

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 386**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06826602 .2**  
96 Fecha de presentación: **23.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1971604**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Derivados de pirrolopiridina para el tratamiento de enfermedades cancerosas**

30 Prioridad:  
**21.10.2005 US 729057 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2012**

73 Titular/es:  
**AMGEN INC. (100.0%)**  
**ONE AMGEN CENTER DRIVE, M/S 28-2-C**  
**THOUSAND OAKS CA 93012-1799, US**

72 Inventor/es:  
**GERMAIN, JULIE; ASKEW, BENNY, C., JR.;**  
**BAUER, DAVID; CHOQUETTE, DEBORAH;**  
**DIPIETRO, LUCIAN, V.; GRACEFFA, RUSSELL;**  
**HARMANAGE, JEAN-CHRISTOPHE; HUANG, QI;**  
**KIM, JOSEPH, L.; LA, DANIEL;**  
**LI, AIWEN; NISHIMURA, NOBUKO;**  
**NOMAK, RANA; PATEL, VINOD;**  
**POTASHMAN, MICHELE; RIAHI, BABAK;**  
**STORZ, THOMAS; VAN DER PLAS, SIMON y**  
**YANG, KEVIN y YUAN, CHESTER, C.**

74 Agente/Representante:  
**MILTENYI, Peter**

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 2 391 386 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolopiridina para el tratamiento de enfermedades cancerosas

La presente invención se encuentra en el campo de los agentes farmacéuticos y se refiere específicamente a compuestos, composiciones y usos.

5 Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel principal en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de proteínas cinasas incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha

10 convertido en una diana terapéutica importante.

Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo, la neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluida la retinopatía diabética), degeneración macular asociada a la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arterioesclerosis, enfermedades inflamatorias, tales como

15 enfermedades reumatoideas o inflamatorias reumáticas, especialmente la artritis (incluida la artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo, los llamados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

20 En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, durante el desarrollo tanto embrionario como el crecimiento normal, y en un amplio número de anomalías patológicas y enfermedades, se encuentra el factor angiogénico conocido como "factor de crecimiento endotelial vascular" (VEGF; denominado originalmente "factor de permeabilidad vascular", VPF), junto con sus receptores celulares (véase G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)).

25 El VEGF es una glucoproteína de 46 kDa dimérica, enlazada con puentes disulfuro, relacionada con el "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF); la producen líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (p. ej., córnea de conejo); es quimiotáctica para células endoteliales y monocitos; e induce activadores de plasminógeno en células endoteliales, que están implicados en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen una serie de isoformas del VEGF, que muestran actividad biológica comparable,

30 pero difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. Además, existen otros miembros de la familia del VEGF, tales como el "factor de crecimiento placentario" (PlGF) y el VEGF-C.

Los receptores del VEGF (VEGFR) son receptores tirosina cinasa transmembranosos. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios de tipo inmunoglobulina y un dominio tirosina cinasa intracelular. Se conocen diversos tipos de receptores de VEGF, p. ej., VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también

35 conocido como KDR) y VEGFR-3.

Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan niveles altos de VEGF y sus receptores. Esto ha dado lugar a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de una manera paracrina y, a través del suministro de sangre mejorado, acelera el crecimiento tumoral. La expresión de VEGF aumentada podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. En estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF se muestran pruebas directas del papel del VEGF como un factor de angiogénesis tumoral *in vivo*. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes VEGFR-2 dominantes negativos que inhibían la transducción de señales y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los enfoques dieron lugar a una reducción del crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como consecuencia de la

40 angiogénesis tumoral inhibida.

La angiogénesis se considera un requisito previo ineludible para tumores que crecen hasta superar un diámetro de aproximadamente 1-2 mm; hasta este límite, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales por difusión. Por tanto, todos los tumores, independientemente de su origen y su causa, dependen de la angiogénesis para su crecimiento después de alcanzar un tamaño determinado.

45 Tres mecanismos principales desempeñan un papel importante en la actividad de los inhibidores de la angiogénesis frente a los tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, especialmente capilares, en tumores avasculares en reposo, con el resultado de que no existe crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se logra entre la muerte y la proliferación celular; 2) prevención de la migración de células tumorales debida a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación celular endotelial, evitando así el efecto estimulador del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente recubren el interior de los vasos. Véase R Connell y J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11:77-114 (2001).

Los VEGF son únicos en cuanto que son los únicos factores de crecimiento angiogénicos que se sabe que contribuyen a la hiperpermeabilidad vascular y la formación del edema. De hecho, la hiperpermeabilidad vascular y el edema asociados con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados a través de la producción de VEGF.

- 5 Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da lugar a una notable regulación positiva del VEGF en numerosos tejidos, por lo que las situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia o insuficiencia circulatoria provocan normalmente respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, el edema asociado, el intercambio transendotelial alterado y la extravasación macromolecular, que frecuentemente va acompañada de diapedesis, pueden dar lugar a depósito excesivo en la matriz, proliferación estromal anómala, fibrosis, etc. En consecuencia, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tal, los reguladores de la angiogénesis se han convertido en una diana terapéutica importante.

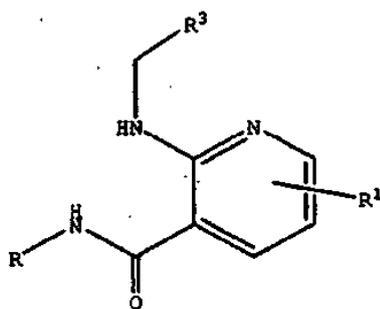
- 15 Trabajos recientes sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral se muestran prometedores en el tratamiento del cáncer (Nature 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de varios inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un sólo inhibidor. Puede estimularse la angiogénesis mediante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF).

- 20 Tanto la angiogénesis, el proceso de brote de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasculatura existente, como la arteriogenesis, la remodelación de vasos pequeños en vasos de conducción mayores, son aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos adultos. Estos procesos de crecimiento vascular son necesarios para procesos beneficiosos tales como la reparación de tejidos, la cicatrización de heridas, la recuperación de la isquemia tisular y el ciclo menstrual. También son necesarios para el desarrollo de afecciones patológicas tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, algunas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis mediante el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado lugar a la inhibición del crecimiento tumoral y en la retinopatía. Asimismo, el desarrollo de tejido de pannus en la artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de la angiogénesis.

- 30 La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia, tales como el infarto de miocardio, la arteriopatía coronaria, la vasculopatía periférica y la apoplejía. El brote de nuevos vasos y/o la expansión de vasos pequeños en tejidos isquémicos evitan la muerte del tejido isquémico e inducen la reparación tisular. Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo, la neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluida la retinopatía diabética), degeneración macular asociada a la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arterioesclerosis, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades reumatoides o inflamatorias reumáticas, especialmente la artritis (incluida la artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo, los llamados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

- 40 Los documentos WO 2004/007458, WO 02/055501 y WO 02/066470 divulgan inhibidores de cinasas estructuralmente diferentes a los de la presente invención.

Una clase ilustrativa de compuestos útiles en el tratamiento del cáncer y la angiogénesis se define por la fórmula I



en la que R se selecciona de

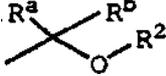
arilo,

- 45 cicloalquilo,

heterociclilo de 5-6 miembros y

heterociclilo bicíclico de 9-11 miembros y tricíclico de 11-14 miembros,  
no sustituido o sustituido,

en la que R sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilenilo-C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> opcionalmente sustituido, haloalcoxilo C<sub>1-2</sub>, feniloxilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo C<sub>2-C<sub>4</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxilo-C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclisulfonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliilcarbonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilarcarbonilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliilcarbonilalquilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilarcarbonilamino C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliiloxycarbonilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, oxo, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-2</sub>, halosulfonilo, alquilarcarbonilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilarcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilaramino C<sub>1-3</sub>-alquilarcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilaramino C<sub>1-3</sub>-alquilarcarbonilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilaramino C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilaramino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilaramino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-</sub>

4, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,  y alcoxilo C<sub>1-4</sub>;

en la que R<sup>1</sup> es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, halo, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilaramino C<sub>1-2</sub>, aminosulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, nitro, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquilaramino C<sub>2-3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, carboxialquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilalquilaramino C<sub>1-6</sub> de 5-6 miembros, fenilo no sustituido o sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros no sustituido o sustituido;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H y haloalquilo C<sub>1-2</sub>;

en la que R<sup>2</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros, heterociclilalquilo C<sub>1-3</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, alcoxilo C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub> y alcoxilo C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

en la que R<sup>3</sup> es 7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina, 1H-pirrollo[2,3-b]piridina, 2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina o 1H-pirazolo[3,4-b]piridina; en la que R<sup>3</sup> está sustituido opcionalmente con oxo, halo, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que R no sea 5-trifluorometil-2-piridilo; con la condición adicional de que R no sea 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-ilo, cuando R<sup>3</sup> es 1H-pirrollo[2,3-b]pirid-4-ilo o 2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]pirid-4-ilo.

La invención ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de un arilo de 6-10 miembros, un cicloalquilo de 4-6 miembros, un heterociclilo de 5-6 miembros, un heterociclilo bicíclico de 9-11 miembros y un heterociclilo tricíclico de 11-14 miembros; en la que R está sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un arilo de 6-10 miembros sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un fenilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un cicloalquilo de 4-6 miembros seleccionado de 1-metil-ciclopropilo, ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un anillo de heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un anillo de heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furanilo y tienilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un anillo heterociclilo de 9-11 miembros sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un anillo heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo, indolinilo e imidazo[1,2-a]piridilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R es un anillo de heterociclilo de 11-14 miembros sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de arilo de 6-10 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros y heterociclilo bicíclico de 9-11 miembros; en la que R está sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinozalino, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, 20 dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina;

donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, Boc-aminoetilo, hidroxilo, oxo, fluorosulfonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenilo, pirrolidinilbutenilo, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, metoxicarbonilo, aminometilcarbonilo, dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, 35 dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, ciclohexil-N(CH<sub>3</sub>)-, (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridilo), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletotoxi)metilo, 40 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietotoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, trifluorometoxilo, metil carbonilo, Boc, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo, y sus derivados farmacéuticamente aceptables; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridin-3-ilo, 50 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo I, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, oxo, metilsulfonilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, Boc, metilcarbonilo, aminometilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 60 pirrolidin-1-iletotoxi, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo y

metilsulfonilaminoetoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzoxazol-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, oxo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, tetrahidrofur-2-ilcarbonilo, 3-tetrahidrofurilmtoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletóxilo, trifluorometoxilo, e isopropoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> se selecciona de H, cloro, fluoro, bromo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, dimetilamino, aminosulfonilo, ciclopropilo, ciano, hidroximetilo, nitro, propenilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo y carboximetilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es H, Cl, metoxilo o F; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es H o F; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

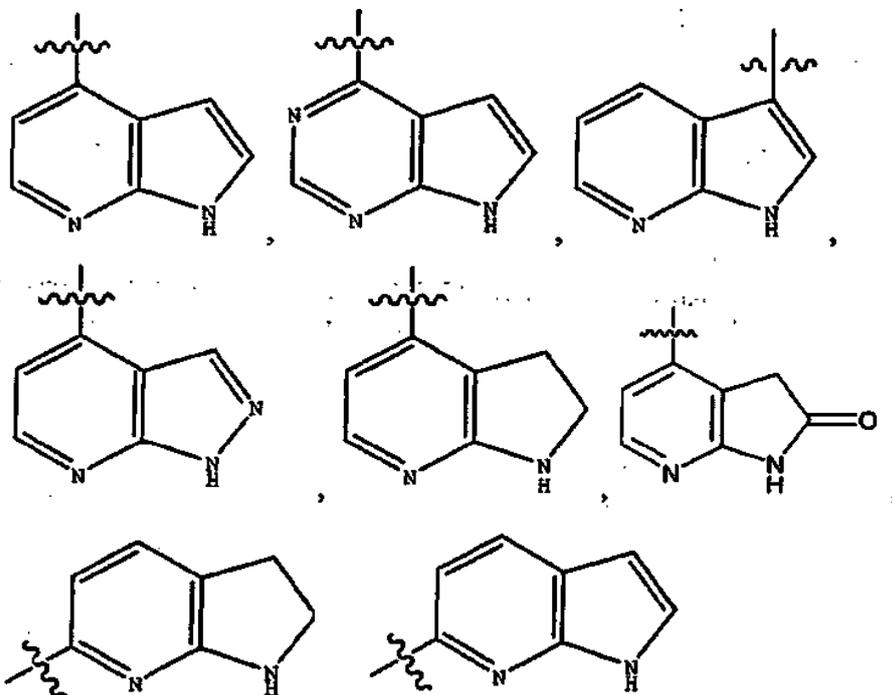
20 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinozalinilo, benzo[d]isotiazolilo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina;

30 donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, oxo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenilo, pirrolidinilbutenilo, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, ciclohexil-N(CH<sub>3</sub>)-, (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridilo), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletóxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetóxi)metilo, 1,1-di(trifluorometilo)-1-(metoxietoxietóxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmtoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidin-4-iloxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

55 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo I, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, oxo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-

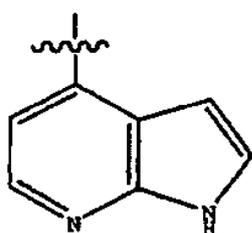
5 NH-, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, azetidín-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo y metilsulfonilaminoetoxilo, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> se selecciona de



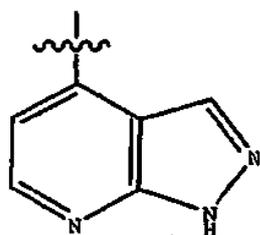
10 anteriores o siguientes, y ; junto con cualquiera de las realizaciones

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> se selecciona de



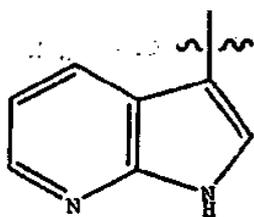
; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> se selecciona de



; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 La invención también ilustra compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> se selecciona de



; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados de

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida;

5 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilmetil)-amino]-nicotinamida;

N-(4-terc-butilfenil)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(4-terc-butilfenil)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(1-acetil-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol-6-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

10 N-(1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol-6-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

15 N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-2-[tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(2-glicil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

20 2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil}nicotinamida;

2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil}nicotinamida;

2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-1-(trifluorometil)etil)fenil)-3-piridincarboxamida;

25 2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-1-(trifluorometil)etil)fenil)-3-piridincarboxamida;

N-(1-glicil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

N-[1-(azetidín-3-ilcarbonil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

30 N-{1-[(2S)-azetidín-2-ilcarbonil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;

7-[[2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]piridin-3-il]carbonil]amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo;

2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)nicotinamida;

2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)nicotinamida;

35 N-(4-terc-butilfenil)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida;

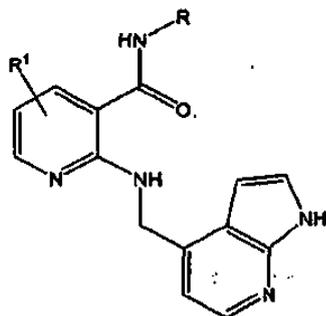
- N-(4-terc-butilfenil)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)nicotinamida;
- 5 2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)nicotinamida;
- 2-[2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)nicotinamida;
- N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-{3,3-dimetil-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 10 N-[3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-5-(trifluorometil)fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-[3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoksi]-5-(trifluorometil)fenil]nicotinamida;
- 6-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;
- N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida;
- N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 15 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4-(metoksi)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;
- 4-(metoksi)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoksi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-nicotinamida;
- N-(4-pentafluoroetil-3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 20 N-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-pentafluoroetil-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-[3-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloksi]-5-(trifluorometil)fenil]nicotinamida;
- N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- N-naftalen-2-il-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 25 N-[1,6]naftiridin-3-il-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-(1-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-quinolin-6-il-nicotinamida;
- N-isoquinolin-3-il-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-isoquinolin-7-il-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 30 N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoksi)-4-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-5-trifluorometil-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-[4-terc-butil-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-(3-(3-(4-morfolinil)propil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;
- 35 N-(1-metanosulfonil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- N-[4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoksi)-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;

- N-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
 N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-4-(pentafluoroetil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;
- 5 N-(4-pentafluoroetil-fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
 N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(2,2-dideutero-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
 N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 10 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;
- 15 N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-(((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 2-(((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)amino)-N-(4-(pentafluoroetil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(4-(pentafluoroetil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- 20 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilamino)-N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)nicotinamida;  
 N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 25 N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 30 5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il)-3-piridincarboxamida;  
 5-cloro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-cloro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
 5-cloro-N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4-bromofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 35 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(2-etil-1,3-benzoxazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 40 N-(2-amino-1,3-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

- 5-fluoro-N-(4-((1-metiletil)oxi)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-6-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 5 5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-7-isoquinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 10 N-(1,3-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)-3-piridincarboxamida;  
N-(4-etinilfenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(3-metil-1,2-benzoisotiazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 15 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-metilfenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
N-(3-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 20 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-cloro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;  
N-(2-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-3-piridincarboxamida;
- 25 N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-7-quinolinil)-2-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 30 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-((1-metiletil)oxi)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 35 N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;  
N-(3-cloro-4-trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida; y

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)3-piridincarboxamida.

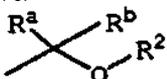
La invención también ilustra compuestos de fórmula II



II

- 5 en la que R se selecciona de  
arilo,  
cicloalquilo,  
heterociclilo de 5-6 miembros y  
heterociclilo bicíclico de 9-11 miembros y tricíclico de 11-14 miembros,  
10 no sustituido o sustituido,

en la que R sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquenilo C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> opcionalmente sustituido, haloalcoxilo C<sub>1-C<sub>2</sub></sub>, feniloxilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo C<sub>2-C<sub>4</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclisulfonilo de 4-6 miembros  
15 opcionalmente sustituido, heterocicilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilcarbonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilalquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilcarbonilalquilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilalquilcarbonilamino C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilioxycarbonilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-2</sub>, halosulfonilo, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,

- 25 alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,  y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y

en la que R<sup>1</sup> es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H y haloalquilo C<sub>1-2</sub>; y

- en la que R<sup>2</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros, heterociclilalquilo C<sub>1-C<sub>3</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables, con la condición de que R no sea 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-7-ilo.

- La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinozalinilo, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo,

donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, Boc-aminoetilo, hidroxilo, oxo, fluorosulfonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenoilo, pirrolidinilbutenoilo, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, metoxicarbonilo, aminometilcarbonilo, dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, ciclohexil-N(CH<sub>3</sub>)-, (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridil), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletotoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietoxietoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidroquinolinilo,

donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, oxo, metilsulfonilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, Boc, metilcarbonilo, aminometilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(O)-NH-, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletotoxi, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo y metilsulfonilaminoetoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzoxazol-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, oxo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, tetrahidrofur-2-ilcarbonilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletotoxi, trifluorometoxilo, e isopropoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinoxalinilo, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina;

donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, oxo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-

ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenoilo, pirrolidinilbutenoilo, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo,  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ , dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 4-morfolinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 3-tetrahidrofuril- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , ciclohexil- $\text{N}(\text{CH}_3)-$ , (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridilo), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletotoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietoxietoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidin-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidin-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo I, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, oxo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 4-morfolinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 3-tetrahidrofuril- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, azetidin-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletotoxi, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo y metilsulfonilaminoetoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

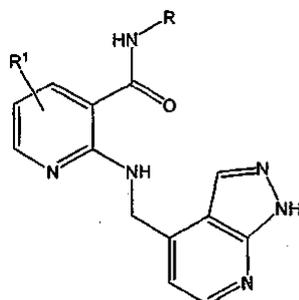
La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que  $\text{R}^1$  se selecciona de H, cloro, fluoro, bromo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, dimetilamino, aminosulfonilo, ciclopropilo, ciano, hidroximetilo, nitro, propenoilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo y carboximetilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que  $\text{R}^1$  es H, Cl, metoxilo o F; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que  $\text{R}^1$  es H, Cl o F; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula II en la que  $\text{R}^1$  es H o F; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula III



III

en la que R se selecciona de

arilo,

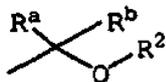
cicloalquilo,

heterociclilo de 5-6 miembros y

5 heterociclilo bicíclico de 9-11 miembros y tricíclico de 11-14 miembros,

no sustituido o sustituido,

en la que R está sustituido con uno o más sustituyente seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalqueno C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, haloalcoxilo C<sub>1-2</sub>, feniloxilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C<sub>1-6</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno C<sub>2-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilsulfonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilalquilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquilcarbonilamino C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclil-oxicarbonilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-2</sub>, halosulfonilo, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>,



alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,

y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y

en la que R<sup>1</sup> es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H y haloalquilo C<sub>1-2</sub>; y

en la que R<sup>2</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros, heterociclilalquilo C<sub>1-3</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula III en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naftiridinilo, quinoxalinilo, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo,

donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, Boc-aminoetilo, hidroxilo, oxo, fluorosulfonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenilo, pirrolidinilbutenilo, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahydrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, metoxycarbonilo, aminometilcarbonilo, dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahydrofuril-O-C(=O)-NH-, ciclohexil-N(CH<sub>3</sub>)-, (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridil), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo,

5 butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietoxietoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidín-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidín-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidín-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidín-4-ilmetoxilo, piperidín-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidín-4-iloxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 La invención también ilustra compuestos de fórmula III en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridín-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidroquinolinilo.

15 La invención también ilustra compuestos de fórmula III en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzoxazol-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, oxo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, tetrahidrofur-2-ilcarbonilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletexilo, trifluorometoxilo, e isopropoxilo, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

20 La invención también ilustra compuestos de fórmula III en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinoxalinilo, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 2,3,4,4a,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina;

25 donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, oxo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidín-1-ilmetilo, 1-metilpiperidín-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidín-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidín-4-iletilo, 1-Boc-piperidín-4-iletilo, piperidín-1-iletilo, 1-Boc-piperidín-4-iletilo, piperidín-4-iletilo, 4-metilpiperidín-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidín-4-ilmetilo, piperidín-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidín-4-ilpropilo, piperidín-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenilo, pirrolidinilbutenilo, metilcarbonilo, Boc, piperidín-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidínilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, ciclohexil-N(CH<sub>3</sub>)-, (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidín-4-ilo, metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridil), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietoxietoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidín-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidín-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidín-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidín-4-ilmetoxilo, piperidín-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidín-4-iloxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

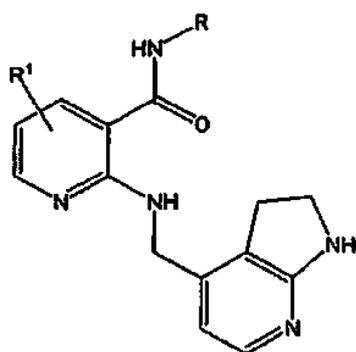
30 La invención también ilustra compuestos de fórmula III en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridín-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro,

oxo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahydrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahydrofuril-O-C(=O)-NH-, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahydrofurilmetoxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahydrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, 3-tetrahydrofuriloximetoxilo y metilsulfonilaminoetoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 La invención también ilustra compuestos de fórmula III H, cloro, fluoro, bromo, metoxilo y metilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula III en la que R<sup>1</sup> es H, Cl o F; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV



IV

15 en la que R se selecciona de

arilo,

cicloalquilo,

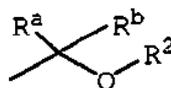
heterociclilo de 5-6 miembros y

heterociclilo bicíclico de 9-11 miembros y tricíclico de 11-14 miembros,

20 no sustituido o sustituido

en la que R sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilenilo C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> opcionalmente sustituido, haloalcoxilo C<sub>1-2</sub>, feniloxilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno C<sub>2-C<sub>4</sub></sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalcoxilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliisulfonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilalquilo C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilalquilcarbonilamino C<sub>1-4</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliil-oxicarbonilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-2</sub>, halosulfonilo, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilcarbonilamino C<sub>1-4</sub>, alcocarbonil C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1-4</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-</sub>

35 4, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>-alcoxilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>,



y alcoxilo C<sub>1-4</sub>; y

en la que R<sup>1</sup> es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H y haloalquilo C<sub>1-2</sub>; y

en la que R<sup>2</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente

sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros, heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables; con la condición de que R no sea 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, cuando R<sup>3</sup> es 1H-pirrolo[2,3-b]pirid-4-il o 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-4-ilo.

