 3H, H_{arom}), 7,51 - 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,79 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,61 (s, 1H, NH_{urea}), 8,78 (s, 1H, NH_{urea}), 11,21 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,41 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 5,04 minutos, m/z: 418,2 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₄N₅O₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₂₄N₅O₃: 418,1843; hallado: 418,1870.

15

20 (XI) Síntesis de ureas a partir de isocianatos y aminas

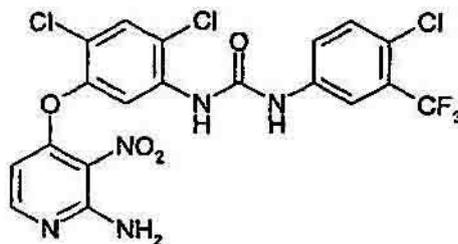
2. Ureas a partir de productos intermedios de 2-amino-3-nitropiridina (según el Esquema 4)

Síntesis 60

25

1-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluoro metil)fenil)urea

[0659]



30

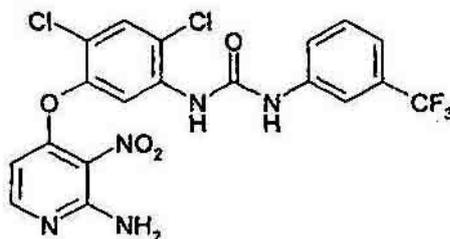
[0660] El Procedimiento G se usó con 4-(5-amino-2,4-diclorofenoxi)-2-amino-3-nitropiridina y 4-cloro-3-trifluorometilfenilisocianato proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo (740 mg, 73 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 6,01 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,26 (s, 2H, NH_{2,Py}), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,90 (s, 1H, H_{arom}), 8,03 (m, 2H, H_{arom} + H_{Py5}), 8,21 (s, 1H, H_{arom}), 8,63 (s, 1H, NH_{urea}), 9,95 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 99,7 (C-4); 114,1 (C-11); 116,8 (C-); 116,9 (C-); 118,7 (C-); 119,7 (C-); 121,1 (C-); 123,1 (C-); 123,2 (C-); 123,8 (C-); 130,5 (C-); 132,2 (C-); 136,2 (C-10 ó 13); 138,5 (C-10 ó 13); 147,4 (C-6); 151,7 (C-12); 153,4 (C-5); 153,9 (C-1); 157,6 (C-3). EM-CL (m/z): 535 (M + H, 100).

35

40 Síntesis 61

1-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

[0661]

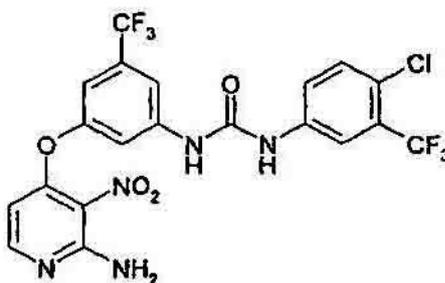


5 **[0662]** El Procedimiento G se usó con 4-(5-amino-2,4-diclorofenoxi)-2-amino-3-nitropiridina y 3-trifluorometilfenilisocianato proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (92 mg, 58 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,01 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,26 (s, 2H, NH_{2,Py}), 7,35 - 7,37 (m, 1H, H_{arom}), 7,53 - 7,55 (m, 2H, H_{arom}), 7,90 (s, 1H, H_{arom}), 7,98 (s, 1H, H_{arom}), 8,03 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 8,24 (s, 1H, H_{arom}), 8,62 (s, 1H, NH_{urea}), 9,86 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 99,6 (C-4); 113,9 (C-11); 114,1 (C-14); 118,4 (C-2); 118,7 (C-16); 119,4 (C-7); 121,0 (C-18); 121,9 (C-9); 125,1 (C-15); 129,5 (C-19); 130,0 (C-17); 130,4 (C-8); 136,3 (C-10); 139,7 (C-13); 147,3 (C-6); 151,7 (C-12); 153,4 (C-5); 153,8 (C-1); 157,6 (C-3). EM-CL (m/z): 501 (M + H, 100).

Síntesis 62

15 1-(3-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea

[0663]



20 **[0664]** El Procedimiento G se usó con 4-(3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina y 4-cloro-3-trifluorometilfenilisocianato proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo (262 mg, 98 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,17 (d, 1H, H_{Py,4}, J = 5,6 Hz), 7,19 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 (s a, 2H, NH_{Py}), 7,56 (s, 1H, H_{arom}), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,7 Hz), 7,68 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz), 7,80 (s, 1H, H_{arom}), 8,07 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,3 Hz), 8,08 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 9,43 (s a, 2H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 101,5 (C-4); 109,9 (C-11); 111,6 (C-9); 113,0 (C-7); 117,1 (C-15); 117,2 (C-2); 122,2 (C-17); 122,8 (C-16); 123,5 (C-19); 124,4 (C-10); 126,6 (C-20); 131,0 (C-12); 131,9 (C-18); 138,7 (C-14); 142,1 (C-8); 152,2 (C-13); 153,5 (C-5); 153,9 (C-1); 154,4 (C-6); 157,8 (C-3). EM-CL (m/z): 536 (M + H, 100).

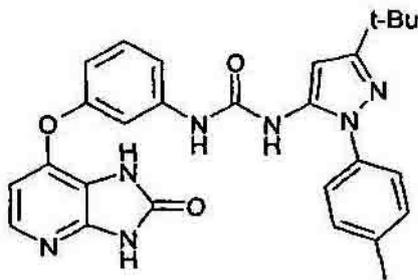
(XII) Síntesis de ureas a partir de carbamatos y aminas activados (según el Esquema 3)

30

Síntesis 63

1-(3-Terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3683)

35 **[0665]**

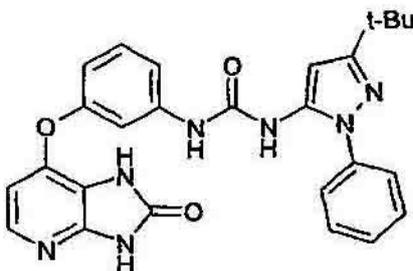


[0666] Procedimiento J: Una disolución de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (67 mg, 0,20 mmoles) y 7-(4-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (30 mg, 0,13 mmoles) en DMSO anhidro (1 ml) se calentó a 85 °C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la disolución se diluyó con EtOAc (10 ml) y esta fase se lavó dos veces con H₂O y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo sólido se lavó con Et₂O, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (33 mg, 51 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 1,25 (s, 9H, *t*-Bu), 2,35 (s, 3H, CH₃), 6,32 (s, 1H, H_{Pyz,4}), 6,42 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,74 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,14 (d, 2H, H_{arom} J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,39 (m, 6H, H_{arom}), 7,77 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 8,52 (s a, 1H, NH_{urea}), 9,33 (s a, 1H, NH_{urea}), 11,26 (s a, 2H, NH_{Py3}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 20,58, 30,20, 31,99, 95,32, 106,30, 108,70, 112,71, 113,74, 114,14, 124,28, 129,63, 130,27, 136,07, 136,72, 136,94, 141,21, 144,69, 147,29, 151,52, 154,33, 154,41, 154,90, 160,49. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₂₁H₂₈N₇O₃: 498,2254; hallado: 498,2247.

15 Síntesis 64

1-(3-*Terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3741)

20 **[0667]**

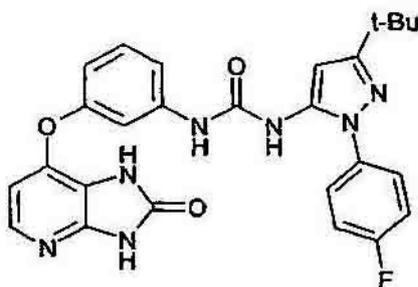


[0668] El Procedimiento J se usó con 3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (84 mg, 0,30 mmoles) y 7-(4-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (50 mg, 0,21 mmoles), se calentó a 42 °C durante 18 horas, se obtuvo un sólido (39 mg, 41,3 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 1,27 (s, 9H, *t*-Bu), 6,35 (s, 1H, H_{Pyz,4}), 6,44 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,75 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2,4 Hz, J = 8,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, H_{arom}, J = 1,1 Hz, J = 8,0 Hz), 7,30 - 7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,38 - 7,42 (m, 1H, H_{arom}), 7,51 - 7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,39 (s, 1H, NH_{urea}), 9,17 (s, 1H, NH_{urea}), 11,15 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,15 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, *t*_R = 4,80 minutos, *m/z*: 484,20 (M + H)⁺, calculado para C₂₆H₂₆N₇O₃. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₆H₂₆N₇O₃: 448,2097; hallado: 480,2094.

30 Síntesis 65

1-(3-*Terc*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)urea (CJS 3742)

35 **[0669]**



[0670] El Procedimiento J se usó con 3-*tert*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (106 mg, 0,30 mmoles) y 7-(4-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (50 mg, 0,21 mmoles), se calentó a 42 °C durante 18 horas, se obtuvo un sólido (55 mg, 52,1 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 1,26 (s, 9H, *t*-Bu), 6,33 (s, 1H, H_{Pyz,4}), 6,43 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,75 (dd, 1H, H_{arom}, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz), 7,14 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,1 Hz), 7,30 - 7,38 (m, 3H, H_{arom}), 7,51 - 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,43 (s, 1H, NH_{urea}), 9,20 (s, 1H, NH_{urea}), 11,21 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,41 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, *t*_R = 4,80 minutos, *m/z*: 502,20 (M + H)⁺, calculado para C₂₆H₂₅N₇O₃F. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₆H₂₅N₇O₃F: 502,2003; hallado: 502,2011.

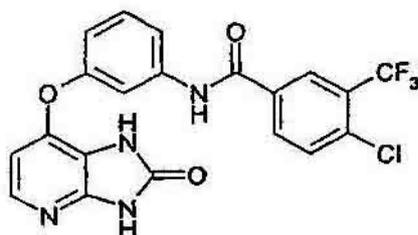
(XIII) Síntesis de amidas

1. Amidas a partir de productos intermedios de piridoimidazolona (según el Esquema 3)

Síntesis 66

4-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (CJS 3685)

[0671]

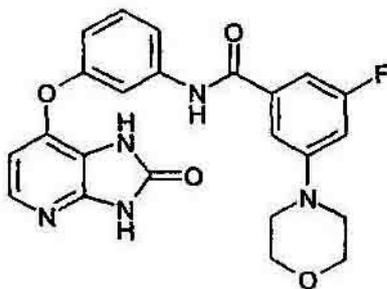


[0672] Procedimiento H: Se mezclaron 7-(3-aminofenoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (30 mg, 0,13 mmoles) y trietilamina (22,3 μl, 0,16 mmoles) en THF seco (5 ml) y se añadió cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoílo (39,0 mg, 0,16 mmoles). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 20 h y posteriormente el disolvente se eliminó a vacío. el residuo obtenido se disolvió en acetona (2 ml) y tras la adición de agua precipitó un sólido. Este sólido se recogió, se lavó con agua (2 x 2 ml) y Et₂O (2 x 2 ml) y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro (26 mg, 45 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,5 Hz), 6,94 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 7,45 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,57 - 7,67 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 7,88 - 7,93 (m, 1H, H_{arom}), 8,24 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 8,36 (s, 1H, H_{arom}), 10,60 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 106,65, 110,85, 113,82, 114,85, 116,40, 122,61, 126,66, 127,07, 130,28, 131,95, 133,39, 133,92, 134,03, 140,33, 141,35, 144,50, 147,18, 154,21, 154,81, 163,32. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₂₀H₁₃ClF₃N₄O₃: 449,0628; hallado: 444,0627.

Síntesis 67

3-Fluoro-5-morfolino-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3686)

[0673]

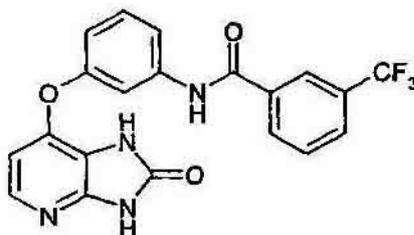


5 **[0674]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-fluoro-5-morfolinobenzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro (38 mg, 65 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 3,22 (m, 4H, CH_2N), 3,74 (m, 4H, CH_2O), 6,48 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 6,98 (d, 1H, H_{arom} , $J = 10,5$ Hz), 7,11 (d, 1H, H_{arom} , $J = 9,0$ Hz), 7,26 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$), 7,42 (ps t, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 7,61 - 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, $J = 6,0$ Hz), 10,28 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 47,76, 65,85, 104,17, 104,41, 106,58, 109,73, 110,86, 113,75, 114,57, 116,35, 130,16, 137,05, 140,61, 141,35, 144,60, 147,15, 152,65, 154,21, 154,73, 162,98, 164,81. EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_4$: 450,1578; hallado: 450,1571.

Síntesis 68

15 N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (CJS 3687)

[0675]

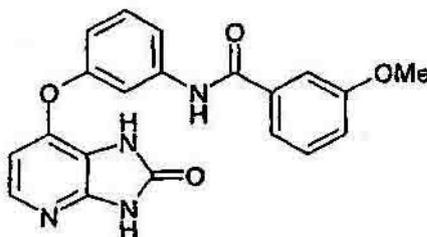


20 **[0676]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (17 mg, 32 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,44 (ps t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,66 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,72 - 7,82 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom} + \text{Py},6}$), 7,96 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 8,26 (s, 1H, H_{arom}), 10,55 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}3}$), 11,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{Py}2}$). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 106,62, 110,87, 113,79, 114,73, 116,37, 123,93, 124,26, 128,28, 129,19, 129,75, 130,25, 131,85, 135,54, 140,48, 141,35, 144,55, 147,17, 154,21, 154,78, 164,22. EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 415,1018; hallado: 415,1010.

Síntesis 69

30 3-Metoxi-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3688)

[0677]



35 **[0678]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-

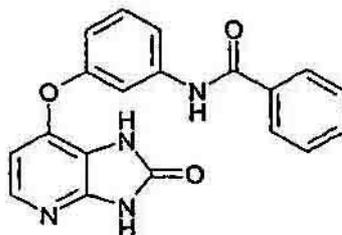
metoxibenzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (21 mg, 40 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,83 (s, 3H, OMe), 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,8 Hz), 6,90 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,48 Hz), 7,16 (d, 1H, H_{arom}, J = 6,52 Hz), 7,39 - 7,49 (m, 3H, H_{arom}), 7,52 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,61 Hz), 7,62 - 7,68 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,44 Hz), 10,31 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}).

5

Síntesis 70

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3689)

10 [0679]



15 [0680] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de benzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (37 mg, 82 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,90 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,42 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,51 - 7,68 (m, 5H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,93 (d, 2H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 10,35 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,56, 110,71, 114,34, 116,20, 127,64, 128,37, 129,32, 130,13, 131,69, 134,68, 140,88, 141,26, 144,65, 147,10, 154,19, 154,69, 165,72. EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₁₉H₁₅N₄O₃: 347,1144; hallado: 347,1140.

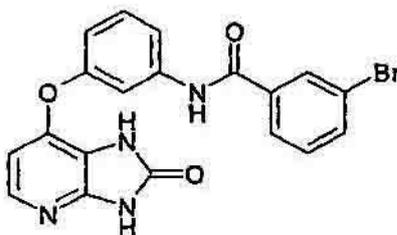
20

Síntesis 71

3-Bromo-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3690)

25

[0681]



30 [0682] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-bromo-benzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro (50 mg, 73 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,92 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,43 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,48 (m, 1H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,66 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,78 - 7,84 (m, 2H, H_{arom} + Py,6), 7,93 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,12 (s, 1H, H_{arom}), 10,45 (s, 1H, NH_{amida}), 11,23 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,44 (s, 1H, NH_{Py2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,58, 110,82, 113,83, 114,62, 116,32, 121,66, 126,87, 128,24, 130,65, 130,87, 131,71, 136,80, 140,56, 141,08, 144,67, 147,00, 154,17, 154,68, 164,13. EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₁₉H₁₄BrN₄O₃: 425,0249; hallado: 425,0248.