5 La invención también ilustra compuestos de fórmula IV en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinoxalinilo, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triarolo[3,4-a]isoquinolilo, tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo,

15 donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, Boc-aminoetilo, hidroxilo, oxo, fluorosulfonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropenoilo, pirrolidinilbutenoilo, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo, CH<sub>3</sub>O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, metoxicarbonilo, aminometilcarbonilo, dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, ciclohexil-N(CH<sub>3</sub>)-, (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridil), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletoksi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoksi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietoxietoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, bezotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidroquinolinilo,

45 donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, oxo, metilsulfonilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, Boc, metilcarbonilo, aminometilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 4-morfolinil-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-, 3-tetrahidrofuril-O-C(=O)-NH-, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoksi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahidrofurilmetoxilo, azetidil-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo y metilsulfonilaminoetoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzoxazol-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, oxo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, tetrahidrofur-2-ilcarbonilo,

3-tetrahidrofurilmtoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletexilo, trifluorometoxilo, e isopropoxilo, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV en la que R se selecciona de fenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, naftilo, ciclohexilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, isoquinolilo, quinolilo, indolilo, isoindolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, naftiridinilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, [1,6]naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-[1,8]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, quinoxalinilo, benzo[d]isotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 2,3,4,4a,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina; donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, fluoro, yodo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, oxo, aminosulfonilo, 4-metilpiperazinilsulfonilo, ciclohexilo, fenilo, fenilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilpropilo, morfolinilpropilo, piperidin-1-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 2-metil-2-(4-pirimidinil)etilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, 2-metil-2-(pirazol-5-il)etilo, 2-metil-2-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)etilo, morfoliniletilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetilpropilo, 1-(4-morfolinil)-2,2-dimetiletilo, piperidin-4-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-1-iletilo, 1-Boc-piperidin-4-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 4-metilpiperidin-1-ilmetilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetilo, piperidin-4-ilpropilo, 1-Boc-piperidin-4-ilpropilo, piperidin-1-ilpropilo, pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilpropilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilpropilo, 1-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropilo, 2-metil-2-(pirrolidin-1-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidinilpropeno, pirrolidinilbuteno, metilcarbonilo, Boc, piperidin-1-ilmetilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, azetidilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarboniletilo,  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ , dimetilaminometilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 4-morfolinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 3-tetrahidrofuril- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , ciclohexil- $\text{N}(\text{CH}_3)-$ , (4-pirimidinil)amino, (2-metil-4-pirimidinil)amino, 3-etoxicarbonil-2-metil-fur-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metil-1-piperidilo, 1-Boc-4-piperidilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metil-(1,2,3,6-tetrahidropiridil), imidazolilo, morfolinilo, 4-trifluorometil-1-piperidinilo, hidroxibutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, dimetilaminopropilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(piperidiniletotoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(metoxietoxietoxi)metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, trifluorometoxilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-(N-isopropilamino)etilo, 2-(N-isopropilamino)etilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, dimetilaminoetoxilo, 4-clorofenoxilo, feniloxilo, azetidin-3-ilmetoxilo, 1-Boc-azetidin-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofurilmtoxilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-Boc-piperidin-4-ilmetoxilo, (1-pirrolidinil)etoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, metilsulfonilaminoetoxilo, isopropoxilo, metoxilo y etoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV en la que R se selecciona de fenilo, 2-naftilo, 6-quinolilo, 7-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, [1,6]naftiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, benzotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol]-ilo, 4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo I, donde R está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, oxo, 2-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-piperidinilpropilo, 2-metil-2-(5-metiloxadiazol-2-il)etilo, azetidilcarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 4-piridilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, metilsulfonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, 1-pirrolidinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 4-morfolinil- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , 3-tetrahidrofuril- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-hidroximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-metoximetilo, 1,1-di(trifluorometil)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)metilo, 4-piridilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-piperazinilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, morfolinilpropilo, 3-tetrahidrofurilmtoxilo, azetidin-3-ilmetoxilo, 3-tetrahidrofuriloxilo, piperidin-3-ilmetoxilo, 1-metilcarbonil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, pirrolidin-1-iletexilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, 3-tetrahidrofuriloximetoxilo y metilsulfonilaminoetoxilo; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV H, cloro, fluoro, bromo, metoxilo y metilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos de fórmula IV en la que R<sup>1</sup> es H, Cl o F; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también ilustra compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados de

5-fluoro-N-(4-(pentafluoroetil)fenil)-2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-5-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida;

N-(4-(1,1-dimetiletel)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

- 5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4-bromofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(2-etil-1,3-benzoxazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(4-((1-metiletil)oxi)fenil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5 5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 10 5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;  
 15 N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida; y  
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida.

#### Indicaciones

Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero sin limitarse a la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria de cinasas, tal como actividad inhibitoria de VEGFR/KDR, c-kit, abl y/o c-FMS. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento como agentes antineoplásicos o para reducir al mínimo los efectos perjudiciales del VEGF.

Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasias, incluido el cáncer y las metástasis, incluidos, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluido el cáncer de pulmón microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluido carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluidos leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluidos leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma y otros sarcomas, p. ej., de tejidos blandos y de huesos); tumores de los sistemas nerviosos central y periférico (incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Preferentemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasias seleccionadas de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de afecciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retiniana, incluida la neovascularización posterior a una lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana, hemorragia vítrea; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; afecciones patológicas, pero no malignas, tales como hemangiomas, incluidos hemangiomas infantiles, angiofibroma nasofaríngeo y necrosis ósea avascular; y trastornos del aparato reproductor femenino tales como la endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del edema y de afecciones de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades inflamatorias reumatoideas, especialmente poliartritis crónicas, incluidas la artritis reumatoide, la artritis juvenil o la artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumores, efusiones turbias, colagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis postinfecciosa (donde no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en la zona del organismo afectada), espondiloartritis seronegativa, tal como la espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además

5 cualquiera de sus combinaciones. Un ejemplo de un trastorno relacionado con la inflamación es (a) la inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluida cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular, bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no sea inducida por cristales. Por ejemplo, tal inflamación sinovial puede ser consecuencia de o estar asociada con enfermedades, p. ej., artritis, p. ej., osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse adicionalmente al tratamiento sistémico de la inflamación, p. ej., enfermedades o afecciones inflamatorias de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y las vainas tendinosas. Por ejemplo, tal inflamación puede ser consecuencia de o estar asociada con enfermedades o, adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención), con intervenciones quirúrgicas, incluidas, en particular, afecciones tales como la endopatía de inserción, el síndrome miofascial y la tendomiosis. La presente invención puede aplicarse especialmente además al tratamiento de la inflamación, p. ej., enfermedades o afecciones inflamatorias, de tejidos conectivos, incluidas la dermatomiositis y la miositis.

10 Estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra estados de enfermedad tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, colaterales coronarias y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlceras pépticas por *Helicobacter*, fracturas, enfermedad por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con la retinopatía diabética o la degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como la hiperplasia tiroidea (especialmente la enfermedad de Grave) y quistes (tales como la hipervascularidad del estroma ovárico, característica del síndrome del ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)), ya que dichas enfermedades requieren la proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

15 Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, neumopatía crónica, apoplejía, pólipos, anafilaxis, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumores cerebrales, edema cerebral o pulmonar inducido por altura, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que la hiperpermeabilidad vascular, las efusiones, los exudados, la extravasación de proteínas o el edema son manifestaciones de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas da lugar al depósito de fibrina y matriz extracelular, promoviendo la proliferación estromal (p. ej., fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

20 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras, incluidas úlceras bacterianas, fúngicas y de Mooren y colitis ulcerosa.

25 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones en las que se produce angiogénesis, edema o depósitos estromales no deseados en infecciones víricas tales como Herpes simplex, Herpes zóster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones protozoarias y toxoplasmosis, posteriores a traumatismos, radiación, apoplejía, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, neumopatía obstructiva crónica, asma y enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas. Los compuestos también son útiles para la reducción de grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad.

30 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones oculares tales como edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, fosas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones posteriores al láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales, además de retinopatía y degeneración macular.

35 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares tales como la aterosclerosis, la reestenosis, la arterioesclerosis, la oclusión vascular y la enfermedad obstructiva carotídea.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, neoplasias malignas hematopoyéticas, incluidos leucemia y linfoma, efusiones pleurales o pericárdicas inducidas por tumores y ascitis malignas.

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones diabéticas tales como la retinopatía diabética y la microangiopatía.

En consecuencia, la invención se refiere a compuestos útiles para tratar la inflamación en un mamífero tras administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas cinasas, p. ej., tie-2, src, fgf, ron y ret, y, por tanto, ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas. Los compuestos de la presente invención también pueden actuar como inhibidores de mutantes de las tirosina cinasas identificadas anteriormente, incluidas c-kit, abl y VEGFR.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluidos mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

5 Como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Cuando se use la forma plural para compuestos, sales y similares, se interpreta que también quiere decir un sólo compuesto, sal o similar.

### Definiciones

10 "Angiogénesis" se define como cualquier modificación de un lecho vascular existente o la formación de vasculatura nueva que beneficia a la perfusión tisular. Esto incluye la formación de vasos nuevos por brote de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para modificar el tamaño, la madurez, la dirección o las propiedades de flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

15 Los términos "agonista" y "agonístico" cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen una molécula capaz de inducir, promover o potenciar sustancialmente, directa o indirectamente, la actividad biológica del VEGF o la activación del receptor del VEGF.

20 Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por el crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer cervical, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los procedimientos de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que resultan ir acompañados de niveles aumentados de VEGF o de expresión de KDR en el mamífero.

25 Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia" como se usan en el presente documento se refieren a tratamiento curativo, tratamiento profiláctico y tratamiento preventivo.

El término "mamífero" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluidos seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

30 El término "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento profiláctico (bien para evitar el inicio de trastornos en conjunto o bien para retrasar el inicio de un estado preclínicamente evidente de trastornos en individuos).

35 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" denota cualquier sal, éster de un compuesto de la presente invención o cualquier otro compuesto que, tras su administración a un paciente, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o uno de sus metabolitos o residuos, caracterizado por su capacidad para inhibir la angiogénesis.

40 Con la expresión "terapéuticamente eficaz" se pretende cualificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia a lo largo del tratamiento de cada agente en sí, al mismo tiempo que evita efectos secundarios adversos asociados normalmente con tratamientos alternativos. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular de proliferación rápida asociado con la neoplasia o provocan una regresión de la neoplasia.

El término "H" denota un átomo de hidrógeno individual. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo. De forma alternativa, H incluye isótopos deuterio (D) o tritio (T).

45 Cuando se usa el término "alquilo", bien solo o dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", engloba radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son radicales "alquilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Los radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono son aún más preferidos. El término "alquilenilo" engloba radicales divalentes que forman puentes tales como metilenilo y etilenilo. El término "alquilo inferior sustituido con R<sup>2</sup>" no incluye un resto acetal.

50 El término "alquenilo" engloba radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquenilo más preferidos son radicales "alquenilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferior más preferidos son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de

radicales alquenoilino incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alquenoilino" y "alquenoilino inferior" engloban radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, orientaciones "Z" y "E".

5 El término "alquinoilino" denota radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquinoilino más preferidos son radicales "alquinoilino inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinoilino inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

El término "halo" quiere decir halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "haloalquilo" engloba radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo como se define anteriormente. Se engloban específicamente los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo, incluido perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" engloba radicales que tienen de 1-6 átomos de carbono. Los radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo" quiere decir radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

25 El término "hidroxialquilo" engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales "hidroxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Los radicales hidroxialquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos.

30 El término "alcoxilo" engloba radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno, teniendo cada uno porciones de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alcoxilo más preferidos son radicales "alcoxilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Los radicales haloalcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

35 El término "arilo", solo o en combinación, quiere decir un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar enlazados juntos de manera condensada. El término "arilo" engloba radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. El fenilo es el arilo más preferido. Dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, amino, alcoxilo y alquilamino inferior. El fenilo sustituido con  $-O-CH_2-O-$  forma el sustituyente arilo benzodioxolilo.

45 El término "heterociclilo" engloba radicales de anillo saturados, parcialmente saturados e insaturados que contienen heteroátomos, donde los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen porciones  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$ . Dicho grupo "heterociclilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

50 Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [p. ej., pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [p. ej., morfolinilo]; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [p. ej., tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

55 Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales "heteroarilo", incluyen grupos heteromonociclilo insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [p. ej., 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de

nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [p. ej., 1,2,4-oxadiazolilo 1,3,4-oxadiazolilo 1,2,5-oxadiazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [p. ej., 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

- 5 El término heterociclilo también engloba radicales donde se fusionan/condensan radicales heterocíclicos con radicales arilo: grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [p. ej., tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [p. ej. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupos  
10 heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [p. ej., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupos heterocíclicos saturados, parcialmente insaturados e insaturados, condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [p. ej., benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo].

- 15 Los radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales condensados o no condensados de cinco a diez miembros. Los ejemplos más preferidos de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilos de 5 o 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furilo, pirrolidilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

- 20 Los ejemplos particulares de heterociclilos que no contienen nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotienilo y similares.

- Los ejemplos particulares de heterociclilos parcialmente saturados y saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo y similares.
- 25

El término "sulfonilo", tanto si se usa solo como unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, denota radicales  $-SO_2-$  respectivamente divalentes.

- 30 Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo", denotan un radical sulfonilo sustituido con un radical amino, que forma una sulfonamida ( $-SO_2NH_2$ ).

- El término "alquilaminosulfonilo" incluye "N-alquilaminosulfonilo", donde los radicales sulfamilo están sustituidos independientemente con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "alquilaminosulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminosulfonilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferior incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.
- 35

Los términos "carboxi" o "carboxilo", tanto si se usan solos o con otros términos, tal como "carboxilalquilo", denotan  $-CO_2H$ .

El término "carbonilo", tanto si se usa solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo", denota  $-(C=O)-$ .

- 40 El término "aminocarbonilo" denota un grupo amida de fórmula  $-C(=O)NH_2$ .

Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" denotan radicales aminocarbonilo sustituidos independientemente con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Son más preferidos los "alquilaminocarbonilos inferiores" que tienen radicales alquilo inferior como se describe anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

- 45 Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" denotan radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo o un radical alquilo y un arilo.

- Los términos "heterociclilalquilenilo" y "heterociclilalquilo" engloban radicales alquilo sustituidos con heterociclos. Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son radicales "heteroarilalquilo de 5 o 6 miembros" que tienen porciones de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los radicales heteroarilalquilenilo inferior que tienen porciones de alquilo de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.
- 50

El término "aralquilo" engloba radicales alquilo sustituidos con arilo. Los radicales aralquilo preferibles son radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los radicales "fenilalquilenilo" unidos a porciones de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún

más preferidos. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo de dicho aralquilo puede sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo.

5 El término "alquiltio" engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, (CH<sub>3</sub>S-).

El término "haloalquiltio" engloba radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales haloalquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Un ejemplo de "haloalquiltio" es trifluorometiltio.

10 El término "alquilamino" engloba "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" donde los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los radicales alquilamino más preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

15 El término "arilamino" denota grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tal como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden sustituirse adicionalmente en la porción de anillo de arilo del radical.

El término "heteroarilamino" denota grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tal como N-tienilamino. Los radicales "heteroarilamino" pueden sustituirse adicionalmente en la porción de anillo de heteroarilo del radical.

20 El término "aralquilamino" denota grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Los radicales fenilalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tales como N-bencilamino, son más preferidos. Los radicales aralquilamino pueden sustituirse adicionalmente en la porción de anillo de arilo.

25 Los términos "N-alquil-N-arilamino" y "N-aralquil-N-alquilamino" denotan grupos amino que se han sustituido independientemente con un radical aralquilo y uno alquilo, o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, en un grupo amino.

30 El término "aminoalquilo" engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Los radicales aminoalquilo más preferidos son radicales "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Los radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos.

35 El término "alquilaminoalquilo" engloba radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Los radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales "alquilaminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tal como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

40 El término "alquilaminoalcoxilo" engloba radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Los radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son radicales "alquilaminoalcoxilo inferior" que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tal como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

45 El término "alquilaminoalcoxialcoxilo" engloba radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Los radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son radicales "alquilaminoalcoxialcoxilo inferior" que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquilsustituidos, tal como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo, N,N-dietilaminometoxietoxilo y similares.

50 El término "carboxialquilo" engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Los radicales carboxialquilo más preferidos son radicales "carboxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares. Los radicales carboxialquilo que tienen de uno a tres grupos CH<sub>2</sub> son aún más preferidos.

El término "halosulfonilo" engloba radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

El término "ariltio" engloba radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "ariltio" es feniltio.

El término "aralquiltio" engloba radicales aralquilo como se describen anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales fenilalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, son más preferidos. Un ejemplo de "aralquiltio" es benciltio.

- 5 El término "ariloxilo" engloba radicales arilo opcionalmente sustituidos, como se definen anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

El término "aralcoxilo" engloba radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Los radicales aralcoxilo más preferidos son radicales "aralcoxilo inferior" que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior como se describe anteriormente.

- 10 El término "heteroariloxilo" engloba radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, como se definen anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

El término "heteroarilalcoxilo" engloba radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Los radicales heteroarilalcoxilo más preferidos son radicales "heteroarilalcoxilo inferior" que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior como se describe anteriormente.

- 15 El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Los compuestos más preferidos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 20 El término "cicloalquilalquilo" engloba radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Los radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales "cicloalquilalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los radicales "cicloalquilalquilo de 5-6 miembros" unidos a porciones de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono son aún más preferidos. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo de dichos radicales puede sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

- 25 El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, incluidos compuestos "cicloalquidienilo". Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Los compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

El término "que comprende" debe considerarse abierto, que incluye el componente indicado pero no excluye otros elementos.

El término "fórmulas I-IV" incluye cualquier subfórmula.

- 30 Los compuestos de la invención están dotados de actividad inhibitoras de cinasas, tal como actividad inhibitora de KDR.

- 35 La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, a corto plazo o crónico, de un estado de enfermedad mediado por angiogénesis, incluidos los descritos anteriormente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento contra el cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o evitar trastornos a través de la inhibición de KDR.

- 40 La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-IV junto con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende un método de tratamiento de trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a tal trastorno, comprendiendo el método tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-IV.

### Combinaciones

- 45 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones independientes que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o pueden administrarse los agentes terapéuticos como una composición individual.

- 50 Con la expresión "cotratamiento" (o "tratamiento combinado"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, se pretende englobar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y se pretende también

englobar la coadministración de estos agente de forma sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula con una proporción fija de estos agentes activos o en varias cápsulas independientes para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con tratamientos adicionales conocidos por los expertos en la técnica para evitar o tratar neoplasias, tales como con tratamiento de radiación o con agente citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fija, tales productos combinados emplean los compuestos de la presente invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse secuencialmente compuestos de fórmula I con agentes antineoplásicos o citotóxicos conocidos cuando no es apropiada una formulación combinada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención puede administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del agente antineoplásico o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento estándar de tumores primarios consiste en la resección quirúrgica seguida de radiación o quimioterapia administrada IV. El régimen quimioterápico típico consiste en agentes alquilantes del ADN, agentes intercalantes del ADN, inhibidores de CDK o toxinas de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y, por lo tanto, las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de pelo, neutropenia y similares.

Existen grandes cantidades de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasias mediante quimioterapia de fármacos combinada. Tales agentes antineoplásicos se encuentran en varias categorías principales, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidor de la timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentil citosina, estearato de fosfato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, pirrolizina de isopropilo, LY-188011 de Lilly, LY-264618 Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norspermidina, NSC-127716 del NCI, NSC-264880 del NCI, NSC-39661 del NCI, NSC-612567 del NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasas, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en 254-S Shionogi, análogos de aldofosfamida, alretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(mir)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, citostático de diplatino, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfam, ifosfamida, iroplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 del NCI, NSC-342215 del NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BLMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina 1, C-1027 de Taiho, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarrubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina fibrinógeno, elsamicina A, epirubicin, erbstatina, esorubicina, esperamicina A1, esperamicina A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, kzasamicina, kesarirrodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI Internacional, oxalisina, oxaunomicina,

peplomycin, pilatin, pirarubicin, porotramycin, pirindanicin A, RA-I de Tobishi, rapamicin, rizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmicin, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicin A, esparsomicin, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicin B, 4181-2 de Taiho, talisomicin, TAN-868A de Takeda, terpentecin, trazin, tricozarin A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicin.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia de agentes antineoplásicos misceláneos, que incluye agentes que interactúan con tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en  $\alpha$ -caroteno,  $\alpha$ -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicin, antineoplastón A10, antineoplastón A2, antineoplastón A3, antineoplastón A5, antineoplastón AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemes, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridenona, compuesto 1259 del ICN, compuesto 4711 del ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina; D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Phamar, DM-75 de Toyo Phamar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolano NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoina, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP del NCI (EE. UU.), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 del NCI, NSC-361456 del NCI, NSC-604782 del NCI, NSC-95580 del NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, Stypoldione, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, Topostin, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ucraína, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vinriptol, vinzolidina, withanolidas y YM-534 de Yamanouchi.

De forma alternativa, los presentes compuestos también pueden usarse en tratamientos con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoina, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCEr, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftotox, deslorelina, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifuridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco de HIT, interferón alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarrubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa natural, interferón alfa 2, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfa N1, interferón alfa n3, interferón alfacon 1, interferón alpha, natural, interferón beta, interferón beta 1a, interferón beta 1b, interferón gamma, interferón gamma 1a natural, interferón gamma 1b, interleucina 1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa de leucocito, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamientos incorrectos, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis, NSC 631570 ocreotida, oprelvecina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidróico, pegaspargasa, peginterferón alfa 2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo antitímocitos, polietilenglicol interferón alfa 2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, lexidronam de samario (153 Sm), sargramostim, sizofirán,

- sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio 89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna para el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimalámero de zinostatina o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótidos antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina; inmunógeno gastrina 17, tratamiento génico con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina 2, iproxifeno, LDI200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y Fc MAb (Medarex), AcM idiotípico 105AD7 (CRC Technology), AcM idiotípico CEA (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM polimórfico epitelial de mucina-itrio 90 (Antisoma), marimastato, menogarilo, mitumomab, motexafín gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato sódico, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de etilo de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna vírica de lisados de células de melanoma (Royal Newcastle Hospital) o valsopodar.
- De forma alternativa, los presentes compuestos también pueden usarse en cotratamiento con otros agentes, tales como otros inhibidores de cinasas, incluidos inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores del TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluidos celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINES, miméticos de la SOD o inhibidores de  $\alpha\beta_3$  y antiinflamatorios.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I-IV.

- También se incluyen en la familia de compuestos de fórmula IV sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" engloba sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crucial, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I-IV pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de estos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de las clases de ácidos orgánicos carboxílicos y sulfónicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, ejemplo de los cuales son los ácidos fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico; embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluensulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I-IV incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas, incluidas aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto de la invención correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmula I-IV. Cuando en la misma molécula están presentes un grupo básico y un grupo ácido, un compuesto de fórmula I-IV también puede formar sales internas.

#### Procedimientos sintéticos generales

- Los compuestos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos siguientes de los esquemas 1-40, en los que los sustituyentes son como se definen para las fórmulas I-IV, anteriormente, excepto cuando se realicen observaciones adicionales.

A lo largo de la memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas:

- |                                      |   |                                     |
|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| BH <sub>3</sub> -THF                 | - | complejo de borano-tetrahidrofurano |
| CHCl <sub>3</sub>                    | - | cloroformo                          |
| DCM, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | - | cloruro de metileno                 |
| DIEA, DIPEA                          | - | diisopropiletilamina                |

## ES 2 391 386 T3

	EtOAc, EA	-	acetato de etilo
	EtOH	-	etanol
	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
5	h	-	hora
	NH <sub>4</sub> OH	-	hidróxido de amonio
	AcOH, HOAc	-	ácido acético
	Ac <sub>2</sub> O	-	anhídrido acético
	NH <sub>3</sub>	-	amoníaco
10	AIBN	-	2,2'-azobisisobutironitrilo
	Ar	-	argón
	AgSO <sub>4</sub>	-	sulfato de plata
	AlCl <sub>3</sub>	-	tricloruro de aluminio
	ATP	-	adenosina trifosfato
15	BH <sub>3</sub>	-	borano
	Boc	-	terc-butiloxicarbonilo
	Boc <sub>2</sub> O	-	anhídrido de Boc
	BOP-Cl	-	cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
	Br <sub>2</sub>	-	bromo
20	BSA	-	seroalbúmina bovina
	t-BuOH	-	terc-butanol
	CAN	-	nitrato de amonio y cerio(IV)
	CH <sub>3</sub> CN, AcCN	-	acetonitrilo
	CH <sub>3</sub> I, MeI	-	yodometano, yoduro de metilo
25	CCl <sub>4</sub>	-	tetracloruro de carbono
	CO <sub>2</sub>	-	dióxido de carbono
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	carbonato de cesio
	DIEA	-	diisopropiletilamina
	CuI	-	yoduro de cobre
30	CuCN	-	cianuro de cobre
	DCE	-	1,2-dicloroetano
	DEAD	-	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropilo
	dppf	-	1,1-difenilfosfinoferroceno
35	DMAP	-	4-(dimetilamino)piridina
	DMAC	-	N,N-dimetilacetamida
	DMF	-	dimetilformamida

## ES 2 391 386 T3

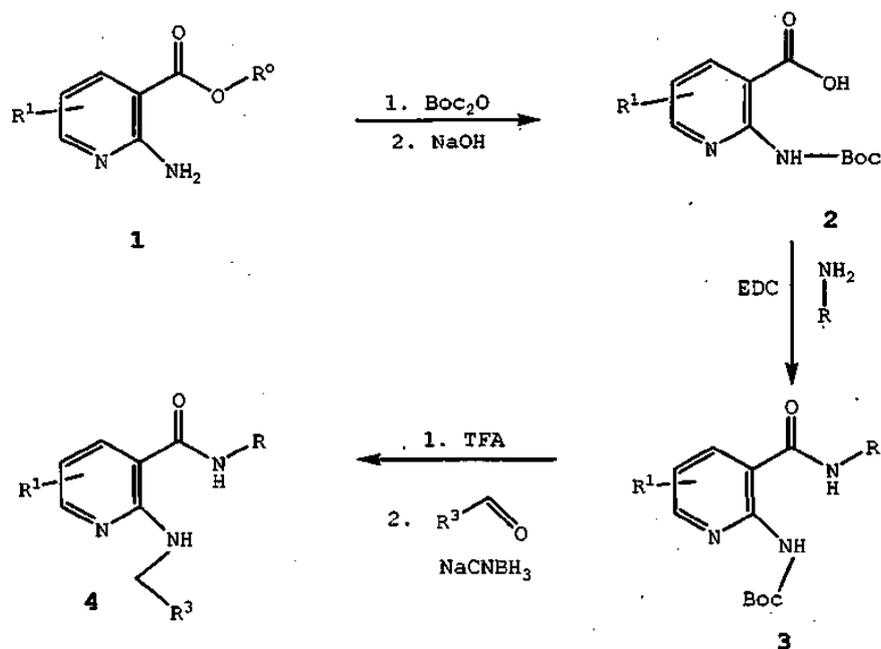
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	DTT	-	ditiotreitól
	EDC, EDAC, EDCI	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOH	-	etanol
5	Et <sub>2</sub> O	-	éter dietílico
	Fe	-	hierro
	H <sub>2</sub> O	-	agua
	HCl	-	ácido clorhídrico
	H <sub>2</sub>	-	hidrógeno
10	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	fosfato de potasio
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	ácido sulfúrico
	H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>	-	hidrazina
	HC(OEt) <sub>3</sub>	-	trietilortoformiato
	HCHO, H <sub>2</sub> CO	-	formaldehído
15	HCO <sub>2</sub> Na	-	formiato sódico
	HOAt	-	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	-	hidroxibenzotriazol
	IpOH, i-PrOH	-	isopropanol
	KCN	-	cianuro de potasio
20	KF	-	fluoruro de potasio
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	carbonato de potasio
	KHMDS	-	hexametilsilazano de potasio
	KNO <sub>3</sub>	-	nitrato de potasio
	KOAc	-	acetato de potasio
25	KOH	-	hidróxido de potasio
	KCN	-	cianuro de potasio
	LAH, LiAlH <sub>4</sub>	-	hidruro de litio y aluminio
	LiAlD <sub>4</sub>	-	d <sub>4</sub> -hidruro de litio y aluminio
	LDA	-	diisopropilamida de litio
30	LiHMDS	-	hexametildisilazida de litio
	LiOH	-	hidróxido de litio
	MgSO <sub>4</sub>	-	sulfato de magnesio
	mg	-	miligramo
	ml	-	mililitro
35	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
	MeOH, CH <sub>3</sub> OH	-	metanol
	HNO <sub>3</sub>	-	ácido nítrico

## ES 2 391 386 T3

	NBS	-	N-bromosuccinimida
	NMO	-	4-metilmorfolina, N-óxido
	NMP	-	N-metilpirrolidona
	NaOAc	-	acetato de sodio
5	NaN <sub>3</sub>	-	azida de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	sulfato de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	-	sulfito de sodio
	Na <sub>2</sub> S	-	sulfuro de sodio
	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	-	metabisulfito de sodio
10	NaHSO <sub>3</sub>	-	bisulfito de sodio
	NaHCO <sub>3</sub>	-	bicarbonato de sodio
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	carbonato de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
	NaI	-	yoduro de sodio
15	NaOH	-	hidróxido de sodio
	NaOMe	-	metóxido de sodio
	NaOEt	-	etóxido de sodio
	NaCNBH <sub>3</sub>	-	cianoborohidruro de sodio
	NaBH <sub>4</sub>	-	borohidruro de sodio
20	NaCN	-	cianuro de sodio
	NaNO <sub>2</sub>	-	nitrito de sodio
	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	-	triacetoxiborohidruro de sodio
	NH <sub>4</sub> Cl	-	cloruro de amonio
	N <sub>2</sub>	-	nitrógeno
25	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	-	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	tetrakis trifenilfosfina paladio
	Pd(OH) <sub>2</sub>	-	hidróxido de paladio
30	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	acetato de paladio
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
	P(t-bu) <sub>3</sub>	-	tri(terc-butil)fosfina
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	PMB	-	para metoxibencilo
35	POCl <sub>3</sub>	-	oxicloruro de fósforo
	PPh <sub>3</sub>	-	trifenilfosfina
	PtO <sub>2</sub>	-	óxido de platino

	RBF	-	matraz de fondo redondo (round bottom flak, por sus siglas en inglés)
	TA	-	temperatura ambiente
	SiO <sub>2</sub>	-	sílice
	SOCl <sub>2</sub>	-	cloruro de tionilo
5	TBAI	-	yoduro de tetrabutilamonio
	TEA, Et <sub>3</sub> N	-	triethylamina
	Et <sub>4</sub> NCl	-	cloruro de tetraetilamonio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	Tf <sub>2</sub> NPh	-	N-feniltrifluorometanosulfonimida
10	TFA	-	ácido trifluoroacético
	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	-	anhídrido trifluoroacético
	CF <sub>3</sub> I	-	yoduro de trifluorometilo
	THF	-	tetrahidrofurano
	TPAP	-	perrutenato de tetrapropilamonio
15	Zn	-	cinc
	Zn(CN) <sub>2</sub>	-	cianuro de cinc

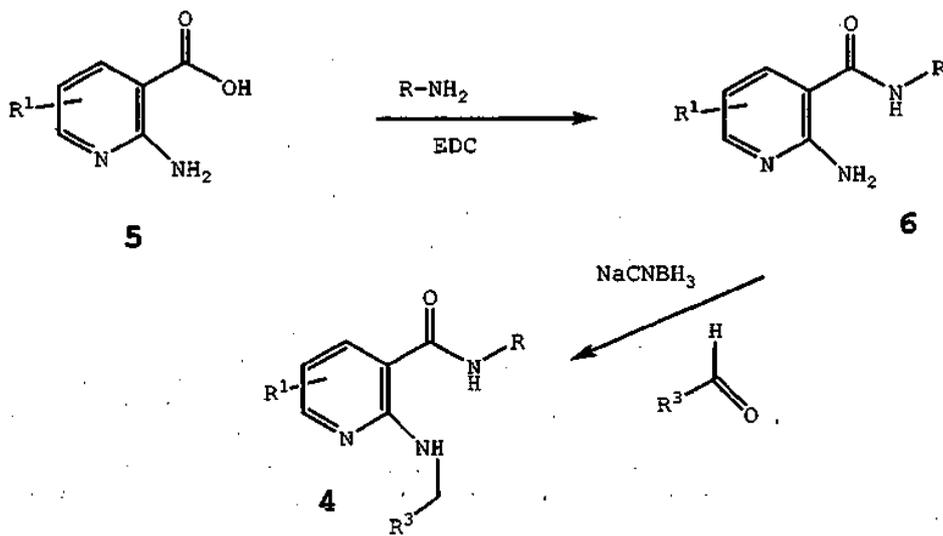
**Esquema 1**



Pueden prepararse nicotinamidas de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 1. Se protege el grupo amino del compuesto 1 (donde R<sup>o</sup> es alquilo, arilo y similares), tal como con Boc<sub>2</sub>O, seguido de tratamiento, para eliminar el éster, tal como con una base, formando la amina protegida/ácido libre 2. De forma alternativa, pueden usarse otros grupos protectores de amino conocidos en la técnica. Las aminas sustituidas se acoplan con el ácido libre, tal como con EDC, para formar la amina protegida/amida 3. Se desprotege el resto amina protegida, tal como con un ácido, y se hace reaccionar a través de una alquilación reductora en una etapa con compuestos que contienen carbonilo para formar los compuestos amino 3-amido-2-sustituidos 4. Preferentemente la aminación es en un alcohol, tal como MeOH, EtOH o propanol, y a una temperatura entre aproximadamente 0-50 °C, tal como a TA. Los aldehídos son compuestos que contienen carbonilo preferidos. Compuestos que contienen carbonilo alternativos son, por ejemplo, aductos de bisulfito o hemiacetales, acetales, hemicetales o cetales de compuestos con alcoholes, por ejemplo, compuestos de hidroxialquilo inferior; o tioacetales o tiocetales de compuestos con

mercaptanos, por ejemplo, compuestos de alquilitio inferior. Preferentemente, la alquilación reductora se lleva a cabo con hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como platino o especialmente paladio, que está unido preferentemente a un material de vehículo, tal como carbono, o de un catalizador de metal pesado, tal como níquel Raney, a presión normal o a presiones de 0,1 a 10 megaPascal (MPa), o con reducción por medio de hidruros complejos, tal como borohidruros, especialmente cianoborohidruros de metales alcalinos, por ejemplo,  $\text{NaCNBH}_3$ , en presencia de un ácido adecuado, preferentemente ácidos relativamente débiles, tales como ácidos carboxílicos de alquilo inferior, especialmente  $\text{AcOH}$ , o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico; en disolventes habituales, por ejemplo, alcoholes, tales como  $\text{MeOH}$  o  $\text{EtOH}$ , o éteres, por ejemplo, éteres cíclicos, tales como THF, en presencia o ausencia de  $\text{H}_2\text{O}$ .

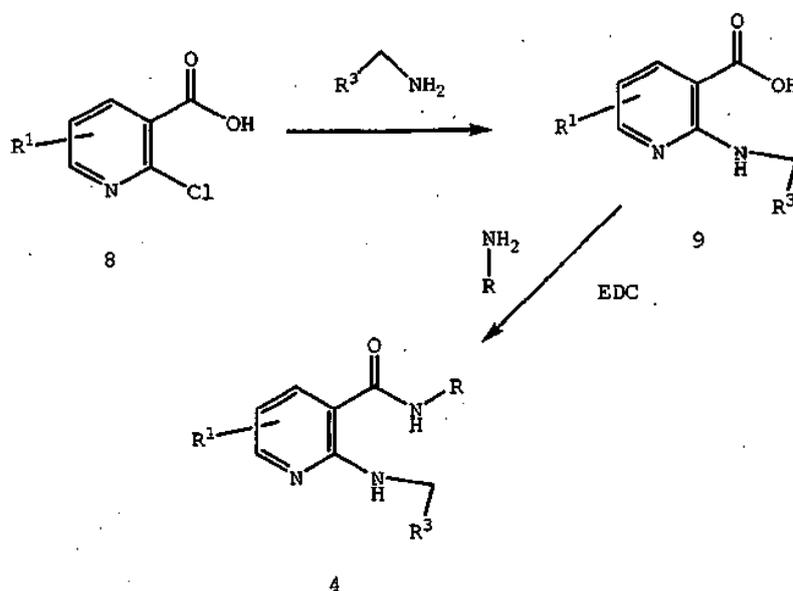
10 **Esquema 2**



De forma alternativa, pueden prepararse los compuestos 4 a partir de aminas/ácidos mixtas 5 como se muestra en el esquema 2. Las aminas sustituidas se acoplan con las aminas/ácidos mixtas 5 tal como con un agente de acoplamiento, por ejemplo, EDC, para formar la amina/amida mixta 6. Se añaden compuestos de carbonilo sustituidos, tales como haluros de ácido, anhídridos, ácidos carboxílicos, ésteres, cetonas, aldehídos y similares, a la amina/amida mixta 6 seguido de reducción para dar los compuestos de amida sustituida/amina sustituida 4.

15

**Esquema 3**



Pueden prepararse carboxamidas sustituidas 4 a partir de los análogos halogenados 8 correspondientes mediante el procedimiento explicado en el esquema 3. Se preparan aminoácidos sustituidos 9 a partir de los compuestos de cloro 8 correspondientes, tal como haciéndolos reaccionar con una amina a una temperatura adecuada, tal como a

20

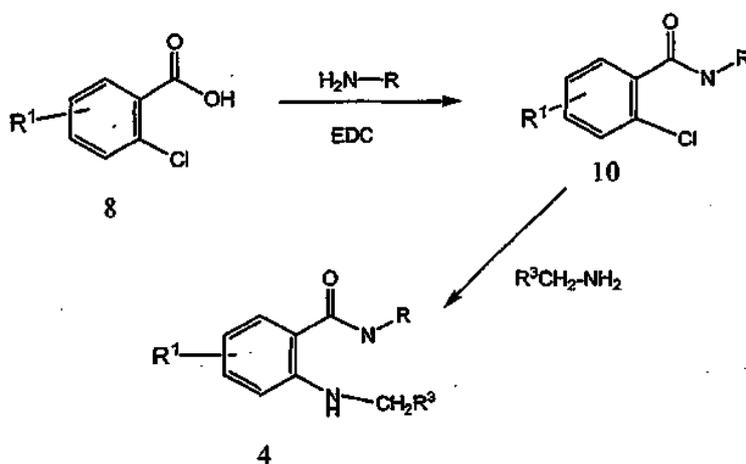
aproximadamente 80 °C. El ácido **9** se acopla con una amina, preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC o BOP-Cl, para formar la amida **4** correspondiente.

5 Puede llevarse a cabo el procedimiento de aminación como una reacción de tipo Ullmann usando un catalizador de cobre, tal como cobre[0] o un compuesto de cobre[I] tal como óxido de cobre[I], bromuro de cobre[I] o CuI en presencia de una base adecuada (tal como un carbonato metálico, por ejemplo,  $K_2CO_3$ ) para neutralizar el ácido generado en la reacción. Esta reacción se revisa en Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie", Band 11/1:32-33 (1958) en Organic Reactions, 14:19-24 (1965) y por J. Lindley en Tetrahedron, 40:1433-1456 (1984). Normalmente, la cantidad de catalizador está en el intervalo del 1 al 20 por ciento molar. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte tal como un éter (por ejemplo, dimetoxietano o dioxano) o una amida (por ejemplo, DMF o NMP), bajo una atmósfera inerte en el intervalo de temperatura de 60-180 °C.

10 Un procedimiento de aminación alternativo implica el uso de un elemento del grupo VIII, donde el núcleo metálico del catalizador debería ser un metal de transición de valencia cero, tal como paladio o níquel, que tenga la capacidad de experimentar una adición oxidativa al enlace arilo-halógeno. El estado de valencia cero del metal puede generarse in situ a partir del estado M[II]. Los complejos de catalizador pueden incluir ligandos quelantes, tales como derivados alquilo, arilo o heteroarilo de fosfinas o bifosfinas, iminas o arsinas. Los catalizadores preferidos contienen paladio o níquel. Los ejemplos de tales catalizadores incluyen cloruro de paladio[II],  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  y acetilacetonato de níquel[II]. Normalmente, el catalizador metálico está en el intervalo del 0,1 al 10 por ciento molar. Los ligandos quelantes pueden ser monodentados, como en el caso, por ejemplo, de las trialquilfosfinas, tal como las tributilfosfina, las triarilfosfinas, tal como la tri-(orto-tolil)fosfina, y las triheteroaril fosfinas, tal como la tri-2-furilfosfina; o pueden ser bidentados, tal como en el caso del 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y el 1-(N,N-dimetil-amino)-1'-(diciclohexilfosfino)bifenilo. Puede complejarse el ligando de soporte con el centro metálico en forma de un complejo metálico antes de añadirlo a la mezcla de reacción o puede añadirse a la mezcla de reacción como un compuesto independiente. Normalmente, el ligando de soporte está presente en el intervalo del 0,01 al 20 por ciento molar. Frecuentemente, es necesario añadir una base adecuada a la mezcla de reacción, tal como una trialquilamina (por ejemplo, DIEA o 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-eno), un alcóxido de un metal alcalino de grupo I (por ejemplo, terc-butóxido de potasio) o carbonato (por ejemplo  $Cs_2CO_3$ ) o fosfato de potasio. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte tal como un éter (por ejemplo, dimetoxietano o dioxano) o una amida (por ejemplo, DMF o NMP), bajo una atmósfera inerte en el intervalo de temperatura de 60-180 °C.

30 Preferentemente, la aminación se lleva a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes apróticos, inertes, preferentemente anhidros, por ejemplo, en una amida de ácido carboxílico, por ejemplo DMF o DMAC, un éter cíclico, por ejemplo, THF o dioxano, o un nitrilo, por ejemplo,  $CH_3CN$ , o en una de sus mezclas, a una temperatura apropiada, por ejemplo, en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 180 °C, y en caso necesario, bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno o argón.

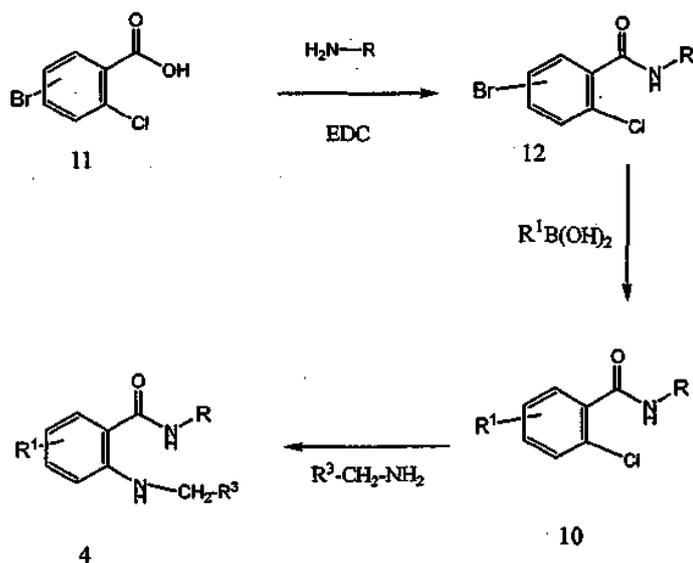
#### 35 Esquema 4



40 Pueden prepararse carboxamidas sustituidas **4** a partir de los análogos halogenados **8** correspondientes mediante el procedimiento explicado en el esquema 4. El cloroácido **8** se acopla con una amina, preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC, para formar la cloroamida **10** correspondiente. Se preparan aminoamidas sustituidas **4** a partir de los compuestos de cloro **10** correspondientes, tal como haciéndolos reaccionar con una amina a una temperatura adecuada, tal como aproximadamente 80 °C. Puede llevarse a cabo la reacción de aminación en presencia de un catalizador apropiado, tal como un catalizador de paladio, en presencia de una base aprótica tal como t-butóxido de sodio o carbonato de cesio, o un catalizador de níquel o un catalizador de cobre.

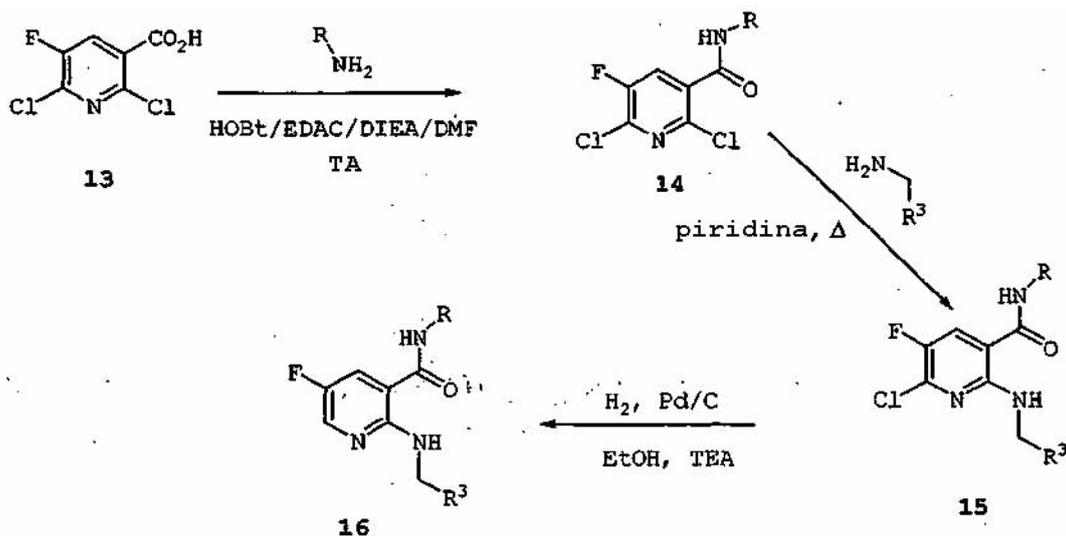
45

Esquema 5



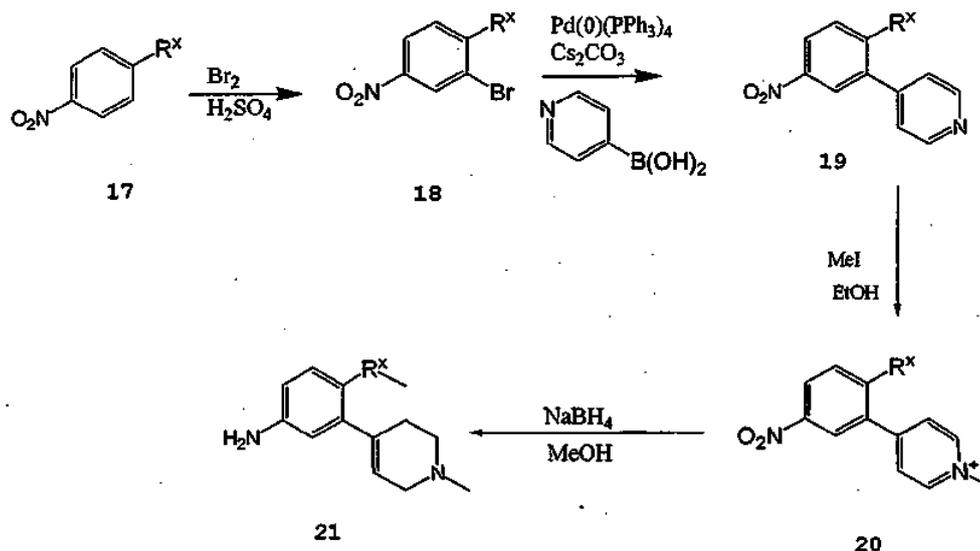
5 Pueden prepararse carboxamidas sustituidas 4 a partir de los análogos de bromo/cloro 11 correspondientes mediante el procedimiento explicado en el esquema 5. El bromo/cloro ácido 11 se acopla con una amina, preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC, para formar la amida bromo sustituida 12 correspondiente. El acoplamiento de Suzuki con la bromoamida 12 y ácidos borónicos adecuados proporciona la amida sustituida 10. Se preparan aminoamidas sustituidas 4 a partir de los compuestos de cloro 10 correspondientes como se describe en el esquema 4.