35

Síntesis 72

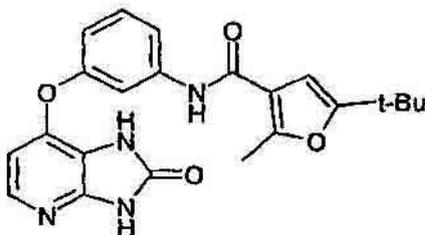
40

N-(3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (CJS 3695)

[0683]

Síntesis 755-*Terc*-butil-2-metil-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)furan-3-carboxamida (CJS 3722)

5 [0689]



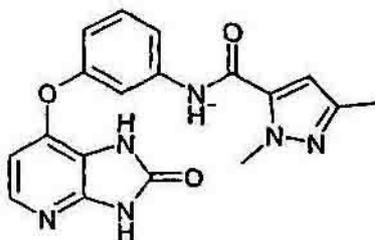
10 [0690] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 5-*terc*-butil-2-metilfuran-3-carbonilo proporcionando el compuesto del título (25 mg, 29 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,25 (s, 9H, t-Bu), 3,29 (s, 3H, Me), 6,47 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,64 (s, 1H, H_{fur}), 6,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,38 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,57 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,79 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 9,68 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₂₂H₂₃N₄O₄: 407,1719; hallado: 407,1721.

15

Síntesis 76

1,3-Dimetil-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (CJS 3724)

20 [0691]



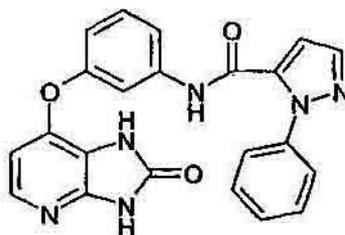
25 [0692] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo proporcionando el compuesto del título (20 mg, 26 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,19 (s, 3H, Me_{pirrazol,3}), 3,98 (s, 3H, Me_{pirrazol,1}), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,81 (s, 1H, H_{pirrazol}), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,41 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,56 (s, 1H, H_{arom}), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 10,19 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₁₈H₁₇N₆O₃: 365,1362; hallado: 365,1356.

30

Síntesis 77

N-(3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (CJS 3725)

35 [0693]



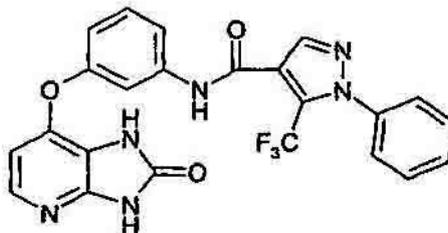
40 [0694] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 1-fenil-1H-pirazol-5-carbonilo proporcionando el compuesto del título (15 mg, 17 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,47

(d, 1H, $H_{Py,5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,06 (d, 1H, $H_{pirrazol}$, $J = 2,1$ Hz), 7,37 - 7,49 (m, 7H, H_{arom}), 7,53 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,78 - 7,81 (m, 2H, $H_{pirrazol + Py,6}$), 10,64 (s, 1H, NH_{amida}), 11,16 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para $C_{22}H_{17}N_6O_3$: 413,1362; hallado: 413,1366.

5 Síntesis 78

N-(3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (CJS 3726)

10 **[0695]**

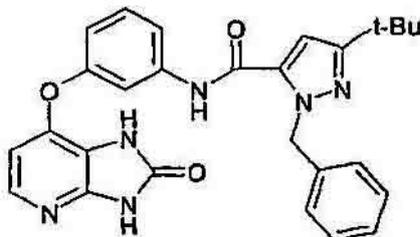


15 **[0696]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonilo proporcionando el compuesto del título (28 mg, 28 %). RMN 1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $H_{Py,5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,92 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,43 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,51 - 7,63 (m, 7H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $H_{Py,6}$, $J = 6,0$ Hz), 8,29 (s, 1H, $H_{pirrazol}$), 10,63 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para $C_{23}H_{16}N_6O_3F_3$: 481,1236; hallado: 481,1229.

20 Síntesis 79

1-Bencil-3-*tert*-butil-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (CJS 3727)

25 **[0697]**



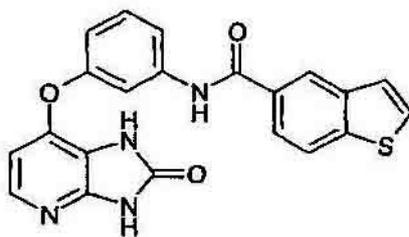
30 **[0698]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 1-bencil-3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-carbonilo proporcionando el compuesto del título (40 mg, 39 %). RMN 1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,29 (s, 9H, t-Bu), 5,67 (s, 2H, CH_2), 6,47 (d, 1H, $H_{Py,5}$, $J = 6,0$ Hz), 6,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,00 (s, 1H, $H_{pirrazol}$), 7,11 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,22 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 7,11 (t, 2H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,40 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,48 - 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,79 (d, 1H, $H_{Py,6}$, $J = 6,0$ Hz), 10,23 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para $C_{27}H_{27}N_6O_3$: 483,2145; hallado: 483,2145.

35 Síntesis 80

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida (CJS 3728)

40

[0699]

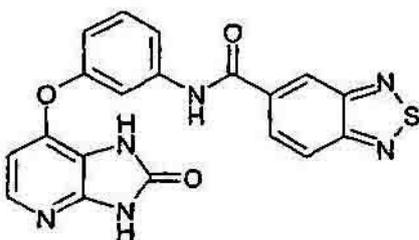


[0700] El Procedimiento H se usó con cloruro de 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y benzo[b]tiofeno-5-carbonilo proporcionando el compuesto del título (25 mg, 30 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,0 Hz), 7,43 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,60 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,0 Hz), 7,67 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,5 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,89 (d, 1H, H_{arom}, J = 6,0 Hz), 7,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,15 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 8,49 (d, 1H, H_{arom}, J = 1,5 Hz), 10,44 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₂₁H₁₅N₄O₃: 403,0865; hallado: 403,0867.

10 Síntesis 81

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-carboxamida (CJS 3729)

15 **[0701]**

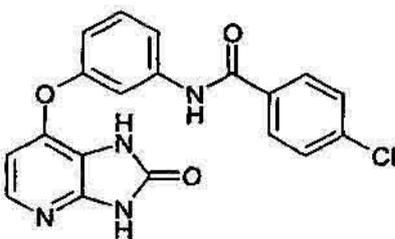


[0702] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-carbonilo proporcionando el compuesto del título (28 mg, 33 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,51 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,95 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,46 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,0 Hz), 7,71 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,82 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,15 - 8,23 (m, 2H, H_{arom}), 8,73 (s, 1H, H_{arom}), 10,68 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₁₉H₁₃N₆O₃S: 405,0770; hallado: 405,0772.

25 Síntesis 82

4-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3730)

30 **[0703]**

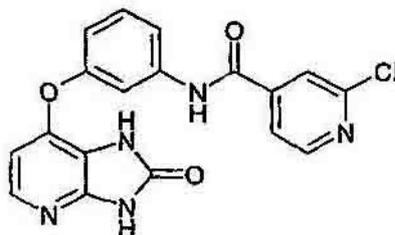


[0704] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 4-clorobenzoílo proporcionando el compuesto del título (11 mg, 15 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,42 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,59 - 7,63 (m, 3H, H_{arom}), 7,65 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 6,0 Hz), 7,96 (d, 2H, H_{arom}, J = 9,0 Hz), 10,40 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{Py3}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₁₉H₁₄N₄O₃Cl: 381,0754; hallado: 381,0753.

40 Síntesis 83

2-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)isonicotinamida (CJS 3731)

[0705]



5

[0706] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-cloroisonicotinoilo proporcionando el compuesto del título (39 mg, 49 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{py,5}, J = 6,0 Hz), 6,96 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,59 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,82 (d, 1H, H_{py,6}, J = 6,0 Hz), 7,85 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,0 Hz), 7,97 (s, 1H, H_{arom}), 7,61 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,0 Hz), 10,66 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, NH_{py3}), 11,42 (s, 1H, NH_{py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₁₈H₁₃N₅O₃Cl: 382,0707; hallado: 382,0702.

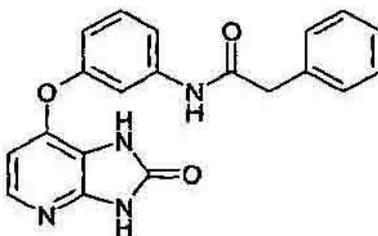
10

Síntesis 84

15

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-fenilacetamida (CJS 3732)

[0707]



20

[0708] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-fenilacetilo proporcionando el compuesto del título (11 mg, 15 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,62 (s, 2H, CH₂), 6,45 (d, 1H, H_{py,5}, J = 6,0 Hz), 6,83 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,22 - 7,47 (m, 8H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{py,6}, J = 6,0 Hz), 10,28 (s, 1H, NH_{amida}), 11,15 (s, 1H, NH_{py3}), 11,37 (s, 1H, NH_{py2}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calcd para C₂₀H₁₇N₄O₃: 361,1301; hallado: 361,1299.

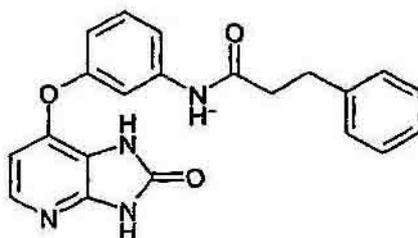
25

Síntesis 85

30

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-fenilpropanamida (CJS 3733)

[0709]



35

[0710] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-fenilpropanoilo proporcionando el compuesto del título (15 mg, 19 %). RMN ¹H (δ, PPM, DMSO-d₆): 2,61 (t, 2H, CH₂, J = 8,0 Hz), 2,89 (t, 2H, CH₂, J = 8,0 Hz), 6,45 (d, 1H, H_{py,5}, J = 6,0 Hz), 6,82 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,16 - 7,44

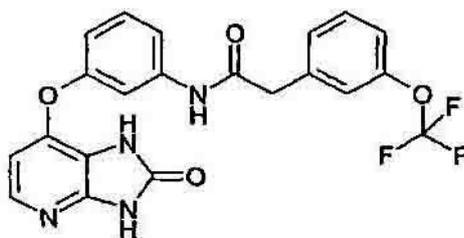
(m, 8H, H_{arom}), 7,79 (d, 1H, H_{py,6}, J = 6,0 Hz), 10,02 (s, 1H, NH_{amida}), 11,16 (s, 1H, NH_{py3}), 11,37 (s, 1H, NH_{py2}). EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₂₁H₁₉N₄O₃: 375,1457; hallado: 375,1469.

Síntesis 86

5

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-(3-trifluorometoxifenil)acetamida (CJS 3735)

[0711]



10

[0712] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-(3-trifluorometoxifenil)-acetilo proporcionando el compuesto del título (22 mg, 23,5 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,71 (s, 2H, CH₂), 6,43 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,83 - 6,86 (m, 1H, H_{arom}), 7,24 - 7,47 (m, 8H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 10,37 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, NH_{py7}), 11,42 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 4,65 minutos, *m/z*: 445,04 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄F₃. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄F₃: 445,1124; hallado: 445,1107.

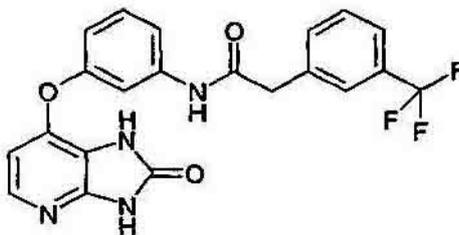
15

Síntesis 87

20

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-(3-trifluorometilfenil)acetamida (CJS 3736)

[0713]



25

[0714] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-(3-trifluorometilfenil)-acetilo proporcionando el compuesto del título (30 mg, 33,3 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,77 (s, 2H, CH₂), 6,43 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,83 - 6,86 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 - 7,64 (m, 7H, H_{arom}), 7,67 (s, 1H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 10,39 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, NH_{py7}), 11,42 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 4,56 minutos, *m/z*: 429,05 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₁₆N₄O₃F₃. EM-AR (EI): *m/z* [M + .H] calculado para C₂₁H₁₆N₃O₄F₃: 429,1175; hallado: 429,1175.

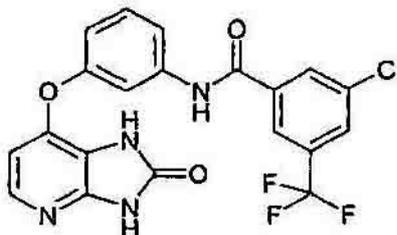
30

Síntesis 88

35

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-trifluorometil-5-cloro-benzamida (CJS 3743)

[0715]



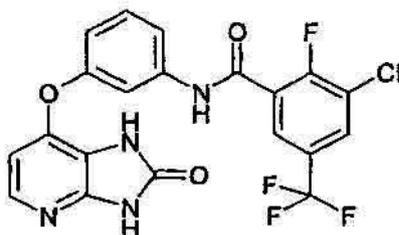
40

[0716] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxy)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-trifluorometil-5-clorobenzoílo proporcionando el compuesto del título (28 mg, 29,8 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,94 - 6,96 (m, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,2 Hz), 7,59 (s, 1H, H_{arom-2}), 7,63 - 7,65 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 8,12 (s, 1H, H_{arom'}), 8,22 (s, 1H, H_{arom}), 8,30 (s, 1H, H_{arom}), 10,60 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 5,07 minutos, m/z: 448,06 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₃N₄O₃F₃Cl. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃N₄O₃F₃Cl: 449,0628; hallado: 449,0619.

10 Síntesis 89

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-fluoro-3-trifluorometil-5-cloro-benzamida (CJS 3744)

15 **[0717]**



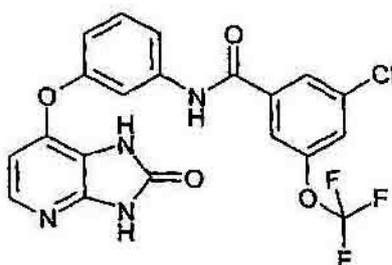
[0718] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxy)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-fluoro-3-cloro-5-trifluorometil-benzoílo proporcionando el compuesto del título (17 mg, 17,3 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,51 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,94 - 6,96 (m, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,1 Hz), 7,59 (s, 1H, H_{arom-2}), 7,51 - 7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 8,05 - 8,06 (m, 1H, H_{arom2' o 4'}), 8,28 - 8,30 (m, 1H, H_{arom4' o 2'}), 10,79 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 4,89 minutos, m/z: 467,05 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₂N₄O₃F₄Cl. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₂N₄O₃F₄Cl: 467,0536; hallado: 467,0537.

25

Síntesis 90

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-trifluorometoxi-5-cloro-benzamida (CJS 3745)

30 **[0719]**



[0720] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxy)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-trifluorometoxi-5-clorobenzoílo proporcionando el compuesto del título (38 mg, 38,9 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,93 - 6,96 (m, 1H, H_{arom}), 7,44 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,0 Hz), 7,58 (s, 1H, H_{arom-2}), 7,63 - 7,65 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 7,82 (m, 1H, H_{arom}), 7,86 (m, 1H, H_{arom}), 8,08 (t, 1H, H_{arom}, J = 1,6 Hz), 10,53 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{py7}), 11,40 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 5,13 minutos, m/z: 467,05 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₃Cl. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₃Cl: 465,0585; hallado: 465,0583.