Esquema 6



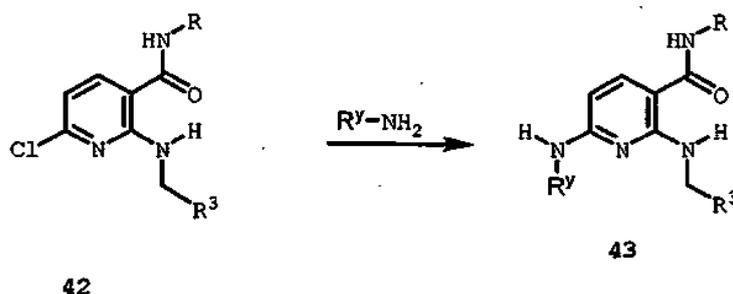
10 Pueden prepararse piridinas sustituidas mediante el procedimiento descrito en el esquema 6. Se acoplan ácido 2-cloronicotínico 13 y amina sustituida bajo condiciones similares a las descritas en los esquemas anteriores para dar la amida 14. Se preparan 6-cloro-2-aminopiridinas 15 a partir de la amida 14, tal como haciéndola reaccionar con aminas sustituidas a una temperatura adecuada, tal como por encima de aproximadamente 80 °C, preferentemente por encima de aproximadamente 100 °C, más preferentemente a aproximadamente 130 °C, sin disolvente. Se descloran 6-cloro-2-aminopiridinas 15 tal como por hidrogenación, por ejemplo mediante tratamiento con H<sub>2</sub> en presencia de Pd/C, para proporcionar otros compuestos de la presente invención 16.

Esquema 7



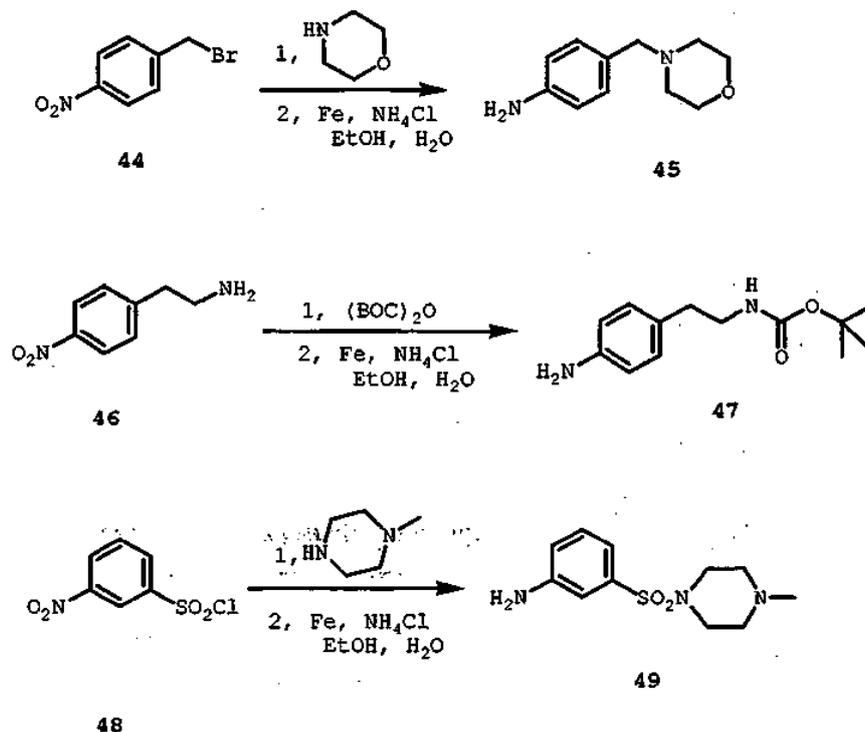
Se preparan anilinas 1,2,3,6-tetrahidropiridil sustituidas tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 7 (donde  $R^x$  es un sustituyente seleccionado de aquellos disponibles para R sustituido). Se broman los nitrobenzenos **17**, tal como con bromo en presencia de ácido,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  por ejemplo, o con NBS para proporcionar el 3-bromoderivado **18**. El acoplamiento de Suzuki del bromoderivado **18** y un ácido piridilborónico sustituido, en un disolvente apropiado tal como tolueno, tal como a una temperatura por encima de la TA, preferentemente por encima de  $50^\circ\text{C}$  y más preferentemente a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , proporciona el derivado de piridilo **19**. La alquilación de la nitrofenilpiridina **19**, tal como por tratamiento con yodometano, preferentemente por encima de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , y más preferentemente a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , proporciona el compuesto de piridinio **20**, que, tras su reducción, tal como por  $\text{NaBH}_4$ , proporciona la tetrahidropiridina **21**.

Esquema 8



Se preparan piridinas 6-amino sustituidas tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 8. Se hace reaccionar la cloropiridina **42** con una amina, preferentemente por encima de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , y más preferentemente a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , para proporcionar las 6-aminopiridina **43**.

## Esquema 9

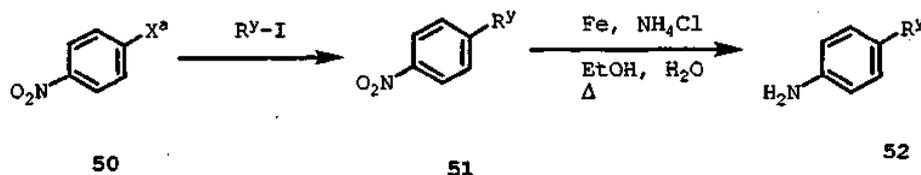


5 Se preparan una serie de anilinas sustituidas tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 9. Se acopla un bromuro de nitrobenzilo **44** con morfolina, tal como a una temperatura aproximadamente a TA, para proporcionar el derivado de heterociclimetil nitrobenzeno. La reducción del nitrocompuesto, tal como con polvo de hierro, preferentemente por encima de aproximadamente 50 °C, y más preferentemente a aproximadamente 80 °C, proporciona la anilina heterociclimetil sustituida **45**.

10 Pueden prepararse anilinas alquilamino sustituidas protegidas a partir de las aminas libres con nitro **46**, tal como con agentes protectores estándar y química conocidos en la técnica, tal como la química de BOC. La reducción del nitrocompuesto protegido, tal como con polvo de hierro, preferentemente por encima de aproximadamente 50 °C, y más preferentemente a aproximadamente 80 °C, proporciona la anilina **47**.

15 Pueden prepararse anilinas sulfonamido sustituidas a partir de cloruros de nitrobenenosulfonilo **48**. El acoplamiento de cloruros de nitrobenenosulfonilo **48** con compuestos heterocíclicos reactivos, tales como piperazinas y piperidinas sustituidas y similares, en un disolvente prático tal como EtOH, tal como a una temperatura aproximadamente de TA, proporciona las nitrobenenosulfonamidas **48**. La reducción de la nitrobenenosulfonamida, tal como con polvo de hierro, preferentemente por encima de aproximadamente 50 °C, y más preferentemente a aproximadamente 80 °C, proporciona la anilina **49**.

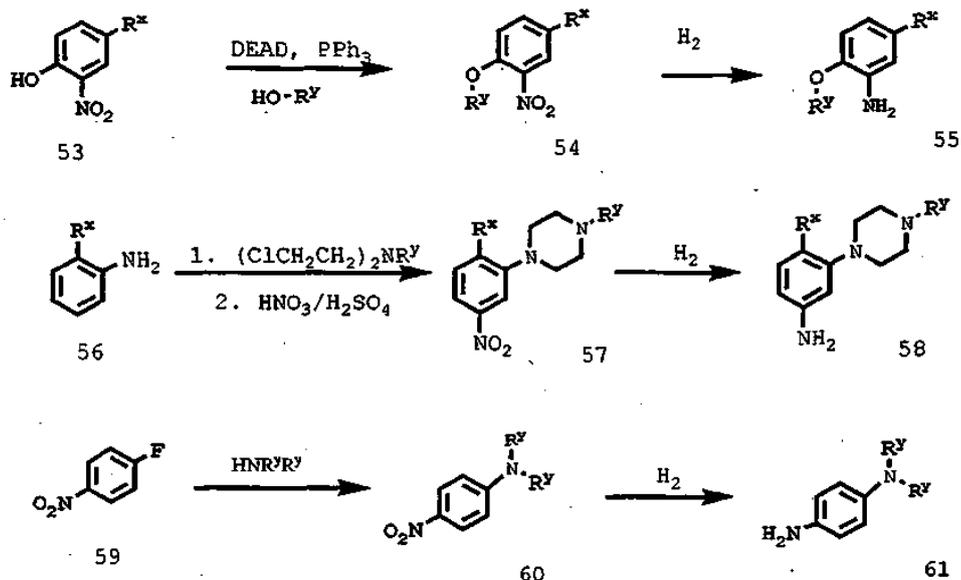
## Esquema 10



20 Se preparan una serie de anilinas perhaloalquil sustituidas **52**, donde R<sup>y</sup> representa radicales perhaloalquilo, tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 10. Puede sintetizarse 1-nitro-4-(perfluoroetil)benzono mediante el procedimiento descrito en la referencia [John N. Freskos, Synthetic Communications, 18(9):965-972 (1988)]. De forma alternativa, puede sintetizarse 1-nitro-4-(perfluoroalquil)benzono a partir del nitrocompuesto, donde X<sup>a</sup> es un grupo saliente, tal como yodo, mediante el procedimiento descrito por W. A. Gregory, *et al.*, J. Med. Chem., 33:2569-2578 (1990).

La reducción de los nitrobenenos **51**, tal como con polvo de hierro, a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente a aproximadamente 80 °C, proporciona la anilina **52**. También es posible la hidrogenación, tal como con H<sub>2</sub> en presencia de catalizador, tal como Pd/C.

Esquema 11

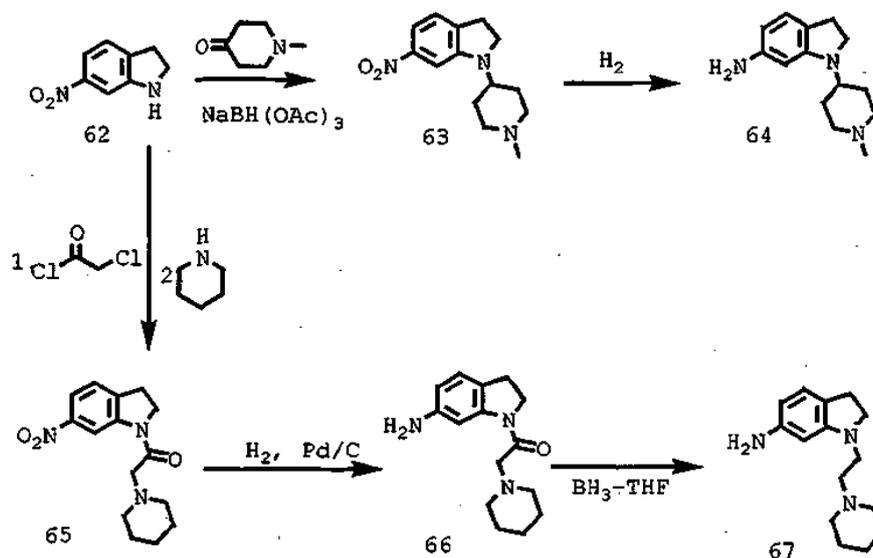


Se preparan series adicionales de anilinas sustituidas tal como mediante los procedimientos descritos en el esquema 11 (donde  $\text{R}^x$  es un sustituyente seleccionado de aquellos disponibles para R sustituido). Se preparan anilinas 2-alcoxi sustituidas **55** a partir de los compuestos de fenol **53** correspondientes, tal como mediante la reacci3n de Mitsunobu, incluido el tratamiento con una N,N-dialquiletanolamina y  $\text{PPh}_3$  y DEAD para dar el nitrocompuesto **54** correspondiente, seguido de hidrogenaci3n, tal como con  $\text{H}_2$  para dar la anilina **55**.

De forma alternativa, pueden prepararse anilinas piperazinil sustituidas **58** mediante el tratamiento de una anilina **56** con una bis(2-cloroetil)amina N-sustituida, base, tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaI}$ , a una temperatura por encima de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , preferentemente por encima de aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , y m3s preferentemente a aproximadamente  $170^\circ\text{C}$ , para dar el compuesto de piperazinilbenceno **57**. La nitraci3n, tal como con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y  $\text{HNO}_3$ , a una temperatura por encima de  $0^\circ\text{C}$ , y preferentemente aproximadamente a TA, seguida de hidrogenaci3n, tal como con atm3sfera de  $\text{H}_2$ , da la anilina sustituida **58**.

De forma alternativa, pueden prepararse anilinas piperazinil sustituidas **61** mediante el tratamiento de compuestos de arilo fluoro-nitro sustituidos **59**. Se calientan los compuestos de arilo fluoro-nitro sustituidos **59** y piperazinas 1-sustituidas, preferentemente sin disolvente, a una temperatura por encima de  $50^\circ\text{C}$ , y preferentemente a aproximadamente  $90^\circ\text{C}$ , para proporcionar los compuestos de piperazinilnitroarilo **60**. La hidrogenaci3n, tal como con atm3sfera de  $\text{H}_2$  en presencia de un catalizador, tal como  $\text{Pd/C}$  al 10 %, da la anilina sustituida **61**.

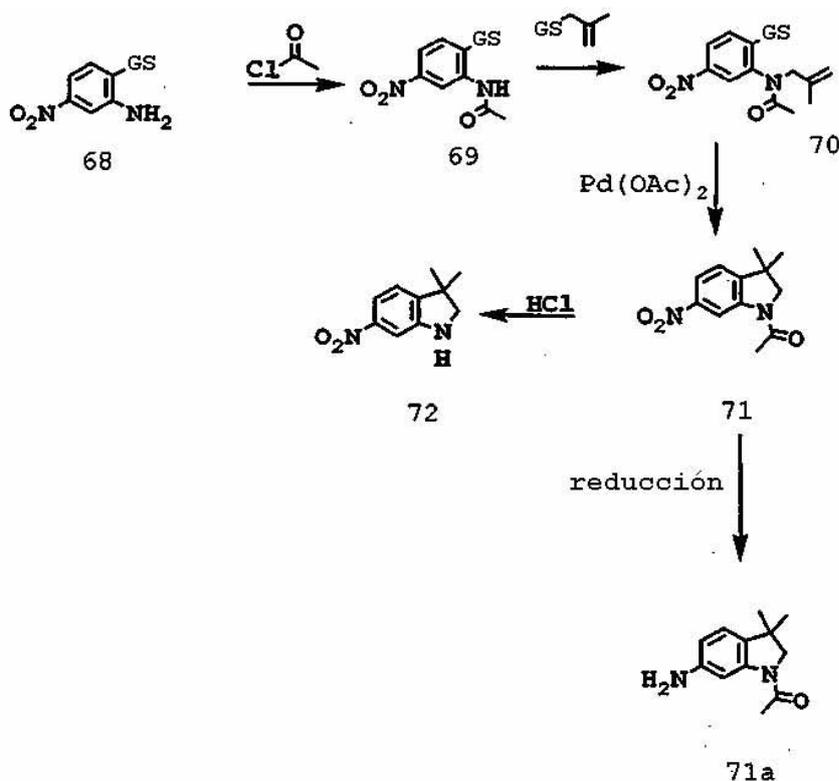
Esquema 12



Se preparan indolinas sustituidas tal como mediante los procedimientos descritos en el esquema 12. Se preparan aminoindolinas sustituidas **64** a partir de la nitroindolina **62** y una cetona en presencia de  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  para formar la indolina 1-sustituída **63**. Se hidrogena la nitroindolina **63**, tal como con  $\text{H}_2$  en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, para proporcionar la aminoindolina **64**.

- 5 De forma alternativa, se preparan aminoindolinas sustituidas **67** a partir de la nitroindolina **62**. Se hace reaccionar la nitroindolina **62** con un cloruro de ácido para formar una amida. El tratamiento adicional con una amina primaria o secundaria, preferentemente una amina secundaria, tal como en presencia de NaI, a una temperatura por encima de aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , y preferentemente a aproximadamente  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , proporciona la nitroindolina **65**. Se hidrogena el nitrocompuesto **65**, tal como con  $\text{H}_2$  en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, para proporcionar la aminoindolina **66**. Se reduce el carbonilo, tal como con  $\text{BH}_3\text{-THF}$ , proporciona 1-aminoalquilindolinas **67**.

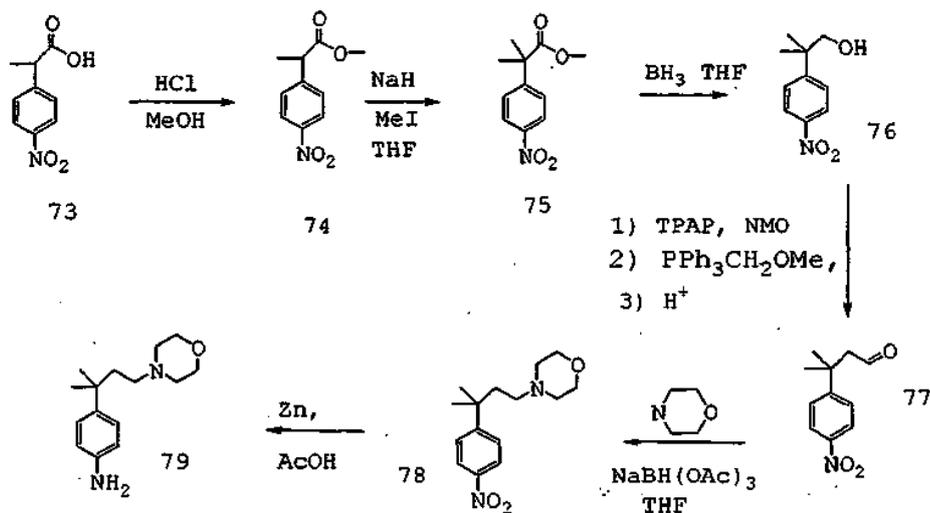
Esquema 13



- Se preparan indolinas sustituidas tal como mediante los procedimientos descritos en el esquema 13. Se preparan acetamidas sustituidas **69** a partir de la acilación de halo-5-nitroanilinas **68** (donde GS es bromo o cloro, preferentemente cloro) con un agente acilante, tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, bajo química de acoplamiento estándar, tal como con DIEA y DMAP, a una temperatura aproximadamente de TA, en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF y/o DMAC. Se prepara la N-(2-metilprop-2-enil)acetamida **70** a partir de la acetamida **69**, tal como mediante el tratamiento con base, tal como NaH en DMF anhidra y un 3-halo-2-metilpropeno tal como 3-bromo-2-metilpropeno o 3-cloro-2-metilpropeno, a una temperatura entre aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y TA, y preferentemente aproximadamente a TA; o con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  a una temperatura por encima de TA, preferentemente por encima de aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$  y más preferentemente por encima de aproximadamente  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . La ciclación de la N-(2-metilprop-2-enil)acetamida **70**, tal como mediante la reacción de tipo Heck (tratamiento con  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en presencia de base, por ejemplo cloruro de tetraetilamonio, formiato de sodio y NaOAc) a una temperatura por encima de aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , y preferentemente a aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , proporciona la (3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)etanona protegida **71**. La desprotección, tal como con un ácido fuerte tal como AcOH o HCl a una temperatura por encima de aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , y preferentemente a aproximadamente  $70\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$ , proporciona el 3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-ilo **72**. De forma alternativa, puede reducirse la dihidro-6-nitroindolina protegida **71**, tal como con Fe o con Pd/C al 10 % en presencia de un exceso de  $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$  o con  $\text{H}_2$  en presencia de un catalizador, para formar la dihidro-6-aminoindolina protegida **71a**.

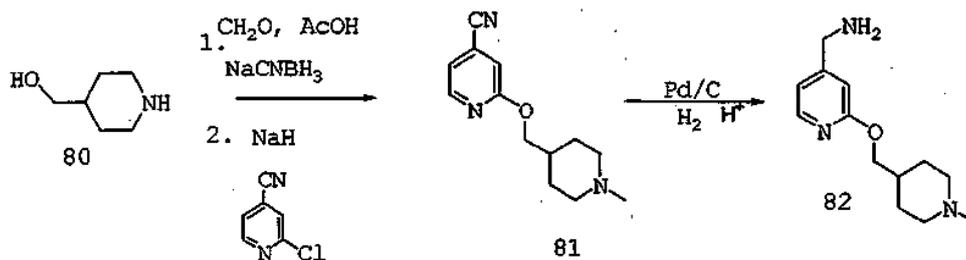
30

Esquema 14



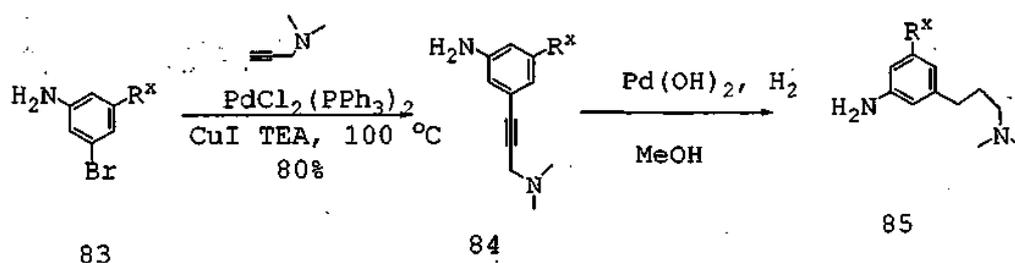
Se preparan anilinas sustituidas tal como mediante los procedimientos descritos en el esquema 14. Se forman ésteres de nitrofenilo **74** a partir del ácido **73**, tal como por tratamiento con MeOH y ácido. La alquilación del éster **74**, tal como por tratamiento con base, seguido por haluro de alquilo, proporciona los compuestos de alquilo ramificado **75**. La reducción del éster **75**, tal como con  $\text{BH}_3$ , proporciona el alcohol **76**. Se prepara el aldehído **77** a partir del alcohol **76**, tal como mediante tratamiento con TPAP en presencia de NMO. El tratamiento subsiguiente con KHMDS y cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio proporciona **77**. El acoplamiento del aldehído **77** con morfolina, tal como con  $\text{NaBH(OAc)}_3$  proporciona la amina terciaria **78**. La reducción del nitrocompuesto, tal como con ácido, por ejemplo, AcOH, y Zn proporciona la anilina **79**.