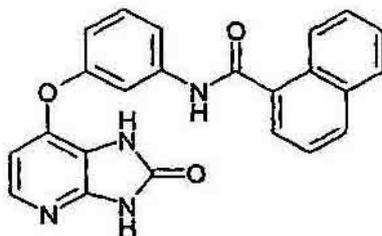
40

Síntesis 91

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-naftoil-amida (CJS 3747)

45

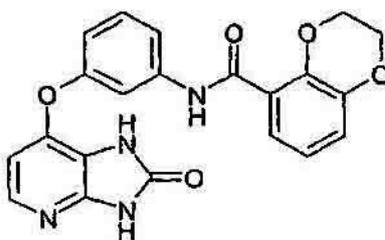
[0721]



5 **[0722]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 1-naftoilo proporcionando el compuesto del título (37 mg, 44,4 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,41 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,52 (d, 1H, H_{arom}), 6,90 - 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 7,05 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,43 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,4 Hz), 7,56 - 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,74 - 7,76 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,00 - 8,02 (m, 1H, H_{arom}), 8,08 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz), 8,15 - 8,18 (m, 1H, H_{arom}), 10,68 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 4,36 minutos, m/z: 397,13 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₁₇N₄O₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₁₇N₄O₃: 397,1301; hallado: 397,1300.

Síntesis 92

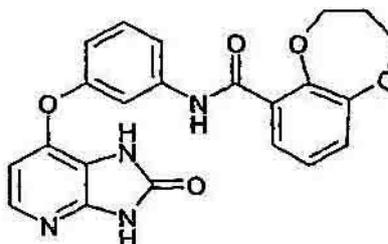
15 N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-5-(2,3-dihidrobenzo[b]1,4-dioxinilo)amida (CJS 3748)
[0723]



20 **[0724]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2,3-dihidrobenzo-[b]-1,4-dioxino-5-carbonilo proporcionando el compuesto del título (21 mg, 24,7 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 4,29 (t, 2H, CH₂, J = 2,6 Hz), 4,35 (t, 2H, CH₂), 6,47 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,88 - 6,89 (m, 1H, H_{arom}), 6,90 - 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 6,99 - 7,01 (m, 1H, H_{arom}), 7,10 - 7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,2 Hz), 7,61 (m, 1H, H_{arom-2}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,21 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 4,17 minutos, m/z: 405,12 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₁₇N₄O₅. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₁H₁₇N₄O₅: 405,1199; hallado: 404,1203.

Síntesis 93

30 N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo)amida (CJS 3749)
[0725]



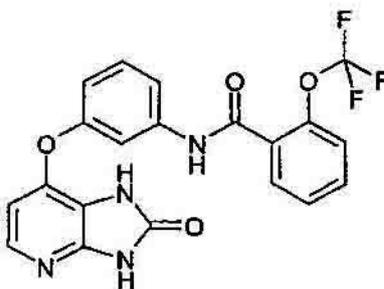
35 **[0726]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]dioxepin-6-carbonilo proporcionando el compuesto del título (26 mg, 29,5 %). RMN ¹H (δ,

ppm, DMSO-d₆): 4,01 (m, 2H, CH₂), 4,29 (t, 2H, CH₂, J = 5,3 Hz), 4,35 (t, 2H, CH₂), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,86 - 6,88 (m, 1H, H_{arom}), 7,04 (t, 1H, H_{arom-3'}, J = 6,5 Hz), 7,09 - 7,11 (m, 1H, H_{arom}), 7,16 - 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, 1H, H_{arom-5}, J = 8,2 Hz), 7,54 - 7,56 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom-2}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,31 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,26 minutos, m/z: 419,13 (M + H)⁺, calculado para C₂₂H₁₉N₄O₅. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₂H₁₉N₄O₅: 419,1355; hallado: 419,1353.

Síntesis 94

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-trifluoro-metoxibenzamida (CJS 3751)

[0727]

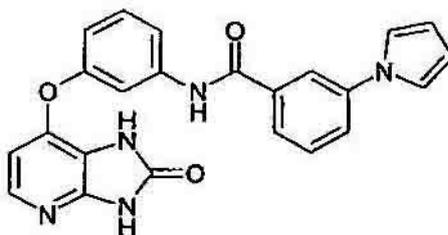


El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-trifluorometoxi-benzoílo proporcionando el compuesto del título (24 mg, 22,2 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,88 - 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,48 - 7,71 (m, 6H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,59 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,38 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,24 minutos, m/z: 431,09 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₄N₄O₄F₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₄N₄O₄F₃: 431,0967; hallado: 431,0966..

Síntesis 95

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-N-pirolil-benzamida (CJS 3752)

[0729]

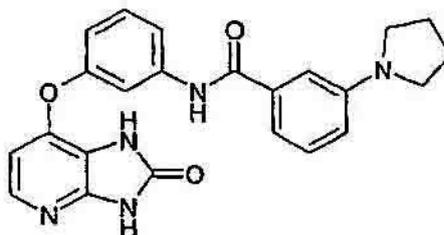


El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-N-pirolil-benzoílo proporcionando el compuesto del título (24 mg, 23,3 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,91 - 6,93 (m, 1H, H_{arom}), 7,42 - 7,46 (m, 3H, H_{arom}), 7,60 - 7,65 (m, 4H, H_{arom}), 7,67 - 8,05 (m, 3H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 8,06 (d, 1H, H_{arom}, J = 1,7 Hz), 10,41 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,33 minutos, m/z: 412,14 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₁₈N₅O₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₁₈N₅O₃: 412,1410; hallado: 412,1404.

Síntesis 96

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-N-pirolidil-benzamida (CJS 3753)

[0731]

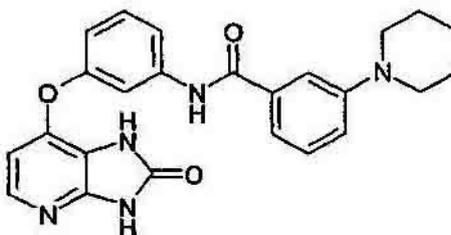


[0732] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-N-piperidil-benzoílo proporcionando el compuesto del título (22 mg, 25,1 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,96 - 1,99 (m, 4H, CH₂), 3,27 - 3,29 (m, 4H, CH₂), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,71 - 6,73 (m, 1H, H_{arom}), 6,87 - 6,89 (m, 1H, H_{arom}), 7,06 (m, 1H, H_{arom}), 7,12 - 7,14 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,40 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,20 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 4,72 minutos, m/z: 416,17 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₂N₅O₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₂₂N₅O₃: 416,1723; hallado: 416,1720.

Síntesis 97

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-N-piperidinil-benzamida (CJS 3754)

[0733]

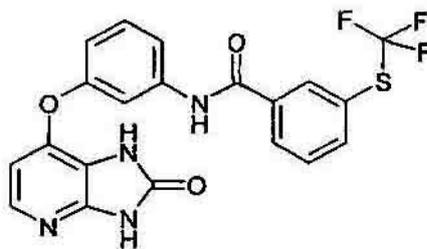


[0734] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-N-piperidinil-benzoílo proporcionando el compuesto del título (23 mg, 25,5 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,61 - 1,63 (m, 4H, CH₂), 3,07 - 3,09 (m, 2H, CH₂), 3,19 - 3,22 (m, 4H, CH₂), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,87 - 6,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,12 - 7,14 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 - 7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,39 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 - 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,23 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{py7}), 11,38 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 3,84 minutos, m/z: 430,18 (M + H)⁺, calculado para C₂₄H₂₄N₅O₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₄H₂₄N₅O₃: 430,1884; hallado: 430,1887.

Síntesis 98

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-trifluorometiltio-benzamida (CJS 3756)

[0735]



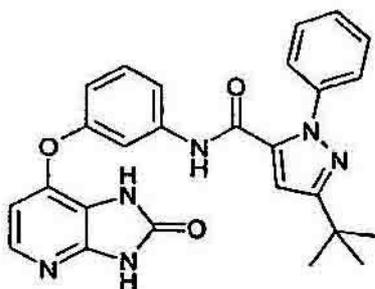
[0736] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-trifluorometiltio-benzoílo proporcionando el compuesto del título (16 mg, 17,0 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,93 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 0,6 Hz, J = 2,4 Hz, J = 8,2 Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,62 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,1 Hz), 7,66 (dd, 1H, H_{arom}, J = 1,1 Hz, J = 8,2 Hz), 7,71 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,94 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 8,16 (m, 1H, H_{arom}), 8,26 (s, 1H, H_{arom}), 10,50 (s, 1H, NH_{amida}), 11: 19 (s,

1H, NH_{Py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,87 minutos, m/z: 447,07 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₄N₄O₃SF₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₄N₄O₃SF₃: 447,0739; hallado: 447,0743.

Síntesis 99

5 N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-5-(1-N-fenil-3-*terc*-butil)-pirazolil-amida (CJS 3757)

[0737]

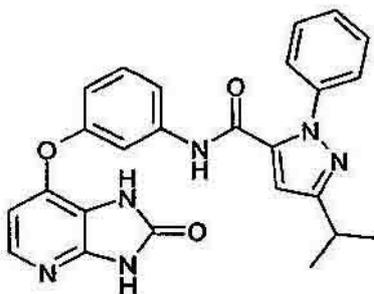


10 **[0738]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 5-(1-N-fenil-3-*terc*-butil)-pirazolilcarbonilo proporcionando el compuesto del título (19 mg, 19,3 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,16 (s, 9H, 3xCH₃), 6,47 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,75 (s, 1H, H_{pirazol}), 6,84 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2,0 Hz, J = 8,2 Hz), 7,36 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,50 - 7,57 (m, 5H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,70 - 7,72 (m, 1H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,18 (s, 1H, NH_{amida}), 11,16 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 7,80 minutos, m/z: 469,19 (M + H)⁺. Calculado para C₂₆H₂₅N₆O₃.

Síntesis 100

20 N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-5-(1-N-fenil-3-isopropil)-pirazolil-amida (CJS 3758)

[0739]



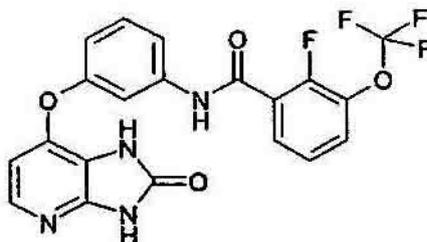
25 **[0740]** El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 5-(1-N-fenil-3-isopropil)-pirazolilcarbonilo proporcionando el compuesto del título (11 mg, 11,5 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,14 (s, 3H, CH₃), 1,15 (s, 3H, CH₃), 2,99 (t, 1H, CH), 6,48 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,81 (s, 1H, H_{pirazol}), 6,84 - 6,87 (m, 1H, H_{arom}), 7,38 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,54 - 7,60 (m, 5H, H_{arom}), 7,68 (s, 1H, H_{arom}), 7,70 - 7,72 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,18 (s, 1H, NH_{amida}), 11,17 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,37 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,91 minutos, m/z: 455,18 (M + H)⁺, calculado para C₂₅H₂₃N₆O₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₅H₂₃N₆O₃: 455,1832; hallado: 455,1832.

Síntesis 101

35 N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-fluoro-3-trifluorometoxi-benzamida (CJS 3759)

[0741]

40

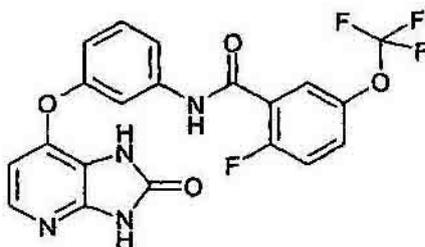


[0742] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-fluoro-3-trifluorometoxi-benzoilo proporcionando el compuesto del título (11 mg, 11,7 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,91 - 6,94 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 - 7,46 (m, 3H, H_{arom}), 7,53 - 7,55 (m, 2H, H_{arom}), 7,70 - 7,74 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,70 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,62 minutos, m/z: 449,08 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₄. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₄: 449,0873; hallado: 449,0879.

10 Síntesis 102

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-fluoro-5-trifluorometoxi-benzamida (CJS 3760)

15 **[0743]**

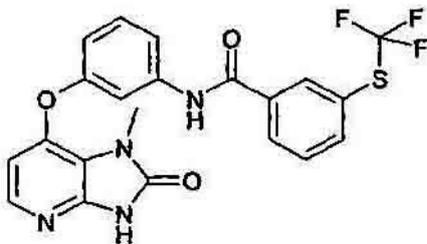


[0744] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 2-fluoro-5-trifluorometoxi-benzoilo proporcionando el compuesto del título (11 mg, 11,7 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,50 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,91 - 6,94 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,50 - 7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 - 7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 10,65 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{Py7}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 4,65 minutos, m/z: 449,08 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₄. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₀H₁₃N₄O₄F₄: 449,0873; hallado: 449,0873.

25 Síntesis 103

N-(3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-trifluorometiltio-benzamida (CJS 3767)

30 **[0745]**

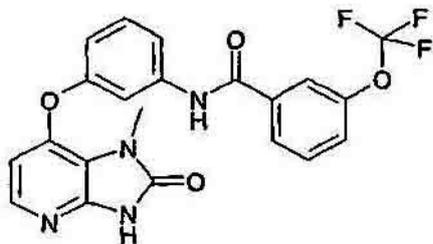


[0746] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-metil-2(3H)-ona y cloruro de 3-trifluorometiltio-benzoilo proporcionando el compuesto del título (21 mg, 25,4 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,42 (s, 1H, CH₃N), 6,57 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,49 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 0,9 Hz, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz), 7,45 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 7,63 - 7,65 (m, 2H, H_{arom}), 7,71 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,9 Hz), 7,94 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 8,16 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz), 8,26 (s, 1H, H_{arom}), 10,51 (s, 1H, NH_{amida}), 11,66 (s, 1H, NH_{Py9}). EM-CL, t_R = 5,16 minutos, m/z: 460,08 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₁₆N₄O₃S.

Síntesis 104

5 N-(3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-trifluorometoxi-benzamida (CJS 3768)

[0747]

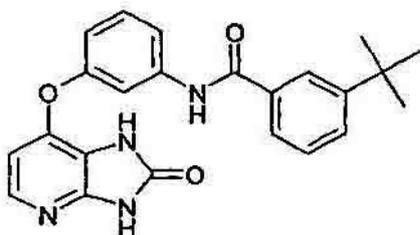


10 [0748] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-metil-2(3H)-ona y cloruro de 3-trifluorometoxi-benzoilo proporcionando el compuesto del título (32 mg, 40,0 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,41 (s, 1H, CH₃N), 6,57 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,49 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 0,8 Hz, J = 2,3 Hz, J = 8,2 Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 7,58 - 7,61 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,85 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 7,88 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,47 (s, 1H, NH_{amida}), 11,66 (s, 1H, NH_{py9}). EM-CL, t_R = 5,16 minutos, m/z: 445,11 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄F₃. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₁H₁₆N₄O₄F₃: 445,1124; hallado: 445,1135.

Síntesis 105

20 3-Terc-butil-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3902)

[0749]



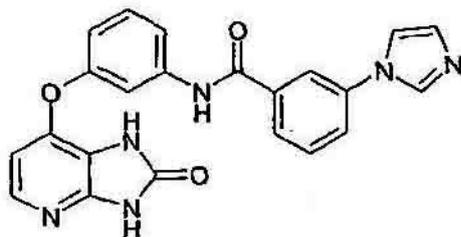
25 [0750] El Procedimiento H se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-*tert*-butilbenzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido rosa claro (90 mg, 54 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 1,32 (s, 9H, ^tBu), 6,49 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,9 Hz), 6,91 (d, 1H, H_{arom}, J = 6,7 Hz), 7,41 - 7,46 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 - 7,66 (m, 3H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 10,35 (s, 1H, NH_{amida}), 11,26 (s, 1H, NH_{urea}), 11,44 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 30,98 (C(CH₃)₃), 34,55 (C(CH₃)₃), 106,41, 110,83, 113,60, 114,40, 116,31, 124,30, 124,78, 128,09, 128,67, 130,11, 134,42, 140,84, 141,31, 144,67, 147,06, 150,90, 154,17, 154,58, 166,06. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃: 403,1765; hallado: 403,1762.