Esquema 15



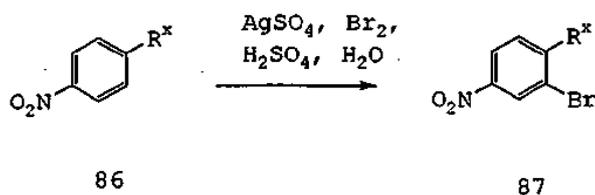
Se preparan compuestos de aminometilo sustituidos tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 15. Se hace reaccionar un piperidinmetanol **80** con formaldehído y  $\text{NaCNBH}_3$ . Posteriormente, una base, tal como NaH, y un nitrilo cíclico halo sustituido da el éter **81**. La hidrogenación de **81** bajo condiciones descritas anteriormente, proporciona el compuesto de aminometilo **82**.

Esquema 16



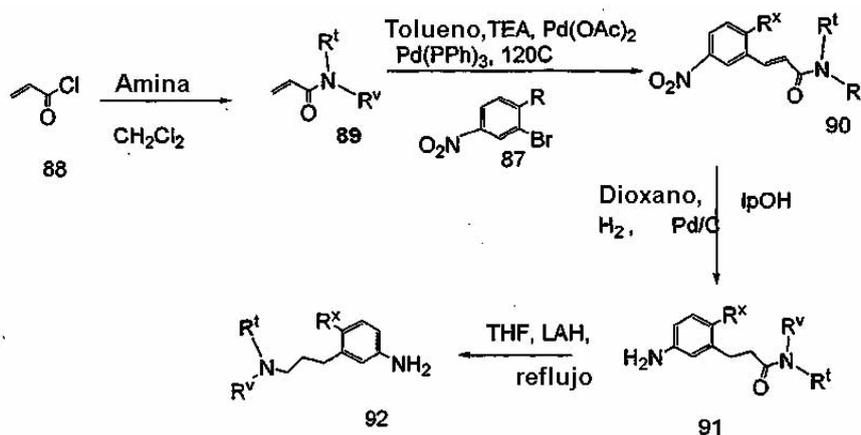
Se preparan compuestos de anilina sustituida tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 16 (donde  $\text{R}^x$  es un sustituyente seleccionado de aquellos disponibles para R sustituido, preferentemente haloalquilo o alquilo). La alquinil anilina **84**, preparada de forma similar a la descrita en el esquema 46, se hidrogena tal como con  $\text{H}_2$  en presencia de un catalizador, tal como  $\text{Pd(OH)}_2$ , para proporcionar el alquilo sustituido **85**.

## Esquema 17



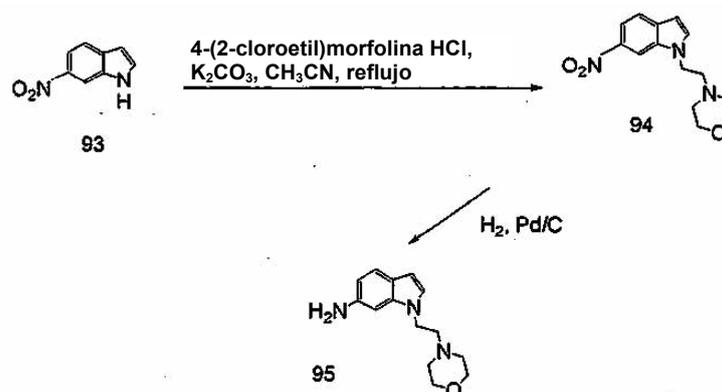
Se preparan compuestos de bromofenilo sustituidos tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 26. Se añade bromo a un nitrobenzeno opcionalmente sustituido **86**, sulfato de plata(II) y un ácido, tal como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, para proporcionar el bromoderivado **87**.

## Esquema 18



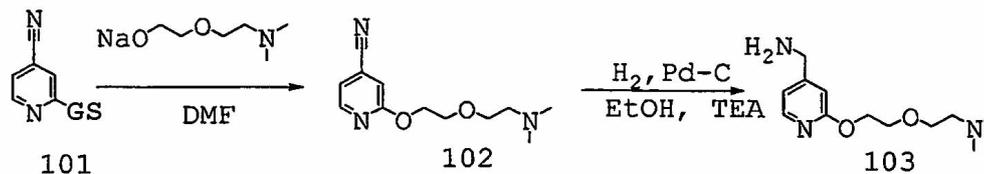
Se preparan anilinas sustituidas tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 27 (donde R<sup>t</sup> y R<sup>v</sup> son alquilo o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros). Se hace reaccionar cloruro de acrilóilo **88** con una amina, preferentemente una amina secundaria, tal como a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente TA, para formar la amida **89**. Se hace reaccionar un bromonitrobenzeno **87** con la amida **89**, tal como en presencia de base, por ejemplo TEA, junto con Pd(OAc)<sub>2</sub> y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente a aproximadamente 120 °C, tal como en un recipiente cerrado, para forma el alqueno sustituido **90**. La hidrogenación del alqueno **90**, tal como con H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, por ejemplo catalizador de Pd/C, proporciona la anilina sustituida **91**. La reducción de la amida **91**, tal como con LiAlH<sub>4</sub>, a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente a aproximadamente 80 °C proporciona la anilina **92**.

## Esquema 19



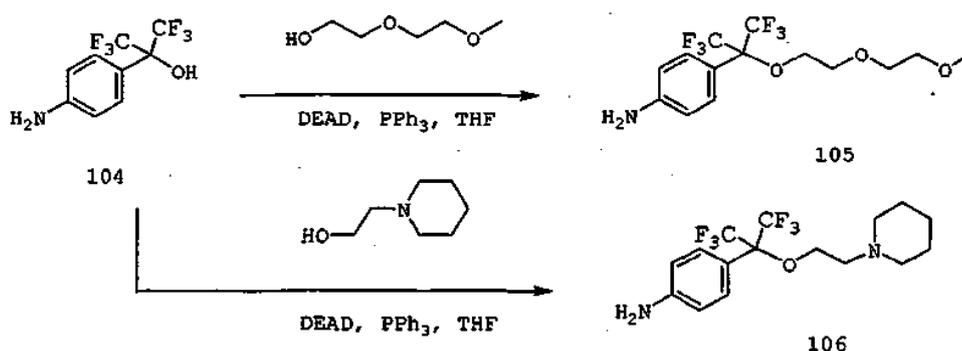
Se preparan indoles sustituidos tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 19. Se acopla un nitroindol **93** con un halocompuesto, en presencia de base, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La calefacción a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente aproximadamente a reflujo, proporciona el nitro-1H-indol sustituido **94**. La hidrogenación similar a las condiciones descritas anteriormente proporciona el aminoderivado **95**.

## Esquema 20



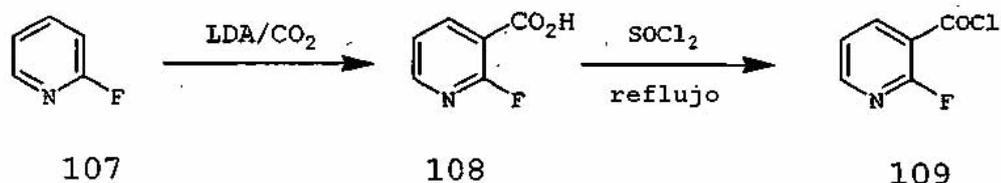
5 Se preparan compuestos de aminometilo sustituidos tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 20 (donde GS es un grupo saliente, tal como Cl). Se añade una base fuerte, tal como NaH a un alcohol y se calienta a aproximadamente 50 °C para formar el alcóxido de sodio, que se añade a un halocompuesto, tal como 2-cloro-4-cianopiridina, y se calienta a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente a aproximadamente 70 °C para formar el éter **102**. La hidrogenación proporciona el derivado de aminometilo **103**.

## Esquema 21



10 Se preparan anilinas sustituidas tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 21. El tratamiento con el alcohol de haloalquilo **104** con un alcohol, tal como en presencia de DEAD y PPh<sub>3</sub> proporciona el éter **105** o **106**.

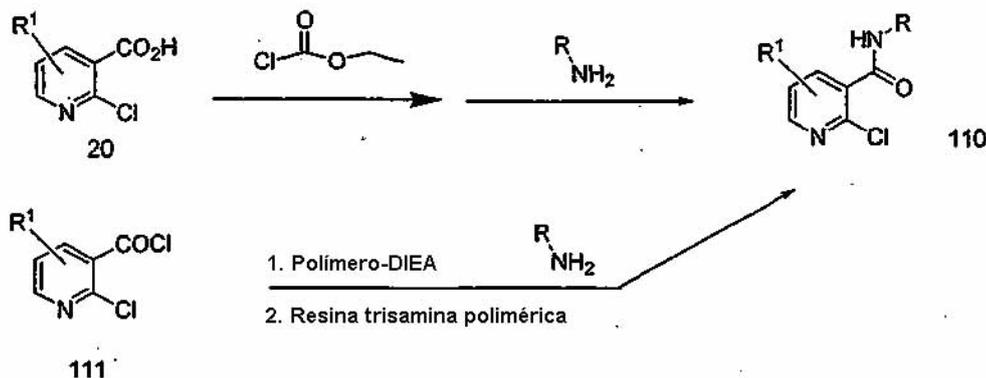
## Esquema 22



15 Se preparan piridinas funcionalizadas tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 22. Se trata 2-fluoropiridina **107** con base, tal como LDA a una temperatura por debajo de aproximadamente 0 °C, y preferentemente a aproximadamente -78 °C, y se desactiva con una corriente de CO<sub>2</sub> seco para formar el ácido nicotínico **108**. De forma alternativa, puede usarse CO<sub>2</sub> sólido (hielo seco), preferentemente secado con N<sub>2</sub> antes de su uso. Se convierte el ácido **108** en el haluro de ácido **109**, tal como mediante tratamiento con cloruro de tionilo y calefacción a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente aproximadamente a reflujo.

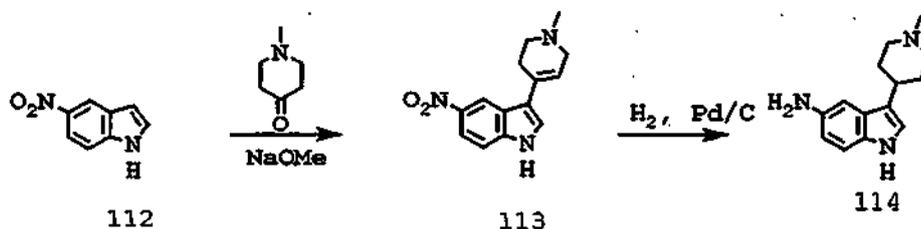
20

Esquema 23



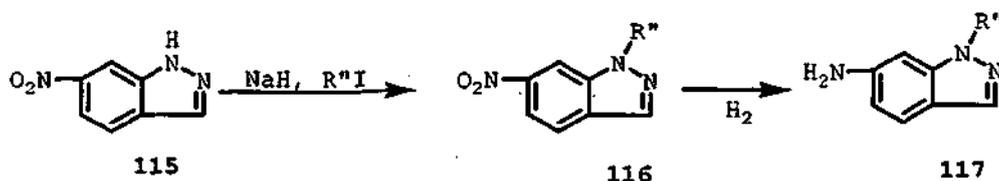
5 Se preparan piridinas clorosustituidas **110** tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 23. Se activa ácido 2-cloronicotínico con cloroformiato de etilo, en presencia de base, tal como TEA, a una temperatura aproximadamente de TA. La reacción con una amina produce la amida **110**. De forma alternativa, puede acoplarse la amina con el cloruro de ácido **111**, tal como con DIEA en soporte polimérico, para formar la amida **110**. Se elimina el cloruro de ácido en exceso tratando la mezcla de reacción con resina de trisamina en soporte polimérico.

Esquema 24



10 Se preparan indoles aminosustituidos **110** tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 24. Se hace reaccionar la nitroindolina **112** con N-metil-4-piperidona en presencia de NaOMe a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente aproximadamente a reflujo, para formar el indol 3-sustituido **113**. La hidrogenación como se analiza anteriormente proporciona el aminoindol **114**.

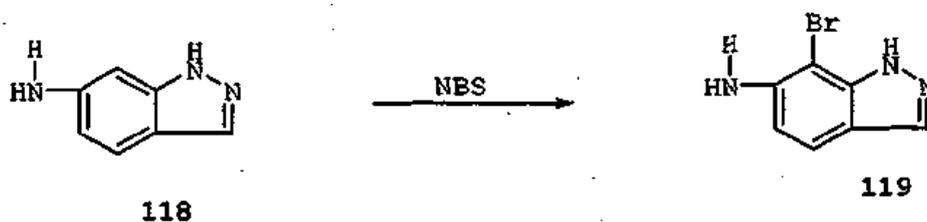
Esquema 25



15 Pueden prepararse indazoles alquilados mediante el procedimiento explicado en el esquema 25. A una solución de 6-nitroindazol **115** en un disolvente tal como THF se le añade una base fuerte, tal como NaH, a una temperatura por debajo de TA, preferentemente a aproximadamente 0 °C. Se añaden haluros de alquilo, tales como donde R'' es metilo, y se hacen reaccionar a una temperatura aproximadamente de TA para dar 1-alkil-6-nitro-1H-indazol **116**. Se hidrogena el nitroindazol **116**, tal como con una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, para proporcionar el 6-aminoindazol 1-sustituido **117**.

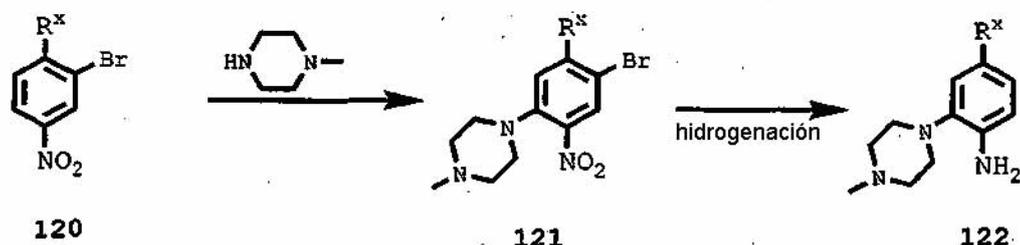
20

Esquema 26



Pueden prepararse indazoles bromados mediante el procedimiento explicado en el esquema 26. Se añade lentamente NBS a una solución ácida, tal como una mezcla de TFA:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5:1) y terc-butil-4-nitrobenceno **118** a una temperatura aproximadamente de TA para proporcionar el compuesto bromado **119**.

## Esquema 27

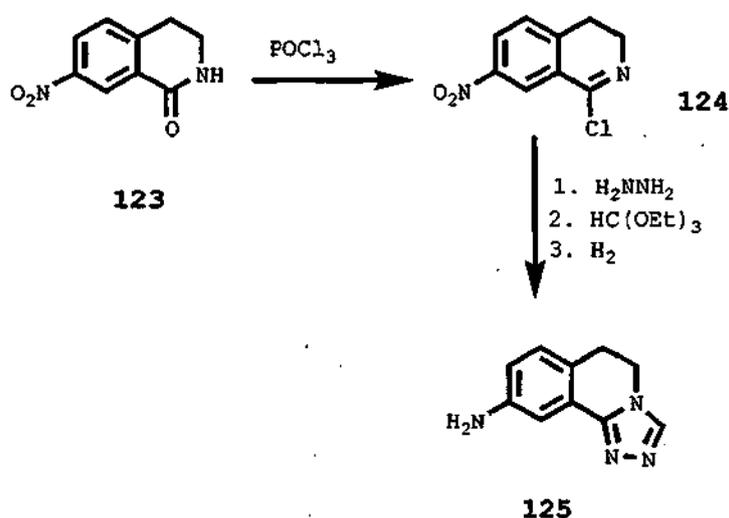


5

Pueden prepararse anilinas sustituidas mediante el procedimiento explicado en el esquema 27. Se calienta una mezcla de 2-bromo-4-nitrobenceno 1-sustituido **120** (donde R<sup>x</sup> es un sustituyente seleccionado de aquellos disponibles para R sustituido) y N-metilpiperazina, tal como con o sin disolvente, preferentemente sin disolvente, a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente 100 °C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 130 °C para dar la 1-[2-nitrofenil-5-(sustituido)]-4-metilpiperazina **121**. Se hidrogena el nitrocompuesto **121**, tal como con una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd/C para proporcionar 2-(4-metilpiperazinil)fenilamina 4-sustituida **122**.

10

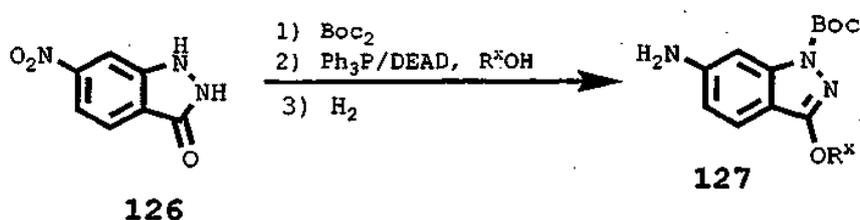
## Esquema 28



Pueden prepararse heterociclos tricíclicos mediante el procedimiento explicado en el esquema 28. Se calienta 7-nitro-2,3,4-trihidroisoquinolin-1-ona **123** en POCl<sub>3</sub> a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura suficiente para el reflujo, para formar la 1-cloro-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina **124**. Se disuelve la 1-cloro-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina **124** en un disolvente, tal como THF, y se añade H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>. Se evapora la reacción hasta un residuo, después se calienta con HC(OEt)<sub>3</sub> a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente 75 °C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 115 °C para dar el triciclo nitrosustituido. La hidrogenación, tal como con una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, da 2-amino-5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolina **125**.

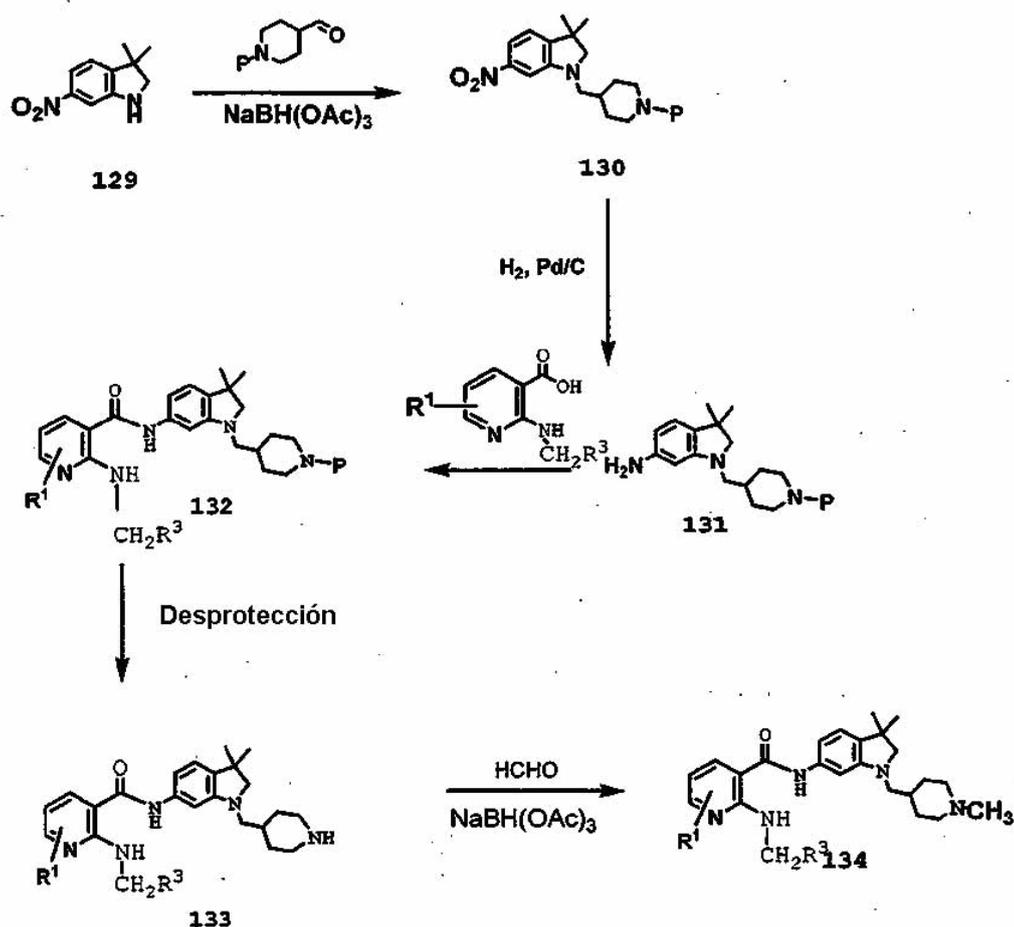
20

## Esquema 29



5 Pueden prepararse éteres de indazolillo mediante el procedimiento explicado en el esquema 29. Se protege la 6-nitro-1H-2-hidroindazol-3-ona **126** tal como con Boc<sub>2</sub>O y DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una temperatura aproximadamente de TA, para dar la 6-nitro-2-hidroindazol-3-ona protegida. La 6-nitro-2-hidroindazol-3-ona protegida se hace reaccionar con un alcohol (donde R<sup>x</sup> es un sustituyente apropiado seleccionado de los sustituyentes posibles en R) y Ph<sub>3</sub>P en un disolvente, tal como THF y DEAD, a una temperatura aproximadamente de TA, para dar el éter de 6-nitro(indazol-3-ilo) protegido. Se hidrogena el intermedio nitro, tal como con una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, para dar el éter de 6-amino(indazol-3-ilo) protegido **127**. Se acoplan la amina **127** y ácido 2-cloronicotínico en un disolvente, tal como un alcohol, preferentemente pentanol, a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente 75 °C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 130 °C para dar el compuesto acoplado y desprotegido **128**.