Síntesis 106

35 3-(1H-Imidazol-1-il)-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)benzamida (CJS 3900)

[0751]

40

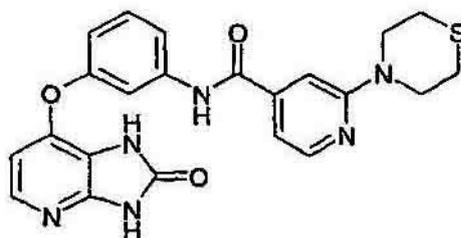


[0752] Procedimiento H2: Se mezclaron 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (100 mg, 0,413 mmoles) y diisopropiletilamina (71 μ l, 0,413 mmoles) en DMF seca (3,3 ml). Entonces, esta disolución se añadió a la mezcla de ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (71 mg, 0,375 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (64 mg, 0,413 mmoles) y diisopropilcarbodiimida (65 μ l, 0,413 mmoles) en DMF seca (7,5 ml) con agitación. Esta mezcla se agitó durante 60 horas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se cromatografió (eluyente: EtOAc / EtOH 1/0 hacia 95/5) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (21 mg, 14 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 6,50 (d, 1H, $H_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,93 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 0,7$ Hz), 7,15 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,63 - 7,67 (m, 3H, H_{arom}), 7,81 - 7,84 (m, 2H, H_{arom}), 7,87 - 7,90 (m, 2H, H_{arom}), 8,15 (s, 1H, H_{arom}), 8,34 (s, 1H, H_{arom}), 10,43 (s, 1H, NH_{amida}), 11,20 (s, 1H, NH_{urea}), 11,39 (s, 1H, NH_{urea}). EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$: 413,1357, hallado: 413,1357.

Síntesis 107

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-2-tiomorfolinoisonicotinamida (CJS 3901)

[0753]

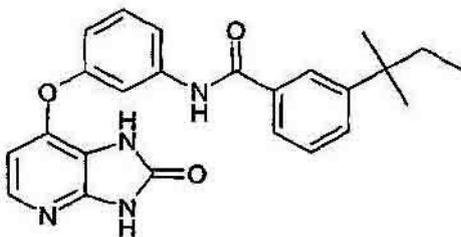


[0754] El Procedimiento H2 se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y ácido 2-tiomorfolinoisonicotínico proporcionando el compuesto del título como un sólido rosa claro (93 mg, 50 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 2,62 (d, 4H, H_{Tiomorf} , $J = 7,2$ Hz), 3,96 (d, 4H, H_{Tiomorf} , $J = 7,2$ Hz), 6,49 (d, 1H, $H_{\text{Py},5}$, $J = 5,9$ Hz), 6,93 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,1$ Hz), 7,19 (s, 1H, H_{arom}), 7,43 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,60 - 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, $H_{\text{Py},6}$, $J = 5,9$ Hz), 8,25 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,1$ Hz), 10,39 (s, 1H, NH_{amida}), 11,19 (s, 1H, NH_{urea}), 11,39 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 25,18 ($\text{C}_{\text{Tiomorf}}$), 47,14 ($\text{C}_{\text{Tiomorf}}$), 105,01, 106,50, 110,05, 110,75, 113,67, 114,63; 116,26, 130,08, 140,24, 141,28, 143,63, 144,42, 147,04, 148,30, 154,08, 154,64, 158,13, 164,81. EM-AR (EI): m/z [M + H] calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 449,1390, hallado: 449,1396.

Síntesis 108

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-terc-pentilbenzamida (CJS 3903)

[0755]

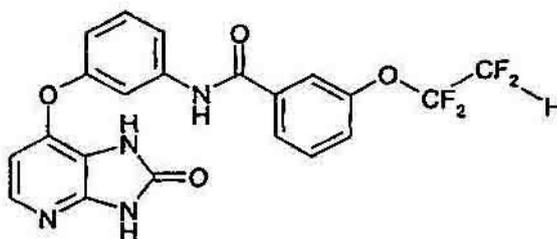


[0756] El Procedimiento H2 se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y ácido 3-*terc*-pentilbenzoico proporcionando el compuesto del título como un sólido rosa claro (54 mg, 31 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 0,63 (t, 3H, CH₃Et, J = 7,4 Hz), 1,29 (s, 6H, CH₃Me), 1,66 (q, 2H, CH₂Et, J = 7,4 Hz), 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,9 Hz), 6,90 (dd, 1H, H_{arom}, J = 7,4 Hz, J = 1,7 Hz), 7,41 - 7,47 (m, 2H, H_{arom}), 7,56 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 7,65 - 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,7 Hz), 7,81 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,9 Hz), 7,84 (s, 1H, H_{arom}), 10,30 (s, 1H, NH_{amida}), 11,21 (s, 1H, NH_{urea}), 11,39 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 8,89 (CH₃Et), 28,03 (CH₃), 35,90 (C(CH₃)₃Et), 37,66 (CH₂Et), 106,38, 110,81, 113,58, 114,28, 116,27, 124,61, 124,89, 127,91, 129,16, 129,98, 134,30, 140,76, 141,22, 144,57, 147,02, 149,24, 154,09, 154,56, 165,97. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃: 417,1921, hallado: 417,1923.

Síntesis 109

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (CJS 3904)

[0757]



[0758] El Procedimiento H2 se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y ácido 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoico proporcionando el compuesto del título como un sólido rosa claro (69 mg, 36 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,49 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,8 Hz), 6,86 (t, 1H, CF₂H, J = 51,7 Hz), 6,94 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,2 Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,54 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 7,62 - 7,67 (m, 3H, H_{arom}), 7,80 - 7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,95 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,49 (s, 1H, NH_{amida}), 11,25 (s, 1H, NH_{urea}), 11,44 (s, 1H, NH_{urea}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 105,81 (CF₂), 106,61, 107,79 (CF₂), 110,90, 113,78, 114,68, 116,38, 120,76, 124,77, 126,26, 130,20, 130,40, 136,62, 140,51, 141,35, 144,60, 147,17, 148,04, 154,22, 154,75, 164,17. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₂₁H₁₄F₄N₄O₄: 463,1024, hallado: 463,1022.

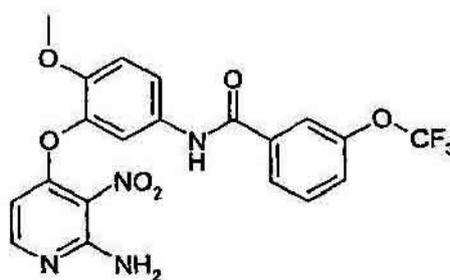
(XIV) Síntesis de amidas

2. Amidas a partir de productos intermedios de 2-amino-3-nitropiridina (según el Esquema 5)

Síntesis 110

N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-4-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0759]

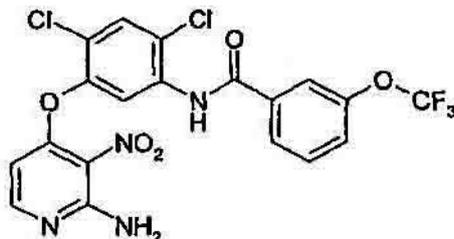


[0760] El Procedimiento H se usó con 4-(5-amino-2-metoxifenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (438 mg, 1,6 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (348 mg, 47 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,76 (s, 3H, CH₃), 5,89 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,7 Hz), 7,12 (s a, 2H, NH₂), 7,24 (d, 1H, H_{arom}, J = 9,6 Hz), 7,59 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,66 - 7,69 (m, 3H, H_{arom}), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,7 Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 10,39 (s a, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 56,0, 99,5, 113,7, 114,7, 119,1, 120,0, 121,0, 121,2, 123,9, 126,6, 130,6, 132,5, 136,7, 140,4, 147,2, 148,2, 152,9, 153,6, 158,7, 163,5. EM-CL (*m/z*): 465 (M + H, 100).

Síntesis 111

5 N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-diclorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0761]

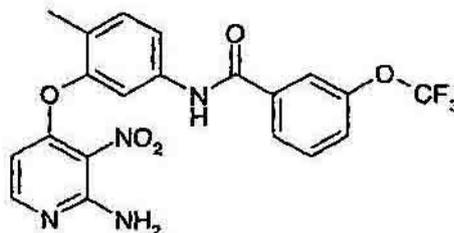


10 [0762] El Procedimiento H se usó con 4-(5-amino-2,4-diclorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (1 g, 3,2 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (636 mg, 40 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,02 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,1 Hz), 6,90 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,5 Hz), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 8,01 (m, 3H, H_{arom}), 8,56 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,5 Hz), 10,40 (s, 1H, NH₂), 10,46 (s a, 1H, NH₂), 11,70 (s a, 1H, H_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 99,9, 109,0, 118,9, 120,2, 120,5, 121,4, 123,3, 124,5, 125,2, 126,8, 130,6, 130,8, 135,5, 145,1, 146,8, 147,4, 152,0, 153,9, 157,4, 163,9. EM-CL (m/z): 503 (M, 100).

Síntesis 112

20 N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0763]

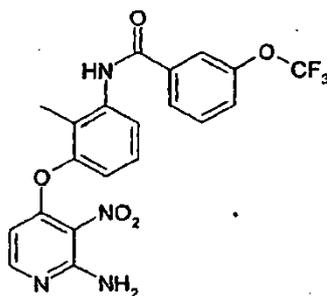


25 [0764] El Procedimiento H se usó con 4-(5-amino-2-metilfenoxi)-2-amino-3-nitropiridina (990 mg, 3,8 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (995 mg, 58 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H, CH₃), 6,18 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,5 Hz), 7,24 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,2 Hz), 7,35 (s, 1H, H_{arom}), 7,51 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,6 Hz), 7,80 (m, 3H, H_{arom}), 8,02 (s, 1H, H_{arom}), 8,20 (d, 1H, H_{arom}, J = 4,6 Hz), 8,86 (s a, 2H, NH₂), 11,05 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 15,3, 99,9, 115,7, 118,8, 120,3, 120,8, 121,7, 124,3, 126,7, 128,8, 129,7, 130,6, 131,4, 131,8, 135,2, 148,3, 149,1, 151,4, 152,1, 162,6. EM-CL (m/z): 448 (M, 100).

Síntesis 113

35 N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0765]

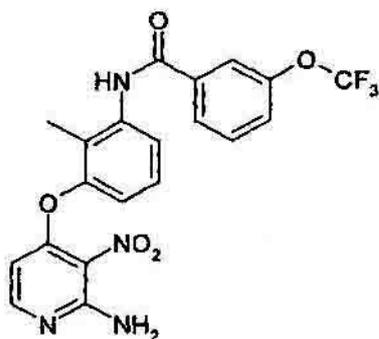


[0766] El Procedimiento H se usó con 4-(3-amino-2-metilfenoxi)-2-amino-3-nitropiridina (500 mg, 1,9 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (452 mg, 53 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,04 (s, 3H, CH₃), 5,82 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,11 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2,4 Hz, J = 6,8 Hz), 7,19 (s, 2H, NH₂), 7,36 (m, 2H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 8,04 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,7 Hz), 10,26 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 10,8, 118,8, 118,9, 120,0, 121,1, 124,0, 124,5, 126,5, 126,6, 126,8, 130,5, 136,2, 138,0, 148,2, 151,2, 153,1, 153,7, 158,4, 163,7. EM-CL (m/z): 449 (M + H, 100).

Síntesis 114

N-(3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-5-metoxifenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0767]

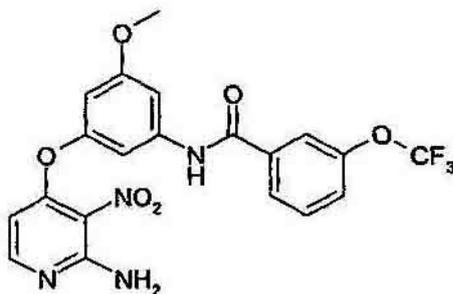


[0768] El Procedimiento H se usó con 4-(3-amino-5-metoxifenoxi)-2-amino-3-nitropiridina (319 mg, 1,1 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (327 mg, 53 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H, CH₃), 6,14 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 6,60 (t, 1H, H_{arom}, J = 2,2 Hz), 7,18 (s a, 2H, NH₂), 7,27 (t, 1H, H_{arom}, J = 1,8 Hz), 7,39 (t, 1H, H_{arom}, J = 1,9 Hz), 7,68 (t, 1H, H_{arom}, J = 7,9 Hz), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (m, 1H, H_{arom}, J = 7,8 Hz), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,6 Hz), 10,46 (s a, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 55,4, 101,1, 101,7, 103,2, 103,9, 120,1, 122,0, 124,1, 126,7, 128,2, 130,5, 136,6, 140,9, 148,2, 153,1, 153,7, 154,4, 158,2, 160,6, 163,9. EM-CL (m/z): 465 (M + H, 100).

Síntesis 115

N-(5-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0769]

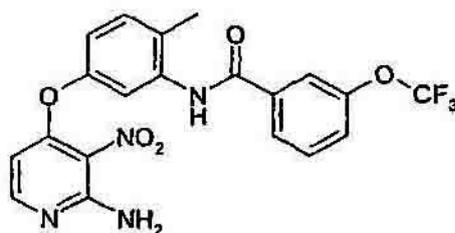


[0770] El Procedimiento H se usó con 4-(3-amino-4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (500 mg, 1,9 mmoles), proporcionando el compuesto del título como un sólido oscuro (781 mg, 92 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 2,27 (s, 3H, CH₃), 6,01 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,6 Hz), 7,04 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz y J = 2,6 Hz), 7,16 (s, 2H, H_{arom}), 7,28 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,4 Hz), 7,38 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (m, 1H, H_{arom}), 7,91 (s, 1H, H_{arom}), 8,02 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,7 Hz), 10,12 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 17,2, 100,5, 117,8, 118,0, 120,0, 120,9, 121,8, 124,0, 126,7, 128,1, 130,6, 131,6, 136,4, 137,3, 148,2, 150,9, 153,0, 153,7, 158,6, 163,7. EM-CL (m/z): 449 (M, 100).

Síntesis 116

N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0771]

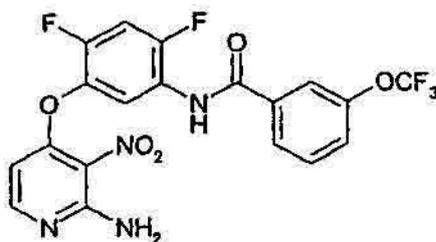


[0772] El Procedimiento H se usó con 4-(5-amino-2,4-difluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,33 g, 88 %). RMN ¹H δ (DMSO): 6,09 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,5 Hz), 7,26 (s a, 2H, NH₂), 7,7 (m, 3H, H_{arom}), 7,90 (s, 1H, H_{arom,2}), 8,0 (d, 1H, H_{arom}), 8,06 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 10,4 (s a, 1H, NH_{amida}). RMN ¹⁹F δ (DMSO): -56,78 (s, 1F, CF₃), -118,54 (s, 1F, Farom), -129,58 (s, 1F, Farom).

Síntesis 117

N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2,3,4-trifluorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0773]



[0774] El Procedimiento H se usó con 4-(5-amino-2,3,4-trifluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo proporcionando el compuesto del título (140 mg, 57 %). RMN ¹H δ (DMSO): 6,26 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,5 Hz), 7,35 (s, 2H, NH₂), 7,55 (t, 1H, H_{arom,6}, J = 6,5 Hz), 7,66 (d, 1H, H_{arom}), 7,71 (t, 1H, H_{arom,5}, J = 8,0 Hz), 7,91 (s, 1H, H_{arom,2}), 8,00 (d, 1H, H_{arom}), 8,08 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 10,63 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹⁹F δ

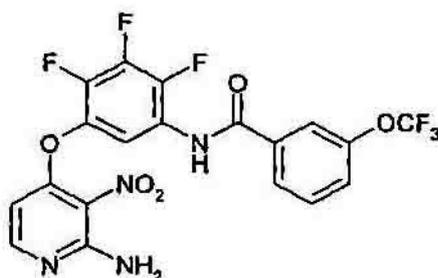
(DMSO): -56,28 (s, 3F, CF₃), -141,42 (d, 1F, F_{arom}, J = 21,5 Hz), -152,31 (d, 1F, F_{arom}, J = 21,5 Hz), -156,04 (t, 1F, F₃, J = 21,5 Hz).

Síntesis 118

5

N-(5-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0775]



10

[0776] El Procedimiento H se usó con 4-(3-amino-4-clorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoílo proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,153 g, 33 %). RMN ¹H δ (DMSO): 6,11 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 7,18 (dd, 1H, H_{arom,5}, J = 3 + 9 Hz), 7,23 (s, 2H, NH₂), 7,53 (d, 1H, H_{arom,2}, J = 3 Hz), 7,63 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 7,66 (d, 1H, H_{arom,6}, J = 9 Hz), 7,70 (t, 1H, H_{arom,5}, J = 8 Hz), 7,91 (s, 1H, H_{arom,2'}), 8,02 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 8,07 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 10,63 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹⁹F δ (DMSO): -56,37 (s, 3F, CF₃).

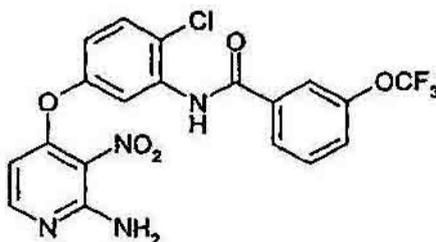
15

Síntesis 119

20

N-(3-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-5-clorofenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

[0777]



25

[0778] El Procedimiento H se usó con 4-(3-amino-5-clorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoílo proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,155 g, 74 %). RMN ¹H δ (DMSO): 6,21 (d, 1H, H_{py,5}, J = 5,5 Hz), 7,13 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,25 (s, 2H, NH₂), 7,58 (t, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,63 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 7,70 (t, 1H, H_{arom,5}, J = 8 Hz), 7,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 2 Hz), 7,89 (s, 1H, H_{arom,2'}), 8,02 (dt, 1H, H_{arom}, J = 1 + 8 Hz), 8,09 (d, 1H, H_{py,6}, J = 5,5 Hz), 10,6 (s, 1H, NH_{amida}). RMN ¹⁹F δ (DMSO): -56,77 (s, 3F, CF₃). EM *m/z* 469/71 (M⁺ + 1).

30

(XV) Síntesis de sulfonamidas a partir de productos intermedios de piridoimidazolona (según el Esquema 3)

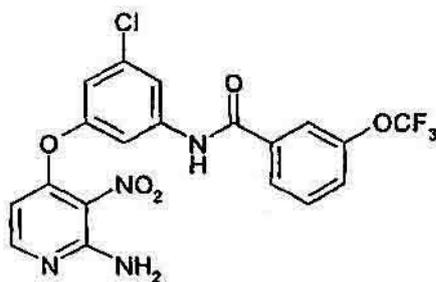
35

Síntesis 120

4-Cloro-N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (CJS 3684)

40

[0779]

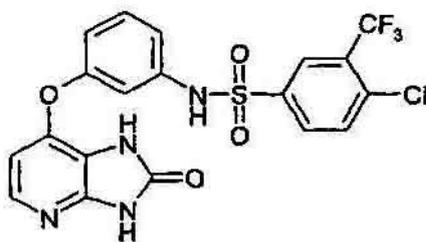


[0780] Procedimiento K: Se suspendió 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmoles) en piridina seca (3 ml) y se añadió cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo (44,4 mg, 0,16 mmoles) en piridina (2 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y posteriormente el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetona (4 ml) y tras la adición de agua precipitó un sólido. Este sólido se recogió, se lavó con agua (2 x 2 ml) y Et₂O (2 x 2 ml) y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (38 mg, 60 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,23 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,78 Hz), 6,76 - 6,98 (m, 3H, H_{arom}), 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,73 (m, 1H, H_{arom}), 7,94 - 7,96 (m, 2H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,78 Hz) 10,62 (s, 1H, NHSO₂), 11,13 (s, 1H, NH_{Py,3}), 11,40 (s, 1H, NH_{Py,2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,31, 111,11, 113,80, 115,61, 116,73, 121,97, 125,78, 131,10, 132,18, 132,33, 133,22, 135,76, 138,47, 138,57, 141,13, 144,01, 147,23, 154,15, 155,11. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₁₉H₁₃ClF₃N₄O₄S: 485,0298; hallado: 485,0297.

Síntesis 121

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (CJS 3691)

[0781]

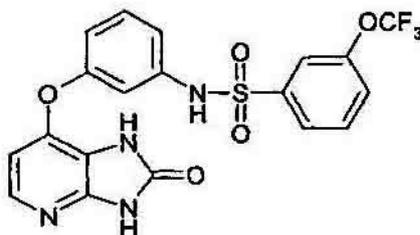


[0782] El Procedimiento K se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (51 mg, 84 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,20 (s, 1H, H_{Py,5}), 6,78 (s, 1H, H_{arom}), 6,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 6,98 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,4 Hz), 7,31 - 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,64 - 7,86 (m, 5H, H_{arom}), 10,57 (s, 1H, NHSO₂), 11,13 (s, 1H, NH_{Py,3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py,2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,18, 110,92, 113,71, 115,35, 116,48, 118,88, 121,88, 125,77, 125,83, 130,96, 131,93, 138,77, 141,03, 141,15, 144,12, 147,19, 148,23, 154,15, 154,99. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₁₉H₁₄F₃N₄O₅S: 467,0637; hallado: 467,0644.

Síntesis 122

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (CJS 3692)

[0783]

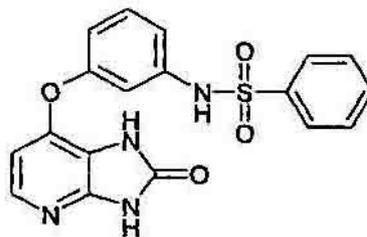


[0784] El Procedimiento K se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (42 mg, 72 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,19 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 5,5 Hz), 6,78 (s, 1H, H_{arom}), 6,86 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 7,31 - 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,74 (d, 1H, H_{Py,6}, J = 5,5 Hz), 7,82 - 7,85 (m, 1H, H_{arom}), 7,96 - 8,06 (m, 4H, H_{arom}), 10,57 (s, 1H, NH_{SO₂}), 11,13 (s, 1H, NH_{Py,3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py,2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,21, 110,98, 113,74, 115,45, 116,59, 123,09, 123,24, 129,88, 130,68, 131,02, 131,08, 138,71, 138,72, 140,20, 141,16, 144,09, 147,21, 154,15, 155,04. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₁₉H₁₄F₃N₄O₄S: 451,0688; hallado: 451,0687.

10 Síntesis 123

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)bencenosulfonamida (CJS 3693)

15 **[0785]**

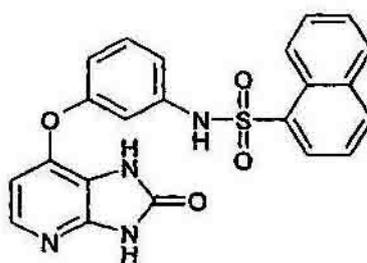


[0786] El Procedimiento K se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de bencenosulfonilo proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (25 mg, 50 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,21 (s, 1H, H_{Py,5}), 6,77 (s, 2H, H_{arom}), 6,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,29 (s, 1H, H_{arom}), 7,53 - 7,86 (m, 6H, H_{arom}), 10,44 (s, 1H, NH_{SO₂}), 11,12 (s, 1H, NH_{Py,3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py,2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,39, 110,14, 113,74, 114,64, 115,83, 126,61, 129,33, 130,82, 133,09, 139,13, 139,36, 141,25, 144,12, 147,16, 154,15, 154,97. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₁₈H₁₅N₄O₄S: 383,0814; hallado: 383,0815.

25 Síntesis 124

N-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)fenil)naftaleno-1-sulfonamida (CJS 3694)

30 **[0787]**



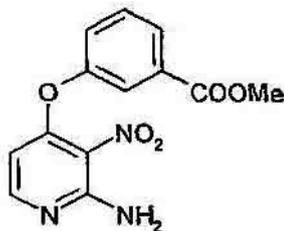
[0788] El Procedimiento K se usó con 7-(3-aminofenoxi)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona y cloruro de naftateno-1-sulfonilo proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (32 mg, 57 %). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 6,09 (d, 1H, H_{Py,5}, J = 6,0 Hz), 6,68 (m, 2H, H_{arom}), 6,87 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 7,20 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 7,60 (ps t, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 7,65 - 7,73 (m, 3H, H_{arom} + Py,6), 8,08 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,0 Hz), 8,12 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,5 Hz), 8,23 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 8,67 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 10,83 (s, 1H, NH_{SO₂}), 11,08 (s, 1H, NH_{Py,3}), 11,39 (s, 1H, NH_{Py,2}). RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 106,48, 108,98, 113,81, 114,02, 114,77, 124,06, 124,40, 127,03, 127,33, 128,21, 129,13, 129,97, 130,73, 133,74, 133,92, 134,60, 139,14, 141,21, 143,88, 147,15, 154,13, 155,01. EM-AR (EI): *m/z* [M + H] calcd para C₂₂H₁₇N₄O₄S: 433,0971; hallado: 433,0969.

(XVI) Síntesis de compuestos con ligador de amina inversa

45 Síntesis 125

3-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo

[0789]



5

[0790] El Procedimiento A se usó con 3-hidroxibenzoato de metilo proporcionando el compuesto del título (760 mg, 53 %). RMN ^1H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3,86 (s, 3H, Me), 6,04 (d, 1H, H_{pyr} , J = 6,0 Hz), 7,23 (s, 2H, NH_2), 7,52 (d, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz), 7,63 - 7,66 (m, 1H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz), 8,04 (d, 1H, H_{pyr}); EM-CL m/z: 290 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

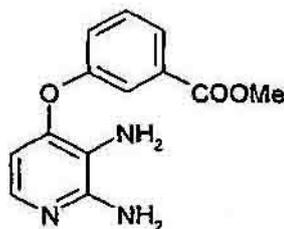
10

Síntesis 126

3-(2,3-Diaminopiridin-4-iloxi)benzoato de metilo

15

[0791]



20

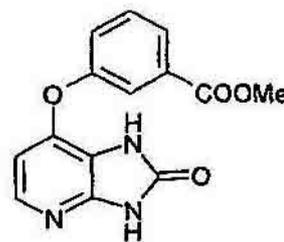
[0792] El Procedimiento D se usó con 3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo proporcionando el compuesto del título (680 mg, 100 %). RMN ^1H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3,83 (s, 3H, Me), 4,54 (s, 2H, NH_2), 5,68 (s, 2H, NH_2), 6,12 (d, 1H, H_{pyr} , J = 6,0 Hz), 7,27 - 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (d, 1H, H_{arom} , J = 1,5 Hz), 7,52 (t, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz), 7,69 (d, 1H, H_{pyr}); EM-CL m/z: 260 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

25

Síntesis 127

3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)benzoato de metilo

[0793]



30

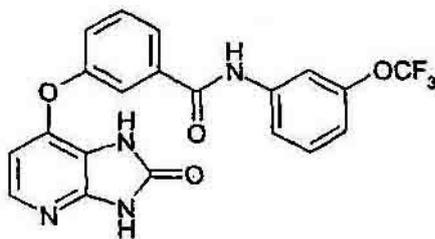
[0794] El Procedimiento E se usó con 3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)benzoato de metilo proporcionando el compuesto del título (52 mg, 7 %). RMN ^1H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3,85 (s, 3H, Me), 6,51 (d, 1H, $\text{H}_{\text{pyr},5}$, J = 5,9 Hz), 7,42 - 7,46 (m, 1H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$), 7,57 - 7,62 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$), 7,81 (d, 2H, $\text{H}_{\text{arom}} + \text{pyr},6$), 11,19 (s, NH, NH_{pyr}), 11,41 (s, NH, NH_{pyr}). EM-CL m/z: 286 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

35

Síntesis 128

3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzamida (CJS 3256)

[0795]



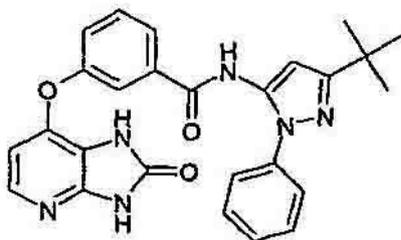
5
[0796] Procedimiento L: Se disolvió 3-(trifluorometoxi)anilina (40 μ l, 0,3 mmoles) en THF seco, se enfrió a 0 °C y se añadió NaHMDS (0,3 ml, disolución 1 M en THF, 0,3 mmoles). Se añadió 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)benzoato de metilo (30 mg, 0,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl , y con HCl 1 M. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se lavó con agua y con éter dietílico. El precipitado se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (7 mg, 16 %). RMN ^1H (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6,49 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, J = 5,9 Hz), 7,10 (d, 1H, H_{arom} , J = 7,0 Hz), 7,39 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$, J = 8,0 Hz), 7,48 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$, J = 8,0 Hz), 7,62 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$, J = 8,0 Hz), 7,74 (s, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 2H, $\text{H}_{\text{arom-Py},6}$), 7,48 (d, 1H, $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$, J = 8,0 Hz), 7,91 (s, 1H, H_{arom}), 10,52 (s, 1H, NH_{amida}), 11,24 (s, NH, NH_{py}), 11,44 (s, NH, NH_{py}). EM-CL m/z: 431 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100.

15 Síntesis 129

N-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)benzamida

20 (CJS 3906)

[0797]



25
[0798] Procedimiento L2: Una disolución de AlMe_3 (disolución en tolueno 2 M, 260 μ l, 0,527 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución enfriada (0 °C) de 3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (113 mg, 0,527 mmoles) en THF (2,5 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 30 minutos. Luego se añadió 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iloxi)benzoato de metilo (100 mg, 0,351 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió cuidadosamente con 5 % de HCl ac (1 ml). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se volvió a recoger en CH_2Cl_2 , se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 , luego con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía (eluyente: EtOAc) y el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (54 mg, 33 %). RMN ^1H (δ , ppm, DMSO- d_6): 1,30 (s, 9H, ^tBu), 6,39 (s, 1H, $\text{H}_{\text{pirrazol}}$), 6,51 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, J = 5,9 Hz), 7,31 (t, 1H, H_{arom} , J = 7,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, H_{arom} , J = 8,0 Hz, J = 2,3 Hz), 7,41 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,49 - 7,51 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 - 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,71 (d, 1H, H_{arom} , J = 8,1 Hz), 7,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, J = 5,9 Hz), 10,34 (s, 1H, NH_{amida}), 11,18 (s, 1H, NH_{urea}), 11,42 (s, 1H, NH_{urea}). EM-CL (m/z): 469 (M + H).

40 Procedimientos biológicos - Ensayo de cinasas n° 1

[0799] Los compuestos se evaluaron por un ensayo de cinasas realizado según el siguiente protocolo.