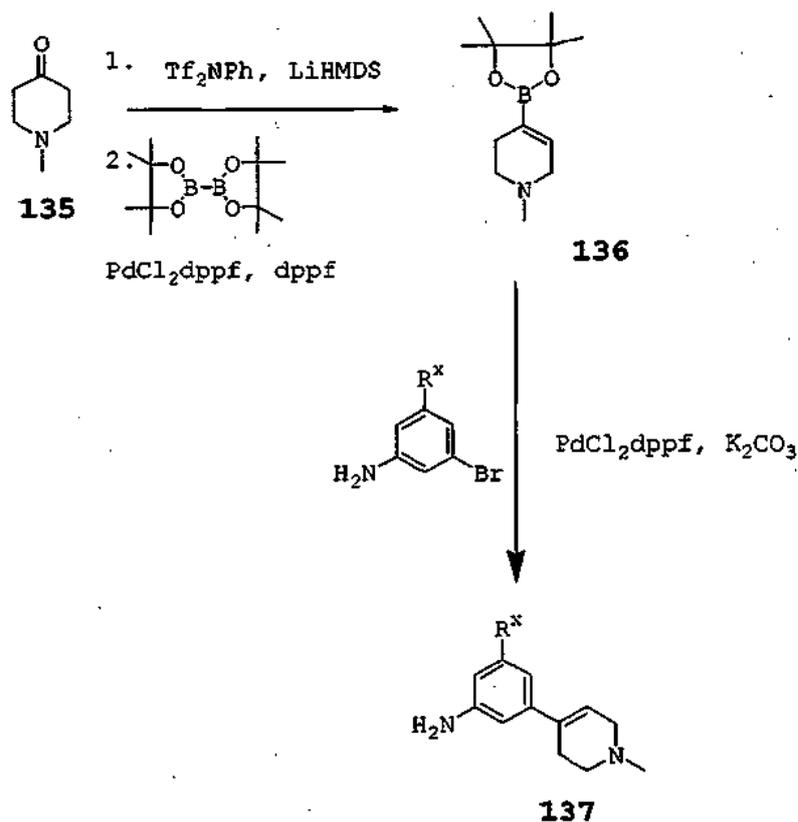
Esquema 30



15 Pueden prepararse carboxamidas indolinil sustituidas a partir de la nitroindolina **129** correspondiente mediante el procedimiento explicado en el esquema 40. Por ejemplo, se alquila la 3,3-dimetil-6-nitroindolina **129**, tal como con 4-formilpiperidina N-protegida en presencia de NaBH(OAc)<sub>3</sub> y ácido, tal como AcOH glacial, y disolvente, tal como diclorometano, a una temperatura aproximadamente de TA, para proporcionar el indano alquilado **130**. La hidrogenación del indano alquilado **130**, tal como con una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en presencia de un disolvente, tal como un alcohol, preferentemente MeOH, para dar el intermedio de amino **131**. De forma alternativa, puede usarse cualquier otro procedimiento de hidrogenación, tal como polvo de Fe con NH<sub>4</sub>Cl. El acoplamiento de la amina **131**, tal como con ácido 2-cloronicotínico y DIEA, HOBT y EDC, en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una temperatura aproximadamente de TA proporciona la carboxamida protegida **132**, que tras su desprotección y alquilación proporciona otros compuestos de la invención, **133** y **134**, respectivamente. De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **131** con cloruro de 2-fluoronicotinoilo para formar una 2-fluoronicotinamida, que puede alquilarse.

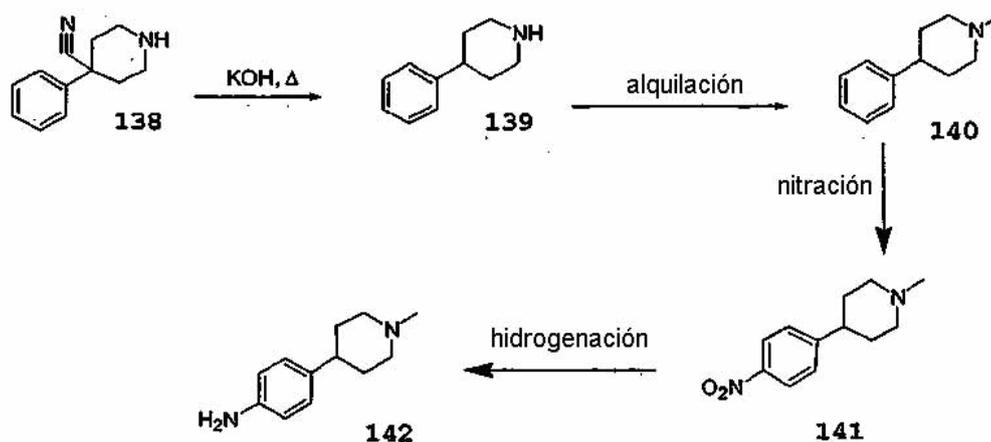
25

Esquema 31



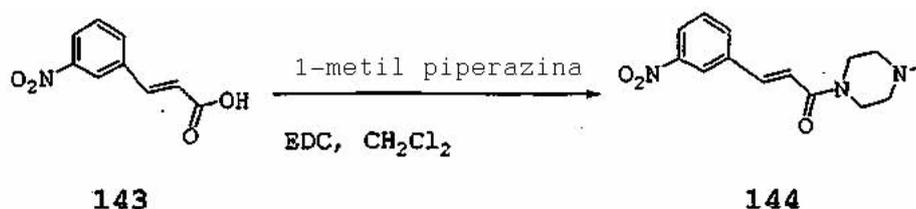
5 Pueden prepararse anilinas sustituidas mediante el procedimiento explicado en el esquema 31. Se añade 1-metil-4-piperidinona **135** a una solución de base fuerte, tal como LiHMDS, en un disolvente tal como THF, a una temperatura por debajo de TA, preferentemente inferior a aproximadamente  $-50^\circ\text{C}$ , más preferentemente a aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$ . Se hace reaccionar  $\text{Tf}_2\text{NPh}$  con el enolato a una temperatura aproximadamente de TA, para dar 1-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridil-(trifluorometil)sulfonato. Se calienta una mezcla del intermedio de triflato, bis(pinacolato)diboro, acetato de potasio,  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  y  $\text{dppf}$  en un disolvente tal como dioxano a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metil(4-1,2,5,6-tetrahidropiridil))-1,3,2-dioxaborolano **136**. Se forma la anilina sustituida **137** a partir del 1,3,2-dioxaborolano **136** tal como con tratamiento con una amina en presencia de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio y base, tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente tal como DMF a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ .

15 Esquema 32



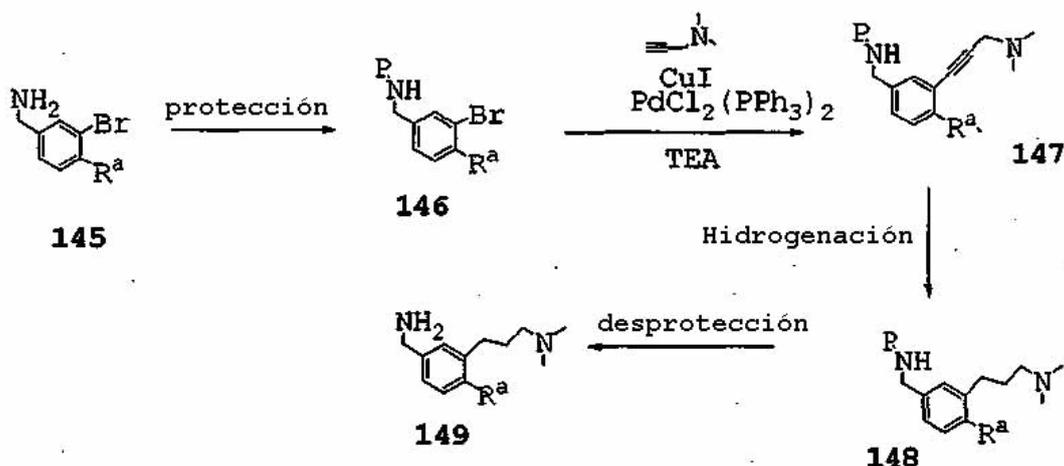
Puede prepararse anilinas sustituidas mediante el procedimiento explicado en el esquema 32. Se trata clorhidrato de 4-ciano-4-fenilpiperidina **138** con base, tal como KOH, a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente 100 °C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 160 °C, para proporcionar la fenilpiperidina **139**. La alquilación de la fenilpiperidina **139**, tal como con formaldehído y NaCNBH<sub>3</sub> en un disolvente tal como CH<sub>3</sub>CN, con ácido suficiente como para mantener el pH de la reacción próximo a 7, proporciona la piperidina alquilada **140**. La nitración de la fenilpiperidina **140**, tal como con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y HNO<sub>3</sub> fumante a una temperatura por debajo de TA, y preferentemente a aproximadamente 0 °C, da el intermedio nitro **141**. La hidrogenación del intermedio nitro **141**, tal como con una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en presencia de un disolvente, tal como un alcohol, preferentemente MeOH, da el intermedio amino **142**.

## Esquema 33



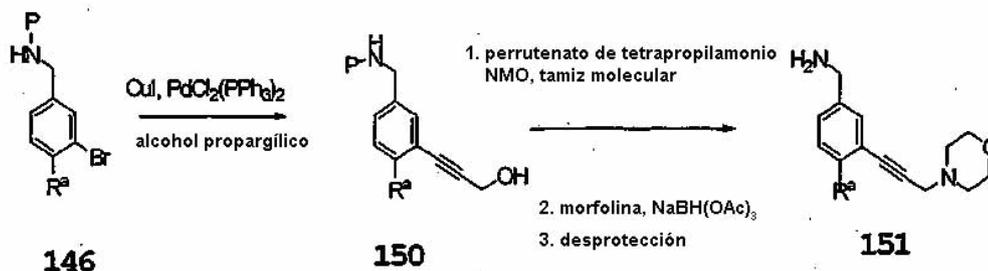
Pueden prepararse amidas sustituidas mediante el procedimiento explicado en el esquema 33. Se acopla ácido 3-nitrocinámico **143** con 1-metilpiperazina en presencia de EDC y un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a una temperatura aproximadamente de TA para dar la carboxamida **144**.

## Esquema 34



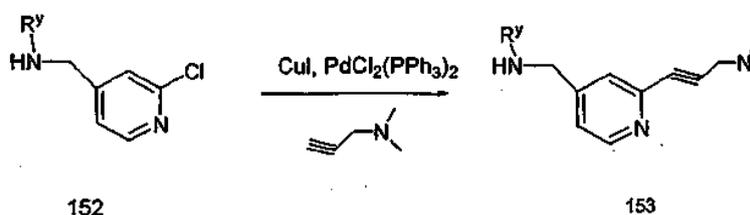
Pueden prepararse benzilaminas sustituidas mediante el procedimiento explicado en el esquema 34. Una bromobencilamina sustituida **145**, donde R<sup>a</sup> es un sustituyente descrito para R, se protege tal como con Boc<sub>2</sub>O en presencia de base, tal como TEA en un disolvente apropiado tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se alquila la bromobencilamina protegida **146**, tal como con 1-dimetilamino-2-propino en presencia de catalizador, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y CuI, en presencia de base, tal como TEA, a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C, tal como en un tubo cerrado, para formar la propinilbencilamina **147**. Se hidrogena la propinilbencilamina tal como con H<sub>2</sub> en presencia de Pd(OH)<sub>2</sub> y MeOH para proporcionar propilbencilamina **148**. La desprotección, tal como con un ácido fuerte, tal como TFA, para eliminar un grupo protector Boc, proporciona la propilbencilamina **149**.

Esquema 35



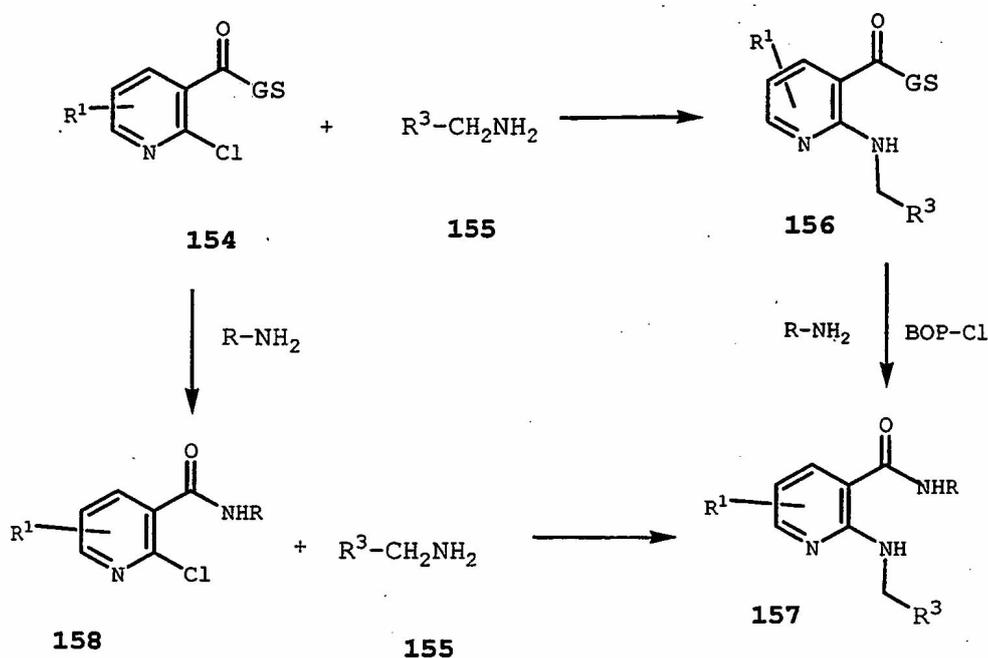
5 Pueden prepararse bencilaminas sustituidas mediante el procedimiento explicado en el esquema 35. Se alquila la bromobencilamina protegida **146**, tal como con alcohol propargílico en presencia de catalizador, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>), y CuI, en presencia de base, tal como TEA, a una temperatura por encima de TA, preferentemente a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C, tal como en un tubo cerrado, para formar la hidroxipropinilbencilamina protegida **150**. Se trata la hidroxipropinilbencilamina protegida con NMO en presencia de un catalizador, tal como perrutenato de tetrapropilamonio, para formar el intermedio de aldehído. La aminación reductora, tal como con la adición de morfolina y NaBH(OAc)<sub>3</sub> proporciona el derivado de morfolinilo. La desprotección, tal como con un ácido fuerte, tal como TFA, para eliminar un grupo protector Boc, proporciona la propilbencilamina **151**.

Esquema 36



15 Se preparan compuestos de aminometilo sustituido tal como mediante el procedimiento descrito en el esquema 36. Se hace reaccionar un halocompuesto **152** con un alquino en presencia de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CuI, con una base se calienta a una temperatura por encima de aproximadamente 50 °C, y preferentemente de aproximadamente 100 °C, tal como en un recipiente cerrado, para proporcionar el alquino sustituido **153**.

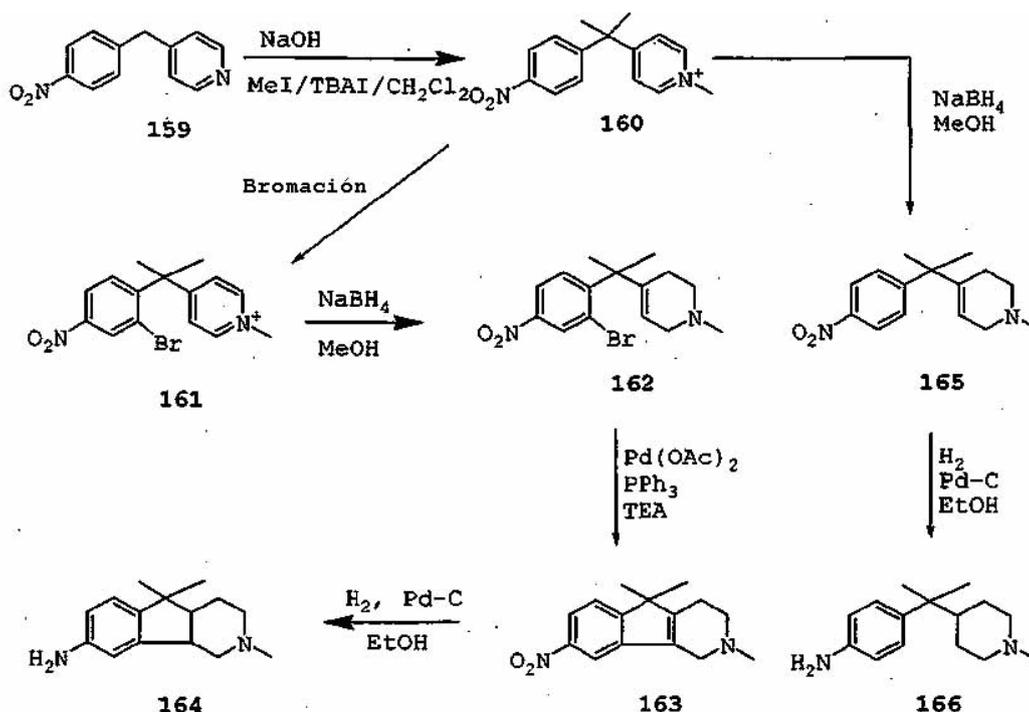
Esquema 37



Pueden prepararse heterociclos sustituidos mediante el procedimiento que se encuentra en el esquema 37. Se acoplan cloroheterociclos **154** (donde GS es OH) con una amina **155** a una temperatura adecuada, tal como una temperatura superior a aproximadamente 100 °C para dar el ácido aminonicotínico 2-sustituido **156**. Se hace reaccionar el ácido aminonicotínico 2-sustituido **156** con una amina sustituida en presencia de un agente de acoplamiento, tal como BOP-Cl y base, tal como TEA para formar la aminonicotinamida 2-sustituida **157**.

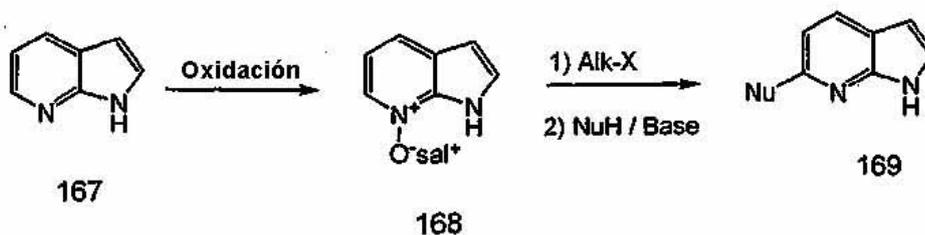
De forma alternativa, se acopla en primer lugar cloruro de 2-cloro-nicotinoilo **154** (donde GS es Cl) con R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>, tal como en presencia de base, p. ej., NaHCO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como IpOH o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para formar la amida **158**, después se acopla con una amina **155** para proporcionar la aminonicotinamida 2-sustituida **157**. Cuando A es un heterociclo rico en electrones pi, puede usarse la adición de KF, tal como KF al 40 % sobre alúmina en IpOH, a una temperatura superior a aproximadamente 100 °C, preferentemente aproximadamente 160 °C, en la formación de **157** a partir de **158**.

### Esquema 38



Puede prepararse 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluoren-6-ilamina mediante el procedimiento que se encuentra en el esquema 38. Se alquilan las nitrobenzilpiridinas **159**, tal como con MeI, en presencia de TBAI y base para formar el compuesto de piridinio **160**. Se halogenan los compuestos de piridinio **160**, tal como bromados con NBS, para formar los compuestos de piridinio bromados **161** que se reducen tal como con NaBH<sub>4</sub> para formar las tetrahydropiridinas **162**. El acoplamiento de tipo Heck proporciona el compuesto tricíclico **163**, que se redujo por medio de hidrogenación catalítica tal como usando Pd-C para formar los hexahidrofluorenos **164**. De forma alternativa, puede reducirse la sal de piridinio **160** a la tetrahydropiridina **165** tal como por medio de NaBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como MeOH. Puede reducirse el compuesto de nitrofenilo **165**, tal como con hidrogenación catalítica, para proporcionar la anilina bicíclica **166**.

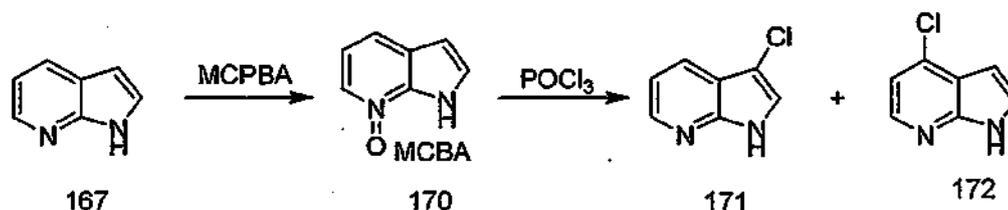
### Esquema 39



Pueden prepararse 7-azaindoles 6-sustituidos **169** mediante el procedimiento que se encuentra en el esquema 39. Puede lograrse la formación de una sal del N-óxido de 7-azaindol **168** mediante oxidación del 7-azaindol **167**, tal como con MCPBA. El tratamiento de la sal del N-óxido de 7-azaindol **168**, tal como la sal de O-MCBA del N-óxido de

7-azaindol o la base libre del N-óxido de 7-azaindol, con GS de alquilo, donde GS es haluro, ésteres de sulfonato, aminas terciarias, éteres (sales de trialquiloxonio tales como la sal de Meerwein metilada y la sal de Meerwein etilada) y similares, y alquilo es alquilo C<sub>1-4</sub> lineal y ramificado, preferentemente metilo, etilo e isopropilo, en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo, DMF, DMA o NMP, o éteres cíclicos tales como THF, dioxano, o ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo y similares, o alcoholes impedidos, tales como isopropanol, terc-butanol, alcohol sec-amílico y similares, forma la sal O-alquilada del N-óxido de 7-azaindol. La O-alquilación puede llevarse a cabo a una temperatura por encima de TA, preferentemente en un intervalo entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100 °C, más preferentemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80 °C. El tratamiento de la sal O-alquilada con nucleófilos, tal como con cianuro ac., tal como con KCN en presencia de base (sales de amonio, p. ej., NH<sub>4</sub>Cl; aminas terciarias, p. ej. diisopropiletilamina; bases inorgánicas, p. ej. carbonatos) y en un disolvente apropiado tal como una mezcla de alcohol acuosa (p. ej. EtOH/H<sub>2</sub>O) o acetonitrilo u otro disolvente dipolar a una temperatura por encima de TA, preferentemente en un intervalo entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100 °C, proporciona los intermedios deseados **169**. Otros nucleófilos potenciales incluyen tiocianatos, azidas, fenolatos, tiofenolatos, alcóxidos, nitritos, mercaptanos, aminas, anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno, cianoacetatos, fosfatos y H-fosfonatos. Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen anillos de diazol/triazol con al menos dos átomos de nitrógeno en el anillo, tal como imidazoles, pirazoles, triazoles, tiadiazoles y oxadiazoles opcionalmente sustituidos y sus di- o tetrahidroanálogos o, en el caso de anillos heterocíclicos condensados, indazoles, bencimidazoles, benzotriazoles y similares.

#### Esquema 40



Pueden prepararse 3-cloro-7-azaindoles **171** y 4-cloro-7-azaindoles **172** mediante el procedimiento que se encuentra en el esquema 40. Puede prepararse la formación del *m*-clorobenzoato de 7-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinio **170** a partir del azaindol **167** mediante el procedimiento descrito por Schneller *et al.* [J. Org. Chem., 45:4045-4048 (1980)] o Benoit *et al.*, en el documento U.S. 2004/0044025. El tratamiento de la sal **170** con un oxihaluro, tal como POCl<sub>3</sub>, proporciona la mezcla de cloroderivados **171** y **172**.

Si es necesario, los compuestos de partida definidos en los esquemas 1-40 también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida y/o en forma de sales, con la condición de que esté presente un grupo formador de sales y que sea posible la reacción en forma de sal. Si así se desea, puede convertirse un compuesto de fórmulas I-IV en otro compuesto de fórmulas I-IV o uno de sus N-óxidos; puede convertirse un compuesto de fórmulas I-IV en una sal; puede convertirse una sal de un compuesto de fórmulas I-IV en el compuesto libre u otra sal; y/o puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de fórmulas I-IV en los isómeros individuales.

Pueden obtenerse N-óxidos de una manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de fórmulas I-IV con peróxido de hidrógeno o un perácido, p. ej. ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un disolvente inerte, p. ej. diclorometano, a una temperatura entre aproximadamente -10-35 °C, tal como aproximadamente 0 °C-TA.

Si en un compuesto de fórmulas I-IV o en la síntesis de un compuesto de fórmulas I-IV están protegidos o es necesario proteger uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, debido a que no deberían participar en la reacción, estos son grupos tales como los usados habitualmente en la síntesis de compuestos peptídicos y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deberían proteger los grupos funcionales afectados frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente por solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede determinar fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y en lo sucesivo.

La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación, se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York (1981), en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en "Methoden der organischen Chemie" (Procedimientos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª ed., volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974),

en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel (1982), y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de los hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

5 En las etapas adicionales del procedimiento, llevadas a cabo como se desee, pueden estar presentes grupos funcionales de los compuestos de partida que no deberían participar en la reacción en forma no protegida o pueden estar protegidos, por ejemplo, por uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente como "grupos protectores". Después, se eliminan los grupos protectores total o parcialmente de acuerdo con uno o más de los procedimientos allí descritos.