1. Preparar tres disoluciones madre: disolución AB, mezcla de partida y tampón de dilución.

45

ES 2 385 103 T3

Disolución AB: 1 ml	
Tris pH 7,5 (1 M)	50 µl
β-Mercaptoetanol	3 µl
EDTA pH 8 (0,5M)	2 µl
Triton (10 %)	10 µl
NaF (5mM)	30 µl
NaVO ₄ (20µM)	25 µl
Albúmina de suero bovino (20 mg/ml)	50 µl
*Proteína básica de la mielina (30 mg/ml)	60 µl
*MEK (5 mg/ml)	5 µl
*ERK (7,5 mg/ml)	37,5 µl
H ₂ O	727,5 µl
Mezcla de partida: 300 µl	
ATP (100mM)	1,8 µl
MgCl ₂ (1M)	14,4 µl
H ₂ O	281,8 µl
HOT ³² Pα	2 µl
Tampón de dilución: 1 ml	
Tris pH 7,5 (1M)	50 µl
EDTA pH 8 (0,5M)	0,2 µl
NaCl (5M)	20 µl
Triton (10 %)	10 µl
NaF (5mM)	10 µl
NaVO ₄ (20µM)	10 µl
β-Mercaptoetanol	3 µl
Albúmina de suero bovino (20 mg/ml)	50 µl
H ₂ O	847 µl
* = Añadido justo antes de uso	

2. Preparar las disoluciones de B-RAF:

- 5 Dilución de B-RAF (1) = mezclar 7,5 µl de ^{600E}B-RAF + 30 µl de tampón de dilución.
(esto es una dilución 1 en 5)
Dilución de B-RAF (0,1) = mezclar 20 µl de dilución de ^{600E}B-RAF (1) + 180 µl de tampón de dilución.
(Esta es otra dilución 1 en 10, así la dilución de B-RAF total es 50x)

10 3. Mezclar 700 µl de disolución AB + 175 µl de dilución de B-RAF (0,1).

Esta disolución se denomina en lo sucesivo AB0,1.

15 4. Añadir 24,5 µl de disolución AB0,1 a tubos numerados, como se indica más adelante.
(Nota: cada reacción se prueba por triplicado)

5. Añadir 20 µl de disolución AB a los tubos de control de vector inactivado y vacío.

20 6. Añadir DMSO, H₂O etc. a los tubos de control, como más adelante.

7. Añadir 0,5 µl del compuesto de prueba de la concentración deseada (diluido en DMSO) a los tubos apropiados, como más adelante. (Nota: la concentración del compuesto de prueba de reserva es 100 mM)

Tubo	AB0,1	AB	Concentración de compuesto de prueba	Controles	Cantidad de B-RAF por tubo
1	24,5 µl	-	1000 µM	-	0,1 µl
2	24,5 µl	-	100 µM	-	0,1 µl
3	24,5 µl	-	10 µM	-	0,1 µl
4	24,5 µl	-	1 µM	-	0,1 µl
5	24,5 µl	-	0,1 µM	-	0,1 µl
6	24,5 µl	-	0,01 µM	-	0,1 µl
7	24,5 µl	-	-	DMSO 0,5 µl	0,1 µl
8	24,5 µl	-	-	H ₂ O 0,5 µl	0,1 µl
9 (inactivado)	-	20 µl	-	Dilución de B-raf (1) 5 µl	1 µl
10	-	20 µl	-	Vector vacío 5 µl	0 µl
11 (control positivo)	24,5 µl	-	-	PD (10 µM) 0,5 µl	0,1 µl

8. Incubar los tubos a 30 °C durante 10 minutos.

5 9. Añadir 5 µl de mezcla de partida a cada tubo en intervalos de 15 segundos, agitar cuidadosamente cada tubo después de añadir la disolución de partida, e incubar a 30 °C durante 10 minutos.

10 10. Detener la reacción colocando 20 µl de la disolución de reacción en el tubo sobre un pequeño trozo de papel P81 (previamente numerado), y dejar caer este papel en ácido ortofosfórico 75 mM. Repetir esto cada 15 segundos con cada tubo.

11. Cuando todas las reacciones se han detenido, sustituir el ácido con ácido fresco.

15 12. Hacer dos lavados más de estos cada 15 minutos.

13. Sacar el papel del ácido y ponerlo en los tubos previamente numerados.

14. Contar los niveles de radiación usando un contador Packard Cerenkov.

20 Procedimientos biológicos - Ensayo de cinasas nº 2 (DELFLIA)

[0800] Los compuestos se evaluaron por un ensayo de cinasas realizado según el siguiente protocolo.

25 **[0801]** Se prepararon los siguientes reactivos:

Tampón cinasa DELFLIA (DKB):

[0802]

Reactivo	Concentración de disolución madre	Volumen por ml (µl)	Volumen por placa de 10 ml (µl)
MOPS 20 mM a pH 7,2	0,2 M	100	1000
EGTA 0,5 M a pH 8,0	0,5 M	10	100
MgCl ₂ 10 mM	1 M	10	100
0,1 % de β-mercaptoetanol		1	10
β-glicerofosfato 25 mM	0,5 M	50	500
Agua	100 %	829	8290

MOPS = ácido 3-[N-morfolino]propanosulfónico (Sigma M3183).
EGTA = ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético (Sigma E3889).

30 *DKB 1 (DKB con proteína B-RAF y MEK):*

35 **[0803]** Combinar 4950 µl de DKB y 50 µl de 2,5 mg/ml de disolución madre de GST-MEK (dando 1 mg de MEK por 40 µl). Luego añadir 22,5 µl de B-RAF dando ~0,2 µl de B-RAF por 40 µl.

DKB2 (DKB con proteína MEK):

40 **[0804]** Combinar 4950 µl de DKB y 50 µl de 2,5 mg/ml de disolución madre de GST-MEK (dando 1 mg de MEK por 40 µl). Usar 500 µl de ésta para el control de vector inactivado (VI) y vacío (VV).

ATP:

ES 2 385 103 T3

[0805] Disolución madre 100 mM, diluir a 500 µM dando la concentración final 100 µM en el ensayo.

Inhibidores (compuestos de prueba):

5 **[0806]** Disolución madre 100 mM, diluir a 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003, 0,0001 mM en DMSO en placa de fármaco, produciendo la concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 µM en el ensayo.

Anticuerpo primario:

10 **[0807]** Fosfo-MEK1/2 CST nº 9121S diluido 1: 1000 en tampón de ensayo DELFIA (AB). Preincubar el anticuerpo en AB durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de uso.

Anticuerpo secundario:

15 **[0808]** Secundario marcado con anti-Eur de conejo Perkin Elmer nº AD0105 diluido 1: 1000 en tampón de ensayo DELFIA (AB). Preincubar el anticuerpo en AB durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de uso (los anticuerpos primario y secundario se incubaron juntos).

20 *Tween:*

[0809] 0,1 % de Tween 20 en agua

[0810] *Tampón de ensayo.*

25 **[0811]** Tampón de ensayo DELFIA Perkin Elmer nº 4002-0010

Disolución de potenciamiento:

30 **[0812]** Disolución de potenciamiento DELFIA Perkin Elmer nº 4001-0010

Placas de ensayo:

35 **[0813]** Placa negra recubierta con glutatión de 96 pocillos Perbio nº 15340

Procedimiento:

[0814]

- 40 1. Bloquear previamente los pocillos con 5 % de leche en TBS durante 1 hora.
2. Lavar los pocillos 3 x con 200 µl de TBS.
- 45 3. Sembrar 40 µl de DKB1 para todos los inhibidores (compuestos de prueba), control de DMSO y opcionalmente otros compuestos de control.
4. Sembrar 40 µl de DKB2 para pocillos de VI y VV.
- 50 5. Añadir inhibidores (compuestos de prueba) a 0,5 µl por pocillo según la distribución de placa deseada.
6. Añadir 0,5 µl de DMSO a los pocillos de control de vehículo.
7. Añadir 2 µl de B-RAF a los pocillos de BO y VV.
- 55 8. Preincubar con inhibidores (compuestos de prueba) durante 10 minutos a temperatura ambiente con agitación.
9. Añadir 10 µl de disolución madre de ATP 500 µM en DKB, dando la concentración de ensayo de 100 µM.
- 60 10. Sellar las placas con TopSeal e incubar a temperatura ambiente con agitación durante 45 minutos.
11. Lavar las placas 3 x con 200 µl de 0,1 % de Tween 20/agua para terminar la reacción.
12. Añadir 50 µl por pocillo de mezcla de anticuerpo e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación.
- 65 13. Lavar las placas 3 x con 200 µl de 0,1 % de Tween 20/agua.

14. Añadir 100 µl de disolución de potenciamiento DELFIA por pocillo, cubrir con lámina e incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación.

15. Leer en Victor usando el protocolo del europio.

5

Procedimientos biológicos - Ensayos basados en células

[0815] Los compuestos se evaluaron usando ensayos basados en células que se realizaron según el siguiente protocolo.

10

Día 0:

[0816] Sembrar 16.000 células/pocillo en 99 µl de medio en una placa de 96 pocillos.

15

Día 1:

[0817]

1. Añadir 1 µl de inhibidor a las células (1 µl de disolución total).

20

2. Incubar las células con compuesto de prueba durante 6 horas a 37 °C.

3. Separar por aspiración la disolución de todos los pocillos.

25

4. Fijar las células con 100 µl de 4 % de formaldehído/0,25 % de Triton X-100 en PBS por pocillo.

5. Incubar la placa durante 1 hora a 4 °C.

30

6. Separar por aspiración la disolución de fijación y añadir 300 µl de TBS por pocillo.

7. Dejar la placa durante la noche a 4 °C.

Día 2:

35

[0818]

1. Lavar la placa 2x con 200 µl de PBS por pocillo.

40

2. Bloquear con 100 µl de 5 % de leche en polvo en TBS.

3. Incubar la placa durante 20 minutos a 37 °C.

4. Lavar la placa 2x con 0,1 % de Tween/H₂O.

45

5. Añadir 50 µl de 3 µg/ml de anticuerpo primario ppERK (Sigma M8159), diluido en 5 % de leche en polvo/TBS, a cada pocillo.

6. Incubar la placa durante 2 horas a 37 °C.

50

7. Lavar la placa 3x con 0,1 % de Tween/H₂O.

8. Añadir 50 µl de 0,45 µg/ml de anticuerpo secundario anti-ratón marcado con europio (Perkin Elmer) a cada pocillo.

9. Incubar la placa durante 1 hora a 37 °C.

55

10. Lavar la placa 3x con 0,1 % de Tween/H₂O.

11. Añadir 100 µl de disolución de potenciamiento (Perkin Elmer) a cada pocillo.

60

12. Dejar la placa durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente antes de agitar cuidadosamente la placa.

13. Leer la fluorescencia resuelta en el tiempo con europio en Victor².

65

14. Lavar la placa 2x con 0,1 % de Tween/H₂O.

15. Medir la concentración de proteína con BCA (Sigma) añadiendo 200 µl de disolución por pocillo.

16. Incubar la placa durante 30 minutos a 37 °C.

5 17. Leer los niveles de absorbancia a 570 nm en un lector de placas.

[0819] Obsérvese que los recuentos de europio se normalizan a niveles de proteínas dividiendo los recuentos entre la absorbancia.

10 Procedimientos biológicos - Ensayo de proliferación celular (CI₅₀ de SRB)

[0820] Cultivos de células de melanoma WM266.4 se cultivan rutinariamente en DMEM/10 % de suero bovino fetal, a 37 °C, en 5 % de CO₂ y atmósfera saturada con agua. Los cultivos se mantienen en fase de crecimiento exponencial subcultivando antes de llegar a ser confluyente (intervalos de 3-5 días). Se preparan suspensiones de una única célula recogiendo un matraz de cultivo de tejido de 80 cm² con 5 ml de tripsina-EDTA comercial. Después de 5 minutos, las células desprendidas se mezclan con 5 ml de medio de cultivo completamente complementado y se sedimentan en centrífuga (1000 rpm durante 7 minutos). Después de aspirar el sobrenadante, el sedimento de células se resuspende en 10 ml de medio fresco y las células se desagregan completamente por extracción del volumen completo arriba/abajo 5 veces por una aguja de calibre 19. La concentración de las células se determina usando un hemocitómetro (dilución 1/10). Se prepara un volumen adecuado para dar al menos un exceso de 2 veces para el número de pruebas que se realiza, normalmente 100 – 200 ml, diluyendo la suspensión de células a 10.000 /ml, y 100 µl/pocillo se dispensan a placas de 96 pocillos usando una bomba peristáltica de 8 canales programable, dando 1000 células/pocillo, quedando la columna 12 de blanco. Las placas se devuelven a la estufa de incubación durante 24 horas para permitir que las células se vuelvan a unir. Los compuestos que se prueban se preparan a 20 mM en sulfóxido de dimetilo. Se diluyen alícuotas (200 µl) en 20 ml de medio de cultivo dando 200 µM, y se realizan 10 diluciones seriadas de 3x transfiriendo 5 ml a 10 ml. Las alícuotas (100 µl) de cada dilución se añaden a los pocillos usando un pipeteador de 8 canales, realizándose así una dilución 2x adicional final, y dando dosis que oscilan de 100 µM a 0,005 µM. La columna 11 sólo recibe medio de cultivo puro. Cada compuesto se prueba por cuadruplicado, siendo cada réplica el promedio de cuatro pocillos, y dos placas por compuesto. Después de otros 6 días de crecimiento, las placas se vacían, y las células se fijan en 10 % de ácido tricloroacético durante 10 minutos sobre hielo. Después del aclarado minucioso en agua de grifo, las placas se secan y se tñen añadiendo 50 µl de una disolución de 0,1 % de sulforodamina-B en 1 % de ácido acético, durante 10 minutos a temperatura ambiente. La tinción se vierte y las placas se aclaran minuciosamente bajo una corriente de 1 % de ácido acético, eliminándose así la tinción sin unir, y se secan. La tinción unida se lleva a disolución mediante la adición de 150 µl de tampón Tris a pH 8, seguido de 10 minutos sobre un agitador de placas (aproximadamente 500 rpm). La absorbancia a 540 nm en cada pocillo (que es proporcional al número de células presentes) se determina usando un lector de placas. Después de promediar los resultados en las filas A – D y E – H, el valor del blanco (fila 12) se resta y los resultados se expresan como porcentaje del valor sin tratar (fila 11). Los 10 valores así derivados (por cuadruplicado) se representan contra el logaritmo de la concentración de fármaco y se analizan por regresión no lineal a una ecuación logística de cuatro parámetros, fijando limitaciones si se sugiere por inspección. La CI₅₀ generada por este procedimiento es la concentración del fármaco que produce una A₅₄₀ de control en porcentaje a mitad de camino entre la saturación y la meseta de efecto cero.

45 Procedimientos biológicos – Cribado de alto rendimiento de B-RAF

[0821] ^{V600E}B-RAF se usó en un ensayo en cascada que incluyó MEK1, ERK2 y Elk. La fosforilación a través de esta cascada se midió usando un anticuerpo para fosfo-Elk específico y un anticuerpo secundario dirigido contra IgG de ratón marcada con europio en un ensayo de ELISA DELFIA.

50 **[0822]** Placas de poliestireno claras de 384 pocillos de alta unión (Greiner 00360148) se recubrieron durante la noche (4 °C) con 25 µl de Elk (2,5 µg/ml en PBS).

[0823] Las placas se lavaron tres veces con PBS y los pocillos se bloquearon con 5 % de leche (Marvel) en PBS. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, las placas se lavaron de nuevo tres veces con PBS.

55 **[0824]** Se mezclaron previamente lisado de ^{V600E}B-RAF, MEK1 y ERK2 en tampón B-RAF (Tris 50 mM, pH 7,5, que contenía MgCl₂ 10 mM, EGTA 100 µM, 0,1 % de mercaptoetanol, fluoruro de sodio 5 mM, ortovanadato de sodio 200 µM y 0,5 mg/ml de BSA) de manera que se añadió el equivalente de 0,05 µl de B-RAF, 81,25 ng de MEK1 y 1 µg de ERK2 a cada pocillo en un volumen total de 17 µl. Se añadieron 3 µl de inhibidores (200 µM) o control de DMSO (2 %) a las placas antes de la mezcla de enzima. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 5 µl de disolución ATP (125 µM en tampón B-RAF) (concentración final 25 µM) y la reacción se detuvo lavando las placas tres veces en 0,1 % de Tween / agua. Anti-fosfoElk (anticuerpo monoclonal Ser 383) (Cell Signalling Technology nº 9186) diluido 1/4000 y anti-IgG de ratón marcada con Eu (Perkin Elmer Life Sciences, AD0124) diluida a 1/50 se mezclaron previamente (30 minutos a temperatura ambiente) en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer Life Sciences 4002-0010) y a cada pocillo se añadieron 25 µl. Después de 1,5 horas, las placas se lavaron de

nuevo (3x) en 0,1 % de Tween / agua.