10 Pueden prepararse sales de un compuesto de fórmulas I-IV con un grupo formador de sales de una manera conocida *per se*. Así, pueden obtenerse sales de adición de ácidos de compuestos de fórmulas I-IV mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo, un dihalogenuro de un compuesto de fórmulas I-IV) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo, un monohalogenuro); esto puede efectuarse calentándola hasta que se funda o, por ejemplo, calentándola como un sólido bajo un vacío alto a temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 170 °C, expulsándose una moléculas de ácido por molécula de un compuesto de fórmulas I-IV.

Habitualmente, pueden convertirse sales en compuestos libres, p. ej., mediante tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Puede convertirse un compuesto de fórmulas I-IV, en las que Z es oxígeno, en el compuesto correspondiente en el que Z es azufre, por ejemplo, usando un compuesto de azufre apropiado, e. g. usando reacción con reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditía-2,4-difosfetano) en un hidrocarburo halogenado, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o un disolvente aprótico, tal como tolueno o xileno, a temperaturas de aproximadamente 30 °C a reflujo.

25 Todas las etapas de procedimiento aquí descritas pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferentemente bajo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia de o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, preferentemente tales como que sean inertes frente a los reactivos usados y capaces de disolverlos, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizadores, por ejemplo, intercambiadores de iones, normalmente, intercambiadores de cationes, por ejemplo, en forma de H<sup>+</sup>, en función del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, preferentemente de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de aproximadamente -80 a aproximadamente 60 °C, a TA, de aproximadamente -20 a aproximadamente 40 °C o al punto de ebullición del disolvente usado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, bajo presión cuando sea apropiado, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo argón o nitrógeno.

Puede haber sales presentes en todos los compuestos de partida y transitorios, si éstos contienen grupos formadores de sales. También puede haber sales presentes durante la reacción de tales compuestos, con la condición de que no perturben la reacción.

40 En determinados casos, normalmente en procedimientos de hidrogenación, es posible lograr reacciones estereoselectivas, permitiendo, por ejemplo, una recuperación más fácil de isómeros individuales.

Los disolventes de los que pueden seleccionarse aquellos adecuados para la reacción en cuestión incluyen, por ejemplo, agua, ésteres, normalmente alcanato inferior de alquilo inferior, p. ej., acetato de etilo, éteres, normalmente éteres alifáticos, p. ej., dietiléter, o éteres cíclicos, p. ej., THF, hidrocarburos aromáticos líquidos, normalmente benceno o tolueno, alcoholes, normalmente MeOH, EtOH o 1-propanol, IPOH, nitrilos, normalmente CH<sub>3</sub>CN, hidrocarburos halogenados, normalmente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, amidas de ácido, normalmente DMF, bases, normalmente bases nitrogenadas heterocíclicas, p. ej., piridina, ácidos carboxílicos, normalmente ácidos carboxílicos de alcano inferior, p. ej., AcOH, anhídridos de ácido carboxílico, normalmente anhídridos de ácido de alcano inferior, p. ej., anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, normalmente ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, p. ej., soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción del procedimiento. También pueden usarse tales mezclas de disolventes en el procesamiento, por ejemplo, en cromatografía.

La invención se refiere también a aquellas formas del procedimiento en las que se parte de un compuesto que puede obtenerse en cualquier etapa como transitorio y se llevan a cabo las etapas restantes, o se interrumpe el procedimiento en cualquier etapa, o se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se usa dicho material de partida en la forma de un derivado o sal reactivo, o se produce un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento de acuerdo con la invención y se procesa dicho compuesto *in situ*. En la realización preferida, se parte de aquellos materiales de partida que dieron lugar a los compuestos descritos anteriormente como preferidos.

También pueden obtenerse los compuestos de fórmulas I-IV, incluidas sus sales, en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presentes como solvatos).

5 Igualmente, son objeto de la presente invención nuevos materiales de partida y/o intermedios, así como procedimientos para su preparación. En la realización preferida, se usan tales materiales de partida y se seleccionan condiciones de reacción que permitan la obtención de los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de la invención, se conocen, están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse en analogía con o de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica.

10 Por ejemplo, puede prepararse la amina **1** por reducción del nitro correspondiente. Preferentemente, la reducción tiene lugar en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño(II) o hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado, tal como níquel Raney (preferentemente, entonces se usa hidrógeno bajo presión, p. ej., entre 2 y 20 bar de PtO<sub>2</sub>, en un disolvente apropiado, p. ej., un alcohol, tal como MeOH. Preferentemente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C, especialmente de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C.

15 También sería posible reducir el nitrocompuesto después de formar el compuesto de amida bajo condiciones de reacción análogas a las de la reducción de nitrocompuestos descrita anteriormente. Esto eliminaría la necesidad de proteger el grupo amino libre como se describe en el esquema 1.

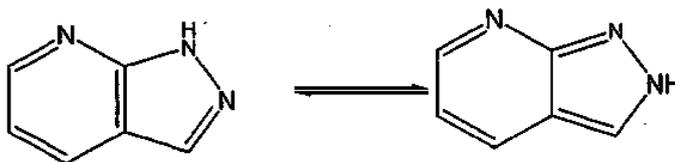
Para la preparación de materiales de partida, deberían protegerse, en caso necesario, grupos funcionales existentes que no participan en la reacción. Anteriormente o en los ejemplos se describen grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación.

20 Todos los demás materiales de partida se conocen, pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos o pueden obtenerse comercialmente; en particular, pueden prepararse usando procedimientos como los descritos en los ejemplos.

25 En general, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por tanto, pueden existir en forma de isómeros ópticos, así como en forma de sus mezclas racémicas o no racémicas. Pueden obtenerse los isómeros ópticos por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, p. ej., por formación de sales diastereoisoméricas mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son los ácidos tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditluoiltartárico y canforsulfónico y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros por cristalización seguida de la liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral escogida de forma óptima para aumentar al máximo la separación de los enantiómeros. Otro procedimiento disponible más implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Pueden separarse los diastereoisómeros sintetizados por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después hidrolizarlos para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. Igualmente, pueden obtenerse de los compuestos ópticamente activos de la invención usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

40 Los compuestos de presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, aparecer como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros solos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. La totalidad de tales formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, por ejemplo, como se ilustra a continuación:



45 La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

50 Los compuestos también pueden aparecer en formas isoméricas de doble enlace cis- o trans- o E- o Z-. La totalidad de tales formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Puede haber sustituyentes en restos de anillo (p. ej., fenilo, tienilo, etc.) unidos a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden representarse no unidos a un átomo específico, mediante lo cual se pretende que se unan a cualquier átomo disponible que no esté sustituido ya por ningún átomo distinto de H (hidrógeno).

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillos. Tales sistemas de anillos heterocíclicos puede unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del sistema de anillos.

De forma alternativa, puede sintetizarse un compuesto de cualquiera de las fórmulas definidas en el presente documento de acuerdo con cualquiera de los procedimientos definidos en el presente documento. En los procedimientos definidos en el presente documento, pueden realizarse las etapas en un orden alternativo y pueden ir precedidas, o seguidas, de etapas adicionales de protección/desprotección según sea necesario. Los procedimientos pueden comprender adicionalmente el uso de condiciones de reacción apropiadas, incluidos disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (p. ej., LDA, DIEA, piridina,  $K_2CO_3$  y similares), catalizadores y formas salinas de los anteriores. Se pueden aislar los intermedios o seguir con ellos *in situ*, con o sin purificación. Los procedimientos de purificación se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (de fases líquidas y gaseosas, de lecho móvil simulado ("LMS")), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. Las condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) se conocen en la técnica y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

Como puede apreciarse por el experto en la técnica, no se pretende que los esquemas sintéticos anteriores comprendan una lista exhaustiva de todos los medios por los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en la presente solicitud. Para los expertos en la técnica resultarán evidentes procedimientos adicionales. Adicionalmente, pueden realizarse las diversas etapas sintéticas descritas anteriormente en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos inhibidores descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup>. Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2<sup>a</sup> Ed. (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky: *The practice of Peptide Synthesis* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne: *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> Ed., Wiley-VCH (1997); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Pueden modificarse los compuestos de la presente invención uniendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (p. ej., la sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan solubilidad para permitir la administración por inyección, modifican el metabolismo y modifican la velocidad de excreción.

Los ejemplos siguientes contienen descripciones detalladas de los procedimientos de preparación de compuestos de fórmulas I-IV. Estas descripciones detalladas se encuentran dentro del alcance y sirven para ejemplificar los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente, que ilustran la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros tales como DMF, THF,  $CH_2Cl_2$  y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implicaban compuestos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo una atmósfera de  $N_2$ . La cromatografía ultrarrápida se realizó usando una columna de gel de sílice de Aldrich Chemical Company (200-400 mesh, 60 Å) o pre-empaquetada de Biotage. La cromatografía en capa fina (CCF) se realizó con placas de CCF de gel de Analtech (250  $\mu$ ). La CCF preparativa se realizó con placas de gel de sílice de Analtech (1000-2000  $\mu$ ). La HPLC preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC de Beckman o Waters, con TFA/ $H_2O$  al 0,1 % y TFA/ $CH_3CN$  al 0,1 % como fase móvil. El flujo fue de 20 ml/min y se usó un procedimiento de gradiente. Se determinaron espectros de RMN de  $^1H$  con espectrómetros de RMN-TF superconductores que funcionaban a 400 MHz o un instrumento de Varian a 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm de campo bajo a partir del estándar interno de tetrametilsilano. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN coherentes con las estructuras asignadas. Se determinaron espectro de masas (EM) en un espectrómetro de masas de electropulverización API 165 de Perkin Elmer - SCIEX (positivo y/o negativo) o un CL-EM MSD 1100 de HP con ionización por electropulverización y detección cuadrupolar. Todas las partes son en peso y las temperaturas son en grados centígrados, a menos que se indique lo contrario.

**Preparación I - 3-nitro-5-trifluorometil-fenol**

Se mezclaron juntos 1-metoxi-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (10 g, Aldrich) y piridina-HCl (41,8 g, Aldrich) y se calentaron a 210 °C sin disolvente en un matraz abierto. Después de 2,5 h, se enfrió la mezcla hasta TA y se repartió entre HCl 1 N y EtOAc. La fracción de EtOAc se lavó con HCl 1 N (4x), salmuera (1x), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para formar 3-nitro-5-trifluorometil-fenol como un sólido blanquecino.

**Preparación II - (R)-2-(5-nitro-2-trifluorometil-fenoximetil)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina.**

A una solución de 5-nitro-2-trifluorometilfenol (2,83 g, 13,7 mmol), (R)-(+)-(terc-butoxi-carbonil)-2-pirrolidinmetanol (2,75 g, 13,7 mmol) y PPh<sub>3</sub> (3,58 g, 13,7 mmol) en 24 ml de THF, enfriada a -20 °C, se le añadió gota a gota durante 1,5 h una solución de 12 ml de THF que contenía DEAD (2,43 g, 13,9 mmol). La mezcla se volvió rojo intenso. La reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró a vacío y se trató con una pequeña mezcla de hexanos y Et<sub>2</sub>O. Después de la sonicación, se eliminaron por filtración los sólidos y el filtrado se concentró a vacío. Se disolvió el producto en bruto en una cantidad muy pequeña de EtOAc y Et<sub>2</sub>O, después se diluyó con hexanos, que se lavaron una vez con HCl 0,1 N, 3 veces con NaOH 2 N y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso transparente.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente

- a) (S)-1-Boc-2-(3-nitro-5-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidina
- b) 2-(5-nitro-2-trifluorometil-fenoximetil)-tetrahidro-furano
- c) (R)-2-((3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)-tetrahidrofurano

**Preparación III - éster terc-butílico de ácido (S)-2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico**

Se cargó un matraz con 5-nitro-2-pentafluoroetilfenol (945,0 mg, 3,7 mmol), PPh<sub>3</sub> (965,0 mg, 3,7 mmol), S-(+)-(1-terc-butoxicarbonil)2-pirrolidin-metanol (740 mg, 3,7 mmol) y THF (9 ml). Se agitó la mezcla para disolver los sólidos y se enfrió hasta -20 °C. Se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,738 ml, 3,8 mmol) en THF (4 ml) durante 2 h usando una bomba de jeringa, manteniendo la temperatura de la reacción entre -10 y -20 °C. Se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante 19 h. Se extrajo el THF y se disolvió la mezcla en bruto en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título como un líquido viscoso.

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente

(R)-3-(3-nitro-5-trifluorometil-fenoxi)-tetrahidrofurano

**Preparación IV - (S)-2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoximetil)-pirrolidina**

A una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se le añadió TFA (2,5 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y después NaOH 2 N. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente

- (S)-2-(3-nitro-5-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidina
- (R)-2-(5-nitro-2-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidina

**Preparación V - (S)-1-metil-2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoximetil)-pirrolidina**

Se agitó una solución de (S)-2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoximetil)-pirrolidina (est 603,0 mg, 1,8 mol), formaldehído (al 37 % en agua, 1 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (600 mg, 2,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a TA durante 15 h. La reacción se desactivó con agua y la fase orgánica se lavó con NaOH 2 N. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente

- a) (S)-1-metil-2-((3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)pirrolidina sustituyendo NaBH(OAc)<sub>3</sub> por NaBH<sub>3</sub>CN y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por CH<sub>3</sub>CN. El pH de la reacción se monitoriza y se ajusta a ~7 con AcOH.
- b) (R)-1-metil-2-(5-nitro-2-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidina.

**Preparación VI - 1-[2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina**

Se cargó un matraz con 5-nitro-2-pentafluoroetilfenol (3,67 g, 14,2 mmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (9,71 g, 57,1 mmol) y DMF (20 ml), se combinó con  $K_2CO_3$  (5,9 g, 42,1 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta TA, se llevó a EtOAc y se lavó con NaOH 2 N y salmuera. La fase orgánica se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío. La fase acuosa se acidificó, se extrajo con EtOAc y se secó con  $MgSO_4$ , se filtró, se concentró a vacío y se combinó con la otra porción. Se purificó el compuesto del título por cromatografía en columna usando MeOH al 0-10 % en  $CH_2Cl_2$ .

**Preparación VII - 4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina**

Se cargó un matraz con 1-[2-(5-nitro-2-pentafluoroetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (1,8 g) y MeOH (25 ml) y se colocó bajo argón. Se añadió Pd/C cuidadosamente y se reemplazó la atmósfera con  $H_2$ . Se agitó la reacción durante 2,5 días a TA. Se cubrió la reacción con  $N_2$ , se filtró a través de una almohadilla de Celite y se evaporó. La mezcla se incorporó a una pequeña cantidad de acetona y se filtró a través de un tapón de gel de sílice usando 90:10:1 ( $CH_2Cl_2$ :MeOH: $NH_4OH$ ). Se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente

- a) (R)-3-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenilamina
- b) (R)-3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-5-(trifluorometil)bencenamina
- c) (R)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)bencenamina
- d) (S)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(perfluoroetil)bencenamina
- e) (S)-2-(3-amino-5-trifluorometil-fenoximetil)-1-metil-pirrolidina
- f) 3-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-4-trifluorometil-fenilamina
- g) éster terc-butílico de ácido (S)-2-(5-amino-2-pentafluoroetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico
- h) 1-(7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
- i) 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona
- j) 3-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenamina

**Preparación VIII - éster terc-butílico de ácido (S)-2-[1-(4-amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico**

A una mezcla de 2-(4-amino-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (1,30 g), éster terc-butílico de ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (1,00 g),  $PPh_3$  (1,56 g) y tamices moleculares de 4 Å en THF (100 ml) se le añadió DEAD (0,93 ml) lentamente. Se agitó la reacción a TA durante 5 h y a reflujo durante la noche. Después de filtrar para eliminar los sólidos, se concentró el filtrado y se llevó el residuo a éter. La fase orgánica se lavó con  $NaHCO_3$  saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó para dar un material en bruto como un aceite marrón muy viscoso que se purificó por cromatografía a través de gel de sílice (400 g, EtOAc/ $Et_3N$ /hexanos de 2:1:7 a 3:1:6) para proporcionar éster terc-butílico de ácido (S)-2-[1-(4-amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico como un aceite marrón claro.

Se preparó 4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-trifluorometil-etil)-fenilamina de forma similar al procedimiento explicado anteriormente sin tamices moleculares de 4 Å, sustituyendo DEAD por DIAD y usando  $PPh_3$  como reactivo unido a polímero y MeOH.

**Preparación IX - 4-(5-amino-2-(perfluoroetil)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

Se preparó 4-(5-amino-2-(perfluoroetil)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 1-Boc-4-(5-nitro-2-pentafluoroetil-bencil)-piperazina de forma similar a la descrita en la preparación de 4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina.

**Preparación X - N-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-acetamida**

Se disolvió 3-bromo-5-(trifluorometil)fenilamina (5 g, Alfa-Aesar) en AcOH (140 ml) y se añadió  $Ac_2O$  (5,9 ml, Aldrich). Se agitó la reacción a TA durante la noche. Se añadió la mezcla lentamente a  $H_2O$  (~700 ml), formando un precipitado blanco. Se aisló el sólido por filtración, se lavó con  $H_2O$  y se secó a vacío para proporcionar N-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-acetamida.

**Preparación XI - N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida**

Se desgasificó alilpiperidina (1,96 g, Lancaster) a vacío, se disolvió en 9-BBN en THF 0,5 M (31,2 ml, Aldrich) y se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió hasta TA. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una mezcla desgasificada de N-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-acetamida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,8 g), DMF (32,1 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml). Se añadió la solución de alilpiperidina y se calentó hasta 60 °C durante 3 h. Después de enfriarla hasta TA y recalentarla a 60 °C durante 6 h, se enfrió la mezcla hasta TA y se vertió en H<sub>2</sub>O. Se extrajo de la mezcla con EtOAc (2x) y la porción de EtOAc se lavó con HCl 2 N (2x) y salmuera. Se combinaron las fases acuosas y se ajustó el pH hasta ~11 con NaOH (al 15 %), formando una suspensión turbia. Se extrajo la suspensión turbia con EtOAc (2x) y la porción de EtOAc se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida como un aceite marrón que solidificó a vacío.

**Preparación XII - 3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenilamina**

Se disolvió N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida (1,33 g) en EtOH (40 ml) y se añadió HCl 12 N (40 ml). Después de agitarlas durante la noche a 70 °C y TA, se concentró la mezcla a vacío, proporcionando 3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenilamina como un aceite marrón.

**Preparación XIII - 3-amino-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo**

Se añadió LDA (solución 2,0 M, 5,0 ml) a una solución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (2,03 g, 10,2 mmol) en 10 ml de THF anhidro a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 10 min, se añadió yodometano (0,44 ml, 9,69 mmol) gota a gota, se retiró el baño frío, se calentó gradualmente la reacción hasta TA y se agitó a TA durante 20 min, después se enfrió hasta -78 °C. Se añadió LDA (solución 2,0 M, 4,60 ml) gota a gota, después de 20 min se añadió yodometano (0,44 ml), se calentó gradualmente la mezcla hasta TA durante la noche, se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. La eliminación de los disolventes proporcionó un aceite incoloro, que era una mezcla del material de partida, producto monometilado y el compuesto deseado. Se usó la mezcla en la reacción siguiente sin purificación. Se agitaron la mezcla (1,5 g), 1-metil-3,5-dinitro-1H-piridin-2-ona (1,50 g) y 50 ml de solución de amoníaco (solución 2,0 M en MeOH) en un recipiente cerrado a 60 °C durante la noche. Se eliminaron los compuestos volátiles, se mezcló el residuo con Pd/C (al 10 % en peso, 0,50 g) en 40 ml de MeOH, se colocó bajo H<sub>2</sub> y se agitó a TA durante 2 h, se filtró a través de Celite® y se condensó para proporcionar una mezcla que contenía 3-amino-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo.

**Preparación XIV - N-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida**

Se preparó N-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida a partir de alilmorfolina y N-(3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-acetamida de forma similar a la descrita en la preparación de N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida.

**Preparación XV - 3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenilamina**

Se preparó 3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenilamina a partir de N-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida de forma similar a la descrita en la preparación de 3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenilamina.

**Preparación XVI - N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida**

Se preparó N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida a partir de 1-metil-4-metilen-piperidina de forma similar a la descrita en la preparación de N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida.

**Preparación XVII - 1-nitro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benceno**

Se sintetizó 1-nitro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benceno mediante el procedimiento descrito por Freskos [Synthetic Communications, 18(9):965-972 (1988)].

**Preparación XVIII - 4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)fenilamina**

Se preparó 4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)fenilamina a partir de 1-nitro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benceno de forma similar al procedimiento de preparación de 4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina.

**Preparación XIX - (S)-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona**

Se agitó una mezcla de 3,3-dimetil-6-nitroindolina (385 mg, 2 mmol), ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (250 mg, 2,2 mmol), HOBt (266 mg, 2 mmol), EDAC (700 mg, 3,5 mmol) y DIEA (2 ml) en DCM (50 ml) a TA durante la noche. La mezcla de reacción se lavó a su vez con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 50 ml), HCl acuoso (0,5 N, 50 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se concentró la fase de DCM a vacío para dar el compuesto deseado. EM: (ES+) 291(M+H). Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - 290,31.

**Preparación XX - (S)-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona**

Se purgó una solución de (3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (400 mg) en EtOH (30 ml) con N<sub>2</sub>. Después, se añadió Pd/C (al 10 %, 233 mg) y se mezcló bien. Se cerró el sistema, se hizo el vacío y después se purgó con H<sub>2</sub> con un globo. Se completó la reacción en dos horas. Se eliminó el Pd/C por filtración a través de una capa de Celite®. Se lavó la capa de Celite® con MeOH y se concentró el filtrado combinado para dar la amina deseada. EM: (ES+) 261 (M+H). Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NsO<sub>2</sub> - 260,31.

**Preparación XXI - éster terc-butílico de ácido (S)-2-[1-(3-amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:**

A una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (1,30 g), éster terc-butílico de ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (1,04 g), PPh<sub>3</sub> (2,64 g) y tamices moleculares de 4 Å en THF (100 ml) se le añadió DEAD (1,55 ml) lentamente. Se agitó la reacción a TA durante 4 h y a reflujo durante la noche. Tras la filtración para eliminar los sólidos, se concentró el filtrado y se llevó el residuo a Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar un compuesto en bruto como un aceite marrón muy viscoso, que se purificó por cromatografía a través de gel de sílice (500 g, EtOAc en hexanos del 30 % al 50 %) para proporcionar éster terc-butílico de ácido (S)-2-[1-(3-amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico como un aceite marrón claro.

**Preparación XXII - 1-metil-3,5-dinitro-1H-piridin-2-ona**

Se añadió gota a gota 1-metil-1H-piridin-2-ona (6,67 g, 61,2 mmol) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 ml) manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. Se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> (19,3 g, 612 mmol) a lo anterior manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de añadir todo el HNO<sub>3</sub>, se elevó la temperatura lentamente hasta 150 °C y se llevó a cabo la reacción durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se vertió en hielo. Se filtró el precipitado amarillo resultante y se secó bajo presión reducida, proporcionando 1-metil-3,5-dinitro-1H-piridin-2-ona como un sólido amarillo.

**Preparación XXIII - éster terc-butílico de ácido 3-nitro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico**

Se añadieron 1-metil-3,5-dinitro-1H-piridin-2-ona (6,0 g, 30,15 mmol) y éster terc-butílico de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (6,6 g, 33,15 mmol) a una solución 2 M de NH<sub>3</sub> en MeOH (225 ml, 452,3 mmol) en un tubo cerrado. Se calentó la reacción hasta 70 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente y se recristalizó el sólido amarillo a partir de MeOH, proporcionando éster terc-butílico de ácido 3-nitro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico como un sólido de color tostado.