[0825] Entonces se añadieron 35 µl de disolución de potenciamiento (Perkin Elmer Life Sciences 4001-0010) y después de 20 minutos a temperatura ambiente las placas se leyeron en un Victor2 a 615 nm (excitación a 340 nm en modo de fluorescencia resuelta en el tiempo). La inhibición en porcentaje se calculó en relación con controles de sólo DMSO. Se usó estaurosporina como control positivo.

[0826] En un contexto de cribado a alta resolución (HTS), los éxitos se identificaron como compuestos que inhibieron la cascada enzimática por más de 3 desviaciones estándares de la media de los pocillos de compuesto (n = 320) en cada placa.

Datos biológicos

[0827] Los datos biológicos se obtuvieron (usando uno o más de: ensayo de cinasas B-RAF V600E; ensayo basado en células de Fosfo-ERK; ensayo de proliferación celular (SRB)) para los siguientes compuestos:

Nº	ID nº						
1	CJS3256	20	CJS 3687	39	CJS 3729	58	CJS 3754
2	CJS 3440	21	CJS 3688	40	CJS 3730	59	CJS 3756
3	CJS 3441	22	CJS 3689	41	CJS 3731	60	CJS 3757
4	CJS3442	23	CJS 3690	42	CJS 3732	61	CJS 3758
5	CJS3443	24	CJS 3691	43	CJS 3733	62	CJS 3759
6	CJS 3513	25	CJS 3692	44	CJS 3735	63	CJS 3760
7	CJS 3517	26	CJS 3693	45	CJS 3736	64	CJS 3767
8	CJS 3518	27	CJS 3695	46	CJS 3741	65	CJS 3768
9	CJS 3521	28	CJS 3696	47	CJS 3742	66	CJS 3779
10	CJS 3522	29	CJS 3697	48	CJS 3743	67	CJS 3781
11	CJS 3523	30	CJS 3717	49	CJS 3744	68	CJS3900
12	CJS 3524	31	CJS 3720	50	CJS 3745	69	CJS3901
13	CJS3525	32	CJS 3721	51	CJS 3747	70	CJS 3902
14	CJS3526	33	CJS 3722	52	CJS 3748	71	CJS 3903
15	CJS 3678	34	CJS 3724	53	CJS 3749	72	CJS 3904
16	CJS 3683	35	CJS 3726	54	CJS 3725	73	CJS 3905
17	CJS 3684	36	CJS 3694	55	CJS 3751	74	CJS 3906
18	CJS 3685	37	CJS 3727	56	CJS 3752		
19	CJS 3686	38	CJS 3728	57	CJS 3753		

[0828] Para CJS 3678, el valor de CI_{50} del ensayo de cinasas B-RAF V600E es 0,015 µM, el valor de CI_{50} del ensayo basado en células de fosfo-ERK es 10,7 µM y el valor de CI_{50} del ensayo de proliferación celular (SRB) es 4,2 µM.

[0829] Para el ensayo de cinasas B-RAF V600E, los valores de CI_{50} (µM) son del siguiente modo:

- al menos 2 compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 0,01 µM;
- al menos 24 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 0,1 µM;
- al menos 40 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 1 µM.
- al menos 48 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 10 µM.

[0830] Para el ensayo basado en células de fosfo-ERK, los valores de CI_{50} (µM) son del siguiente modo:

- al menos 6 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 5 µM;
- al menos 13 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 10 µM;
- al menos 38 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 30 µM;
- al menos 45 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 50 µM.

[0831] Para el ensayo de proliferación celular (SRB), los valores de CI_{50} (µM) son del siguiente modo:

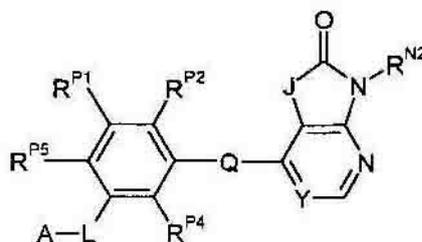
- al menos 8 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 1 µM;
- al menos 50 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 10 µM;
- al menos 70 de los compuestos probados tienen una CI_{50} inferior a 50 µM.

[0832] Los compuestos CJS 3781 (nº 67) y CJS 3905 (nº 73) en la tabla anterior son compuestos de referencia que no están englobados por la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

5



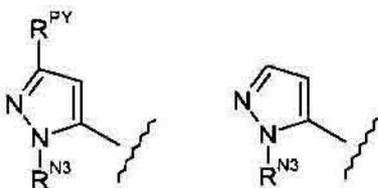
en la que:

- 10 J es independientemente -NR^{N1}-;
 R^{N1} es independientemente -H o -Me;
 R^{N2} es independientemente -H o -Me;
 Y es independientemente -CH = ;
 Q es independientemente -O-;
- 15 cada uno de R^{P1}, R^{P2}, R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -F o -Cl;
 el grupo A-L- es independientemente A-NH-C(=O)-NH-, A-C(=O)-NH- o A-NH-C(=O)-;
 A es independientemente fenilo o pirazolilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados de: -(C=O)NH₂, -(C=O)NMe₂, -(C=O)NEt₂, -(C=O)N(iPr)₂, -(C=O)N(CH₂CH₂OH)₂, -(C=O)-morfolino, -(C=O)NHPh, -(C=O)NHCH₂Ph, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₂H, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe -OCH₂CH₂OEt, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂, -OCH₂CH₂-morfolino, -OCH₂CH₂-piperazino, -OCH₂CH₂-pirrolidino, -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I, -NH₂, -NHMe, -NHET, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -NHPh, -NHCH₂Ph, piperidino, piperazino, morfolino, -NH(C=O)Me, -NH(C=O)Et, -NH(C=O)nPr, -NH(C=O)Ph, -NHC(=O)CH₂Ph, -NMe(C=O)Me, -NMe(C=O)Et, -NMe(C=O)Ph, -NMe(C=O)CH₂Ph, -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph, -SO₂NH₂, O₂NHMe, -SO₂NHET, -SO₂NMe₂ -SO₂NEt₂ -SO₂-morfolino, -SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph, -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl, -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, azetidino, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -iPe, ter-Pe, neo-Pe, -cPr, -cHex, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, H₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂-morfolino, -CH₂CH₂-piperazino, -CH₂CH₂-pirrolidino, y = O;

o:

35

A es un grupo pirazolilo seleccionado de grupos de las siguientes fórmulas:



40 en las que:

R^{PY} es independientemente alquilo C₁₋₇ saturado; y
 R^{N3} es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me y -CF₃.

45

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{N1} es independientemente -Me.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{N1} es independientemente -H.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{N2} es independientemente -Me.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{N2} es independientemente -H.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada uno de R^{P1} y R^{P2} es independientemente distinto de -H, y cada uno de R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada uno de R^{P1} , R^{P2} , R^{P5} y R^{P4} es independientemente -H.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo A-L- es independientemente A-NH-C(=O)-NH-.

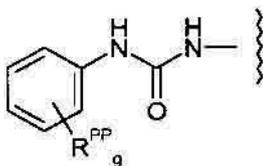
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo A-L- es independientemente A-C(=O)-NH-.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo A-L- es independientemente A-NH-C(=O)-.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A es fenilo opcionalmente sustituido, y los sustituyentes en el grupo fenilo se seleccionan independientemente de: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -NH₂, -NHMe, -NHMe, -NH(iPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(CH₂CH₂OH)₂, -NHPh, -NHCH₂Ph, piperidino, piperazino, morfolino, -Ph, -Ph-Me, -Ph-OMe, -Ph-F, -Ph-Cl, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidino, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -cPr, -cHex, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂ y -CH₂CH₂NMe₂.

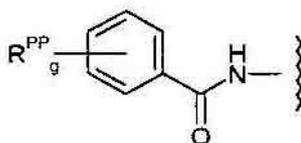
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A-L- es:



en la que:

g es independientemente 0, 1 ó 2; y cada R^{PP} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me o -CF₃.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A-L- es:

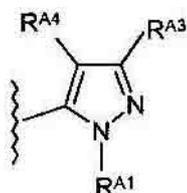


en la que:

g es independientemente 0, 1 ó 2; y cada R^{PP} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me o -CF₃.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A es independientemente pirazolilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido.

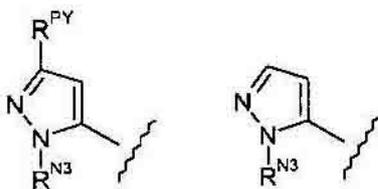
5 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A es pirazolilo opcionalmente sustituido, y tiene la siguiente fórmula:



en la que:

10 R^{A4} es H;
 R^{A3} se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, -I, -Ph, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -cPr, -cHex, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ y -CH₂CF₃;
 R^{A1} se selecciona independientemente de -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I,
 15 piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidinilo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe, -cPr, -cHex, -CH = CH₂, -CH₂-CH = CH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂OMe -CH₂OEt -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -CH₂CH₂OH -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂ y -CH₂CH₂NMe₂.

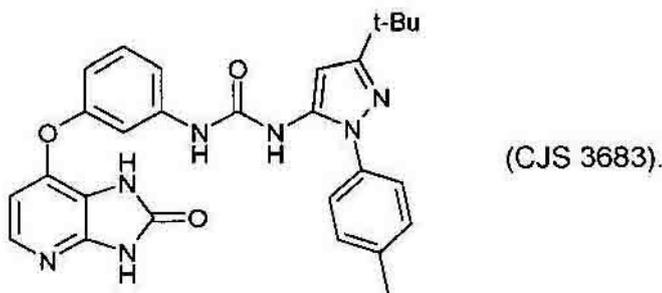
20 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A es un grupo pirazolilo seleccionado de grupos de las siguientes fórmulas:



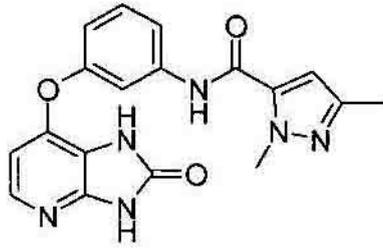
25 en las que:

R^{PY} es independientemente alquilo C₁₋₇ saturado; y
 R^{N3} es independientemente fenilo, y está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 30 seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -OMe, -OCF₃, -Me y -CF₃.

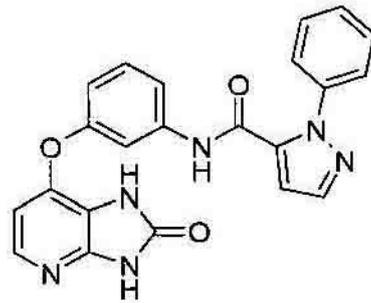
18. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



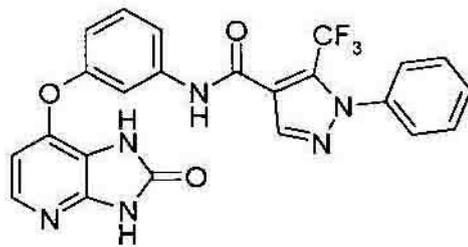
35 19. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



(CJS 3724),

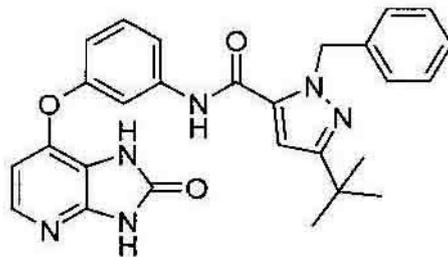


(CJS 3725),



(CJS 3726),

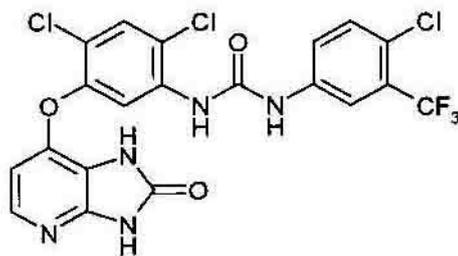
y



(CJS 3727),

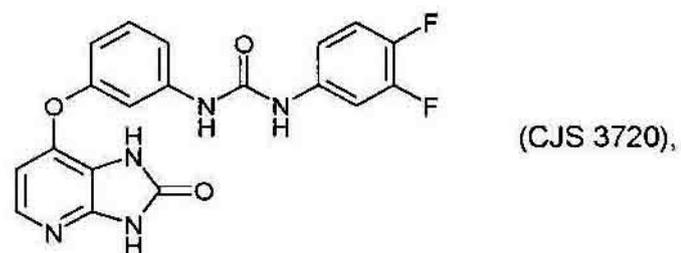
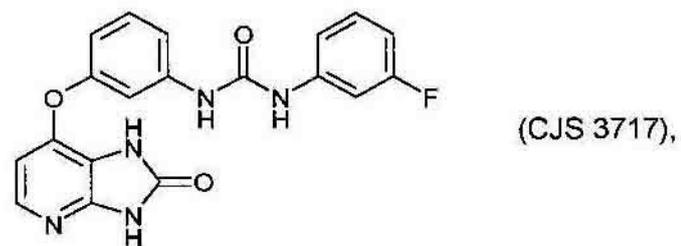
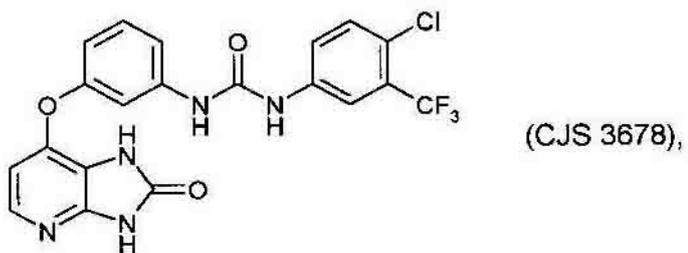
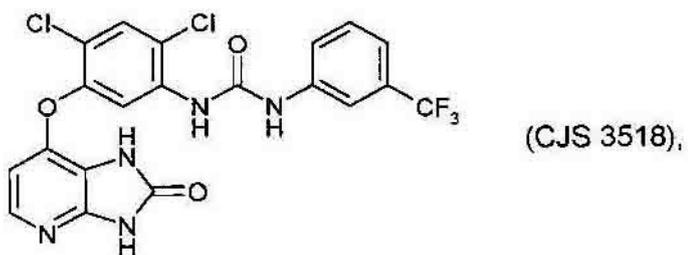
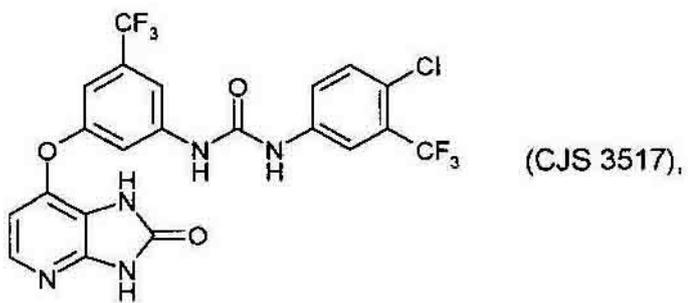
5

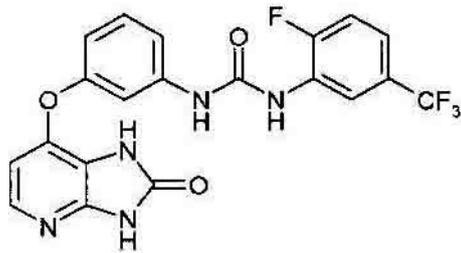
20. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



(CJS 3513),

10

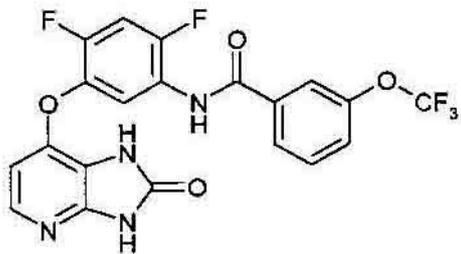




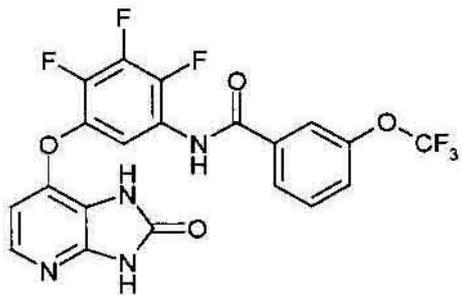
(CJS 3721),

21. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

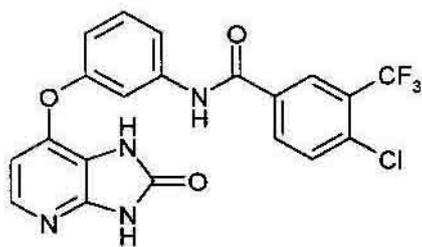
5



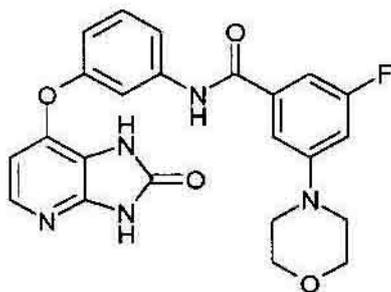
(CJS 3440),



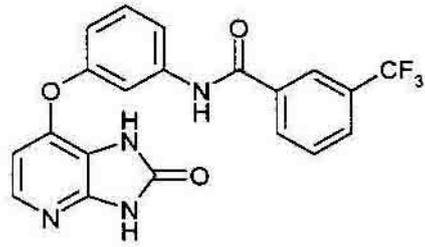
(CJS 3441),



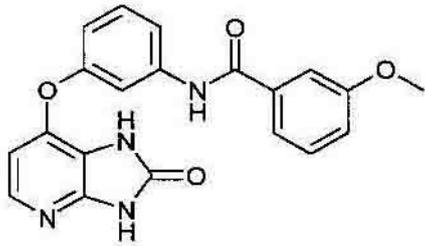
(CJS 3685),



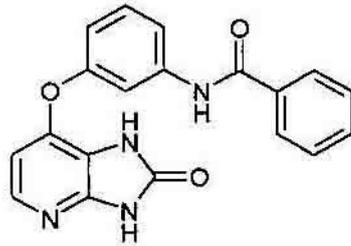
(CJS 3686),



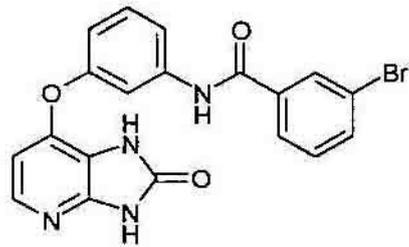
(CJS 3687),



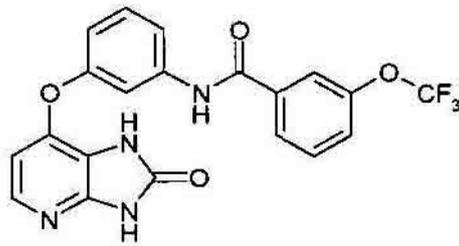
(CJS 3688),



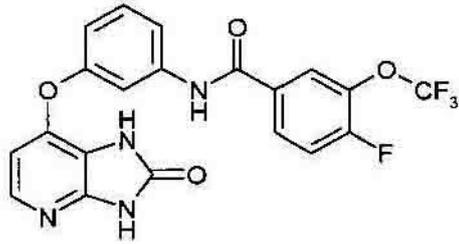
(CJS 3689),



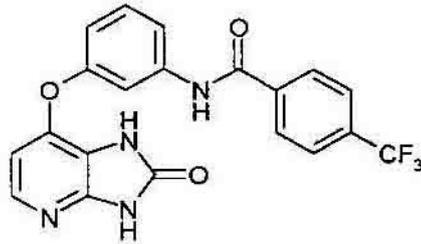
(CJS 3690),



(CJS 3695),

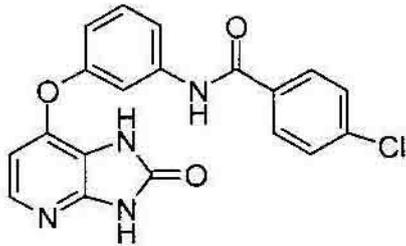


(CJS 3696),



(CJS 3697),

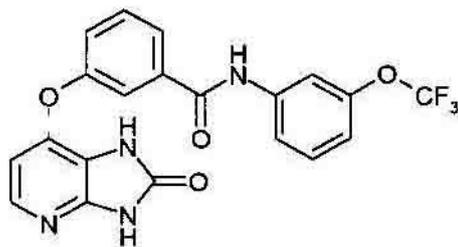
y



(CJS 3730).

5

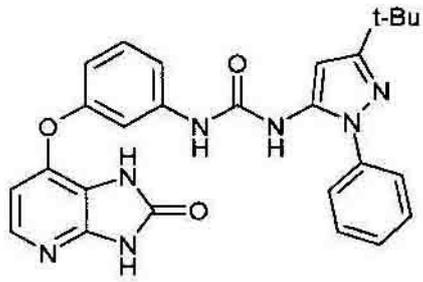
22. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



(CJS 3256).

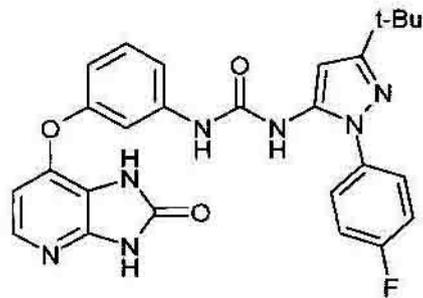
10

23. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



(CJS 3741),

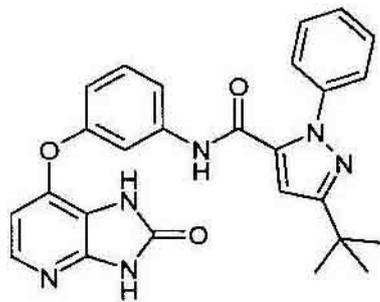
Y



(CJS 3742).

5

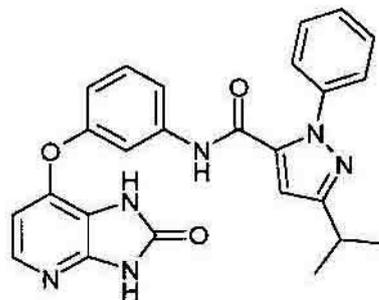
24. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



(CJS 3757),

10

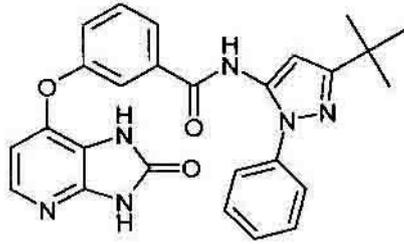
y



(CJS 3758).

15

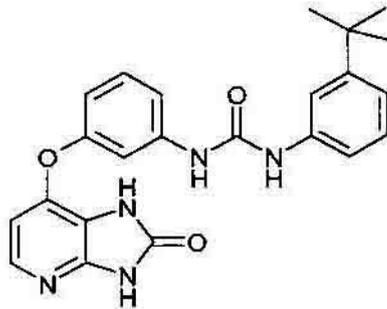
25. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



(CJS 3906).

26. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:

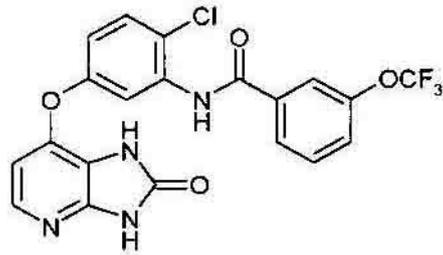
5



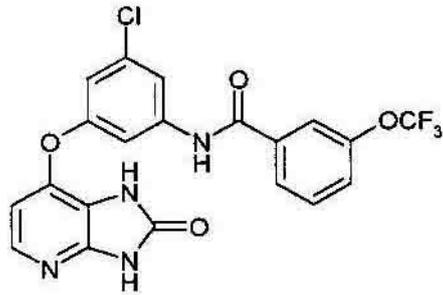
(CJS 3779).

27. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

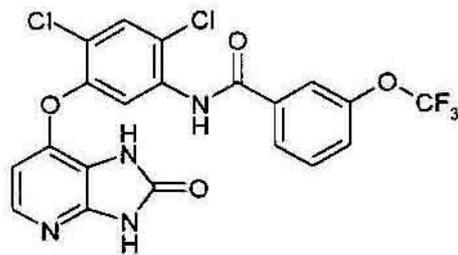
10



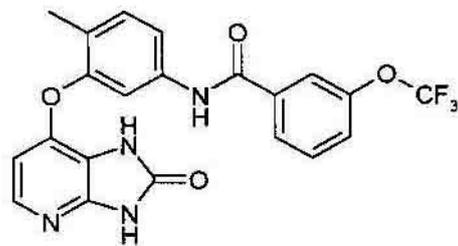
(CJS 3442),



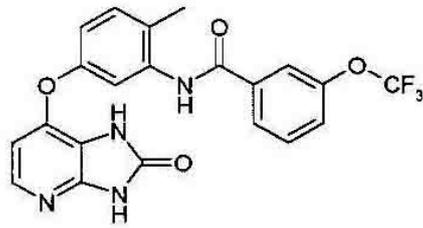
(CJS 3443),



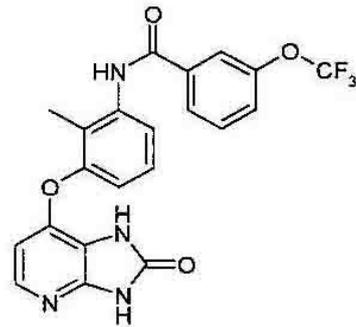
(CJS 3521),



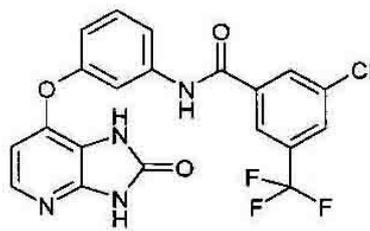
(CJS 3523),



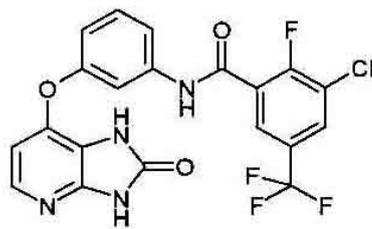
(CJS 3524),



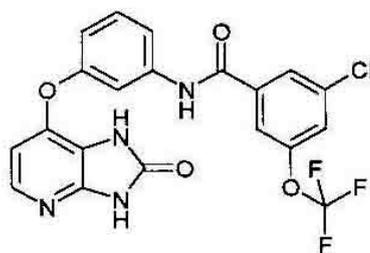
(CJS 3526),



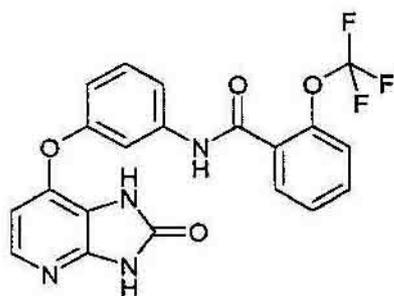
(CJS 3743),



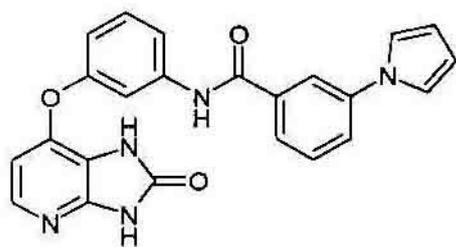
(CJS 3744),



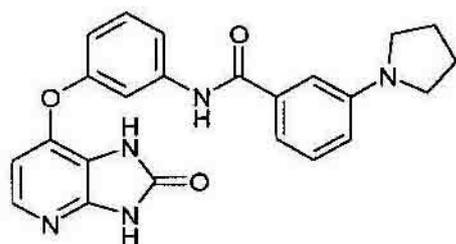
(CJS 3745),



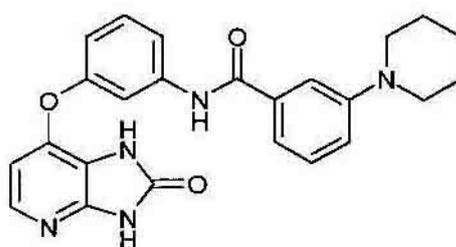
(CJS 3751),



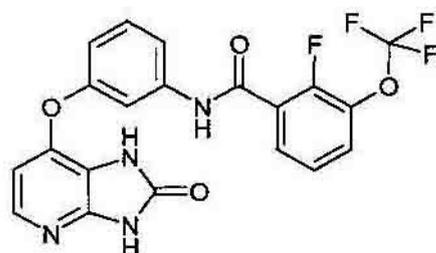
(CJS 3752),



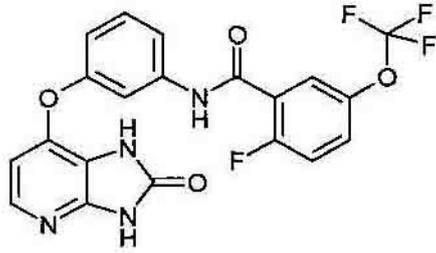
(CJS 3753),



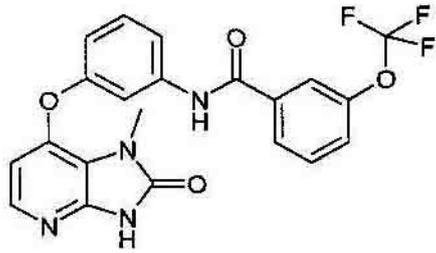
(CJS 3754),



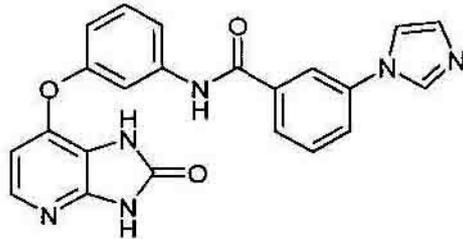
(CJS 3759),



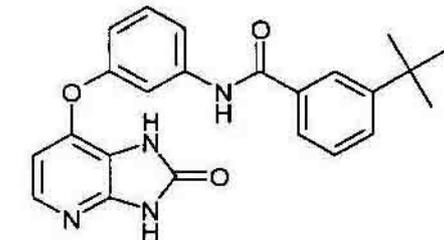
(CJS 3760),



(CJS 3768),

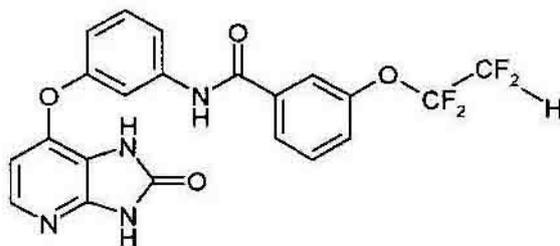


(CJS 3900),



(CJS 3902),

y



(CJS 3904).

5

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 29. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un

compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 30. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.
31. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento por terapia de cáncer.
- 10 32. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento por terapia de cáncer de tumor sólido.
- 15 33. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento por terapia de melanoma o melanoma maligno.
34. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento por terapia de cáncer colorrectal.
- 20 35. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
36. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de tumor sólido.
- 25 37. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de melanoma o melanoma maligno.
38. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer colorrectal.