**Preparación XXIV - [1,6]naftiridin-3-ilamina**

Se añadió éster terc-butílico de ácido 3-nitro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico (1,0 g, 3,6 mmol) a EtOH (10 ml) en un tubo cerrado. Se añadió Pd/C al 10 % (500 mg) y se calentó la mezcla hasta 170 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con EtOH (10 ml) y se filtró a través de Celite®. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, proporcionando [1,6]naftiridin-3-ilamina como un sólido amarillo.

**Preparación XXV - 5-nitro-2-pentafluoroetilfenol**

Se combinaron 2-metoxi-4-nitro-1-pentafluoroetilbenceno (9,35 g) y clorhidrato de piridina en un matraz de fondo redondo, se calentaron a 210 °C durante 1 h y después se enfriaron hasta TA. Se diluyó la mezcla con EtOAc y HCl 2 N (> 500 ml) hasta disolver todo el residuo. Se eliminó la fase orgánica, se lavó con HCl 2 N (2x) y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en hexanos y Et<sub>2</sub>O, se lavó con HCl 2N y después salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a vacío y se secó bajo alto vacío para proporcionar 5-nitro-2-pentafluorometilfenol.

**Preparación XXVI - 5-nitro-2-trifluorometil-fenol**

Se preparó 5-nitro-2-trifluorometil-fenol a partir de 1-metoxi-3-nitro-5-trifluorometil-benceno de forma similar a la descrita en la preparación de 5-nitro-2-pentafluoroetilfenol.

**Preparación XXVII - 6-nitro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

A un tubo de microondas secado en un horno se le añadieron 2-fluoro-5-nitroanilina (500 mg, 3,203 mmol), tioglicolato de metilo (0,3 ml, 3,203 mmol), TEA (3,0 ml, 22,42 mmol) y DMF (2 ml). Se encerró la mezcla resultante y se sometió a calefacción por microondas a 180 °C durante 15 min. Se enfrió la mezcla resultante hasta TA y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío para obtener un sólido marrón. EM (ES<sup>+</sup>): 210,5 (M+H). Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S - 210,21.

**Preparación XXVIII - 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

Se disolvió 6-nitro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (600 mg, 2,85 mmol) en HOAc (10 ml) por calefacción. Después de enfriarla hasta TA, se le añadió polvo de cinc (1,9 g, 28,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA bajo gas N<sub>2</sub>

durante 6 h. Se separó el polvo de Zn de la mezcla de reacción por filtración. Se eliminó el HOAc a vacío. Se extrajo el residuo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener un sólido marrón. EM (ES<sup>+</sup>): 180,52 (M+H). Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS - 180,23.

#### Preparación XXIX - 5,5-dimetil-dihidro-furan-2-ona

- 5 Se disolvió levulinato de etilo (50g) en 500 ml de dietiléter/benceno (1/1 v/v), se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (127 ml, en dietiléter 3 M) durante 2 h. Se evaporó el éter y se calentó la solución de benceno resultante a reflujo suave durante 3 h. Se eliminó el benceno y se redisolvió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 N, H<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub> conc. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 5,5-dimetil-dihidro-furan-2-ona.

#### Preparación XXX - 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

- 10 Se suspendió AlCl<sub>3</sub> (7 g, 52,5 mmol) en benceno (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota 5,5-dimetil-dihidro-furan-2-ona (2 g, 17,5 mmol) en benceno (5 ml). Se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla hasta 90-100 °C durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se vertió en una mezcla de agua/hielo. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, H<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub> sat. Se extrajeron las fases acuosas con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificaron por cromatografía en columna para dar 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona.

#### Preparación XXXI - oxima de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

- 20 Se disolvió 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (2,2 g, 12,6 mmol) en EtOH (10 ml) y se añadieron NH<sub>2</sub>OH.HCl (1,05 g, 15,2 mmol) y NaOAc (2,0 g, 24 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h, después de lo cual se forma una suspensión amarilla. Se enfrió la suspensión hasta TA y se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar oxima de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona.

#### Preparación XXXII - 5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

- 25 A la oxima de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (2,2 g, 11,6 mmol) se le añadió PPA (60 g). Se colocó la mezcla en un baño de aceite precalentado (120 °C) durante 5 min. Se retiró el recipiente de reacción del baño de aceite. La CCF mostró una mancha nueva y un poco de material de partida. Se calentó durante otros 5 min, se enfrió hasta 50 °C y se vertió en una mezcla de H<sub>2</sub>O/hielo. Se filtraron los sólidos formados y se lavaron con H<sub>2</sub>O para dar 5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona.

#### Preparación XXXIII - 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

- 30 Se disolvió 5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (1,5 g, 8,0 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió LAH (0,5 g al 60 % en aceite, 13 mmol) en porciones. Se calentó la reacción a reflujo durante 2 h. La CCF mostró una mancha nueva al lado de la lactama de partida. Se añadieron otros 360 mg de LAH y se calentó la mezcla durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O hasta que cesó el chisporroteo, seguido por NaOH 2 N. Se agitó durante 15 min a TA. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3,8 g) y se agitó la mezcla durante 15 min seguido de filtración sobre Celite®. Se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina.

- 35 **Preparación XXXIV - 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina**

- 40 Se enfrió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,5 ml) en un baño de salmuera/hielo. Se añadió gota a gota 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (1,1 g, 6,3 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante 30 min. Se añadieron lentamente HNO<sub>3</sub> (0,26 ml, 6,3 mmol) y más H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,5 ml). Se agitó la reacción a 0-15 °C durante 2 h, se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina.

#### Preparación XXXV - 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamina

- 45 Se disolvió 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (350 mg, 1,6 mmol) en MeOH. Se reemplazó la atmósfera por argón y se añadió una cantidad catalítica de Pd/C. Se reemplazó la atmósfera por H<sub>2</sub> y se agitó la reacción durante 72 h a TA. Se filtró el Pd/C y se eliminó el MeOH para dar 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamina.

#### Preparación XXXVI - 1-(4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona

- 50 Se calentó a reflujo 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,08 g) en 10 ml de anhídrido acético durante 2 h, se enfrió hasta TA, se diluyó con agua (100 ml), se neutralizó hasta pH 7 con NaHCO<sub>3</sub> (sólido) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la porción orgánica con salmuera y la eliminación de los disolventes proporcionó 1-(4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona como un sólido.

**Preparación XXXVII - 1-(7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona**

5 Se colocó la mezcla de 1-(4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (0,97 g) y Pd/C (al 10 % en peso, 0,20 g) en 10 ml de MeOH bajo H<sub>2</sub>, se agitó a TA durante 2 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. La eliminación de los disolventes dio 1-(7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona como un aceite viscoso blanquecino.

**Preparación XXXVIII - 1-metil-5-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol y 1-metil-6-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol**

10 Se disolvieron 5-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (4,45 g, 19,1 mmol, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 g, 23,0 mmol, 1,2 eq.) y yoduro de metilo (1,2 ml, 19,1 mmol, 1,0 eq.) en DMF (anhidra, 50 ml). Se agitó la reacción a TA durante 2 h. La CCF mostró principalmente material de partida. Se agitó la mezcla a TA durante otras 16 h. Se eliminó el DMF a vacío y se redisolvió el residuo en un mínimo de EtOAc caliente y se recristalizó (dio una mezcla). Se combinaron los cristales y las aguas madre y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/Hex del 0-25 %) proporcionó 1-metil-5-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (1 g) y 1-metil-6-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol. Se confirmaron las estructuras por RMN NOESY.

**15 Preparación XXXIX - 5-nitro-2-trifluorometilanisol**

20 Se enfriaron 140 ml de piridina en un recipiente grande que podía cerrarse hasta -40 °C. Se burbujeó en el interior ICF<sub>3</sub> desde un cilindro de gas que se había guardado en el congelador durante la noche. Después de añadir ICF<sub>3</sub> durante 20 min, se añadieron 2-yodo-5-nitroanisol (24,63 g) y polvo de cobre (67,25 g). Se cerró el recipiente y se agitó enérgicamente durante 22 h a 140 °C. Después de enfriar hasta -50 °C, se abrió cuidadosamente el recipiente de reacción y se vertió en hielo y Et<sub>2</sub>O. Se lavó repetidamente con Et<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O. Se calentó la mezcla de hielo - Et<sub>2</sub>O hasta TA. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (3x), después salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se eluyó el material a través de un tapón de gel de sílice (Hex:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4,5:1) para proporcionar 5-nitro-2-trifluorometilanisol.

**Preparación XL - 4-metoxipiridin-2(1H)-ona**

25 Se añadió anhídrido acético (36,3 ml) a N-óxido de 4-metoxipiridina (1,09 g) y se calentó la solución resultante hasta 130 °C y se agitó durante la noche. Después de 16 h de agitación, se concentró la mezcla en bruto en el evaporador rotatorio. Se añadieron 10 ml de una solución de MeOH-H<sub>2</sub>O 1:1 y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Después de 10 h, se concentró la mezcla hasta un sólido. Se recristalizó el sólido en AcCN, se filtró y se aclaró con éter.

**30 Preparación XLI - 2-cloro-4-metoxipiridina**

Se añadió POCl<sub>3</sub> (8,29 ml) a 4-metoxipiridin-2(1H)-ona (311 mg) a TA. Se calentó la reacción a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta TA, se añadieron hielo y DCM. Se lavó la fase acuosa con DCM y después se basificó la fase acuosa hasta pH 7-8 con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM para dar el compuesto deseado.

**Preparación XLII - ácido 2-cloro-4-metoxinicotínico**

35 Se añadió N-butil litio (5,59 ml) a una solución de 2-cloro-4-metoxipiridina (403 mg) en THF a -78 °C. Se agitó la solución resultante durante 2 h. Se burbujeó CO<sub>2</sub> a través de la mezcla y se agitó a -78 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con agua y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 7. Se eliminó el agua a vacío. Se suspendió el sólido en EtOH y se filtraron las sales.

**Preparación XLIII - 1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina**

40 En un RBF purgado con argón se suspendió 1-metil-5-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (2,0 g, 8,2 mmol, 1,0 eq.) en 50 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (cat.) y la atmósfera se reemplazó por H<sub>2</sub> (3X). Se agitó la reacción durante 16 h a TA a la presión del globo. Se eliminó por filtración el Pd y se eliminó el MeOH a vacío para proporcionar 1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina.

**Preparación XLIV - 1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina**

45 En un RBF purgado con argón se suspendió 1-metil-6-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (1,0 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) en 25 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (cat.) y la atmósfera se reemplazó por H<sub>2</sub> (3X). Se agitó la reacción durante 16 h a TA a la presión del globo. Se eliminó por filtración el Pd y se eliminó el MeOH a vacío para proporcionar 1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina.

**Preparación XLV - 5-nitrobenzo[d]tiazol**

50 Se calentó a reflujo 2-cloro-5-nitroanilina (5 g) en una mezcla de ácido fórmico-anhídrido acético 1:1 (28 ml) durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y precipitó un sólido. Se filtró el sólido, se aclaró con EtOAc y se secó. Se suspendió el sólido en i-PrOH (20 ml), se añadió Na<sub>2</sub>S-9H<sub>2</sub>O (1,25 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se

enfrió hasta TA y se evaporó el I-PrOH. Se añadió HCl (1 M) a la suspensión roja y precipitó un sólido amarillo. Se purificó el residuo por cromatografía usando un gradiente (EtOAc del 30 % a EtOAc) para dar 5-nitrobenzo[d]tiazol.

#### Preparación XLVI - benzo[d]tiazol-5-amina

5 Se disolvió 5-nitrobenzo[d]tiazol (150 mg) en THF (20 ml) a 0 °C y se le añadió AcOH (1 ml) seguido de polvo de cinc (1,65 g). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h y se filtró sobre una almohadilla de sílice (se aclaró con EtOAc). Se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron para dar benzo[d]tiazol-5-amina.

#### Preparación XLVII - 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído

10 Se calentó a reflujo una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 g, 84,7 mmol) y hexametilentetraamina (17,8 g, 127 mmol) en una solución de AcOH al 33 % (100 ml) durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml), se enfrió en la nevera y se cristalizó a partir de la solución, proporcionando 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído como un sólido blanco. EM (ES+): 147,1 (M+H). Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O - 146,05.

#### Preparación XLVIII - 2-Boc-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

15 Se disolvió 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (150 mg) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), DIEA (100 ul), DMAP (208 mg) y Boc<sub>2</sub>O (204 mg) y se agitó la mezcla durante 6 h a TA. Se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto, que se usó sin purificación adicional.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente, sustituyendo Boc<sub>2</sub>O por Ac<sub>2</sub>O:

20 a) 1-(4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona. M+H 249,3.

#### Preparación XLIX - 2-bromo-N-(4-metoxi-bencil)-5-nitro-benzamida

25 Se añadió lentamente PMB-amina (5,35 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 ml) a cloruro de 2-bromo-5-nitro-benzoilo (10,55 g) y NaHCO<sub>3</sub> (9,6 g) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l), se filtró, se lavó con HCl diluido, se secó, se filtró de nuevo, se concentró y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto como un sólido blanco. M+H 367. Calc. 366.

#### Preparación L - 2-bromo-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-metil-alil)-5-nitro-benzamida

30 A una suspensión de NaH (1,22 g) en DMF (130 ml) se le añadió 2-bromo-N-(4-metoxi-bencil)-5-nitro-benzamida (6,2 g) en DMF (60 ml) a -78 °C. Se calentó la mezcla hasta 0 °C, se añadió 3-bromo-2-metil-propeno (4,57 g) y se agitó la mezcla durante 2 h a 0 °C. Se vertió la reacción en agua helada, se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta una solución de DMF que se usó sin purificación adicional.

#### Preparación LI - 2-(4-metoxi-bencil)-4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

35 Se disolvió 2-bromo-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-metil-alil)-5-nitro-benzamida (23,4 mmol) en DMF (150 ml) y se añadieron Et<sub>4</sub>NCl (4,25 g), HCO<sub>2</sub>Na (1,75 g) y NaOAc (4,99 g). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min, después se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (490 mg) y se agitó la mezcla durante la noche a 70 °C. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta que precipitó el compuesto como un sólido blanco.

#### Preparación LII - 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

40 Se disolvió 2-(4-metoxi-bencil)-4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,0 g) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió CAN (9,64 g) y se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min, después se calentó hasta TA y se agitó durante 6 h. Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 300 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se recristalizó el material en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (1:1) para dar 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona como un sólido blanco.

#### Preparación LIII - 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

45 Se disolvió 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (230 mg) en THF (10 ml), se añadió BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S (400 ul) y se agitó la reacción durante la noche a TA. Se desactivó la reacción con MeOH (10 ml) y NaOH (200 mg) y se calentó a reflujo durante 20 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con HCl al 10 % (20 ml). Se trató la solución ácida con NaOH 5 N (15 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml), se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto como un sólido amarillo. M+H 207,2, Calc. 206.

#### Preparación LIV 3-metil-1-nitro-4-(pentafluoroetil)benceno

50 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con J.Med.Chem., 39:4608-4621 (1986).

**Preparación LV - 2-bromometil-4-nitro-1-pentafluoroetil-benceno**

Se disolvió 2-metil-4-nitro-1-pentafluoroetil-benceno (2,55 g) en CCl<sub>4</sub> (30 ml) y se añadieron AIBN (164 mg) y NBS (1,96 g). Se calentó la reacción a reflujo y se agitó durante 24 h. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto como un aceite que se usó sin purificación adicional.

**Preparación LVI - 1-metil-4-(5-nitro-2-pentafluoroetil-bencil)-piperazina**

Se añadió 2-bromometil-4-nitro-1-pentafluoroetil-benceno (2,6 g) a N-metilpiperazina (5 ml) y se agitó a TA durante 3 h. Se filtró la mezcla y se trató el filtrado con 1-clorobutano, se extrajo con HCl 2 N (100 ml). Se trató la solución ácida con NaOH 5 N (6 ml) y después se extrajo con EtOAc. Se eliminó la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto como un aceite.

**Preparación LVII - 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-pentafluoroetil-fenilamina**

Se preparó 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-pentafluoroetil-fenilamina a partir de 1-metil-4-(5-nitro-2-pentafluoroetil-bencil)-piperazina de forma similar a la descrita en la preparación de 4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina.

**Preparación LVIII - 1-Boc-4-(5-nitro-2-pentafluoroetil-bencil)-piperazina.**

Se disolvió 2-bromometil-4-nitro-1-pentafluoroetil-benceno (2,5 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió a N-Boc-piperazina (2,5 g) y NaHCO<sub>3</sub> (1 g) y se agitó a TA durante la noche. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano 2:8) para dar el compuesto como un sólido amarillo.

**Preparación LIX - 2,2-dideutero-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquin-7-ilamina**

Se cargó un matraz con 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (3,0 g, 15,81 mmol) en THF (50 ml) y se colocó bajo argón. Se añadió LiAlD<sub>4</sub> sólido (al 98 %, Aldrich) (2 g, 47,40 mmol) (burbujas lentas) y se calentó a reflujo durante 15 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con THF (50 ml) y se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl sat. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h y se evaporó. Se llevó el residuo a EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido rojo oscuro.

**Preparación LX - N-(2-cloro-5-nitrofenil)pivalamida**

Se disolvió 2-cloro-5-nitroanilina (3,36 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (1,99 ml) seguido de TEA (4,06 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 días y precipitó un sólido. Se filtró el sólido, se aclaró con MeOH. Se evaporaron las aguas madre, se filtró el sólido sobre una almohadilla de sílice y se evaporó el disolvente. Se secaron los sólidos blancos combinados.

**Preparación LXI - 2-isopropil-5-nitrobenzo[d]tiazol.**

Se suspendió N-(2-cloro-5-nitrofenil)pivalamida (3,1 g) en i-PrOH (30 ml), se añadió Na<sub>2</sub>S-9H<sub>2</sub>O (0,48 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 h. Se enfrió hasta TA y se evaporó el i-PrOH. Se añadió HCl 1 M a la suspensión roja y precipitó un sólido amarillo. Se filtró el sólido, se aclaró rápidamente con agua y MeOH y después se secó. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. Se combinaron los sólidos para dar 2-isopropil-5-nitrobenzo[d]tiazol.

**Preparación LXII - 2-isopropilbenzo[d]tiazol-5-amina**

Se preparó 2-isopropilbenzo[d]tiazol-5-amina a partir de 2-isopropil-5-nitrobenzo[d]tiazol de forma similar a la descrita en la preparación de benzo[d]tiazol-5-amina.

**Preparación LXIII - N,N-dimetil-5-nitrobenzo[d]tiazol-2-amina**

Se suspendió una mezcla de 2-fluoro-5-nitroanilina (1,7 g), tiocarbonildiimidazol (1,9 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 g) en DME seco (20 ml) y se agitó a TA durante 12 h. Se añadieron 20 ml de DMF y dimetilamina (al 40 % en agua, 8 ml) y se calentó la mezcla resultante a 65 °C durante 3 h y 12 h a TA. Se siguió la reacción por CLEM y se añadió más dimetilamina (5 ml) y se calentó de nuevo hasta que la reacción casi se completó. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se filtró en una almohadilla de sílice. Se eliminó el disolvente para dar N,N-dimetil-5-nitrobenzo[d]tiazol-2-amina.

**Preparación LXIV - N2,N2-dimetilbenzo[d]tiazol-2,5-diamina**

Se preparó N2,N2-dimetilbenzo[d]tiazol-2,5-diamina a partir de N,N-dimetil-5-nitrobenzo[d]tiazol-2-amina de forma similar a la descrita en la preparación de benzo[d]tiazol-5-amina.

**Preparación LXV - 2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-acetamida**

5 A la solución de clorhidrato de 4-nitrofenilamina (50 g, 0,247 mol), DIEA (128 ml, 0,74 mol, 3 eq.) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió gota a gota (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (52,5 ml, 0,37 mol, 1,5 eq) a 5-10 °C (con baño de hielo/agua). Después de agitar durante otra hora se separó la fase orgánica, se lavó con agua y NH<sub>4</sub>Cl sat., después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. Se trituró el producto en bruto con agua (300 ml), se filtró y se secó a vacío durante la noche para dar la 2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-acetamida deseada como un sólido amarillo. Ésta se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo una muestra analítica por medio de recristalización a partir de CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O como un sólido amarillo.

**Preparación LXVI - 2,2,2-trifluoro-1-(7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona**

15 A la mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-acetamida (65 g, 0,25 mol), paraformaldehído (42,4 g, 0,375 mol, 1,5 eq.) y HOAc (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra agitadora magnética y un baño de hielo/agua se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (300 ml) lentamente mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 40 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a 40 °C, se vertió en hielo, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (¡¡¡con cuidado!!) y NH<sub>4</sub>Cl sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado. Éste se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo una muestra analítica a través de cromatografía en columna en gel de sílice con eluyente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1).

**Preparación LXVII - 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina**

20 A la mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona (24 g, 0,087 mol), MeOH (300 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra agitadora magnética se le añadió LiOH (24 g). Se completó la reacción tras agitar durante 10 min a TA. Se concentró la mezcla, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró para dar el compuesto deseado como un sólido blanquecino. EM: (ES+) 179(M+H). Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 178,07.

**Preparación LXVIII - 7-amino-isoquinolina**

25 Se sometió la mezcla de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,5 g, 8,38 mmol) y Pd/C al 10 % (300 mg) en dietilenglicol (5 ml) al sintetizador de Smith bajo radiación de microondas a 220 °C durante 25 min. Se diluyó la mezcla resultante con MeOH y se filtró. Se concentró el filtrado y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, se aisló el compuesto deseado a través de cromatografía ultrarrápida (eluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1) como un sólido naranja. EM: (ES+) 145(M+H). Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> - 144,07.

**Preparación LXIX - ácido 2-fluoronicotínico**

35 En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado con llama equipado con un embudo de goteo y termómetro, bajo N<sub>2</sub>, se le añadió por medio de una cánula THF (250 ml). Se añadió LDA (2M en ciclohexano, 54 ml) por medio de una cánula mientras se enfriaba el matraz hasta -78 °C. A -78 °C, se añadió 2-fluoropiridina (8,87 ml) gota a gota durante 10 min. Se agitó la reacción durante 3 h. Se eliminó por soplado (con N<sub>2</sub>) la condensación se añadieron unos pocos cubos de CO<sub>2</sub> sólido a la mezcla. Se calentó la mezcla hasta TA una vez que la mezcla se volvió amarilla y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH hasta ~2,5 con HCl 5 N. Se concentró la mezcla a vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase de EtOAc con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se suspendió el sólido resultante en EtOAc (100 ml), se filtró, se lavó con EtOAc frío y se secó a 50 °C durante 1 h para proporcionar ácido 2-fluoronicotínico.

**Preparación LXX - cloruro de 2-fluoropiridin-3-carbonilo**

45 Se suspendió ácido 2-fluoropiridin-3-carboxílico (7 g) en SOCl<sub>2</sub> (100 ml). Después de calentar a reflujo durante 2 h, la mezcla se volvió homogénea. Se eliminó el exceso de SOCl<sub>2</sub> a vacío para proporcionar un sólido marrón como compuesto deseado.

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

cloruro de 2-cloro-5-fluoronicotinoilo

**Preparación LXXI - ácido 2,6-difluoronicotínico**

50 A una solución en agitación a -78 °C de LDA (91,34 ml de 1,8 M en heptano/THF/etilbenceno, 164,41 mmol) y THF (201 ml) se le añadió lentamente durante 20 min una solución de 2,6-difluoropiridina (18,92 g, 164,41 mmol) en THF (20 ml), de forma que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -70 °C. Después de la adición, se agitó la reacción durante 3 h a -78 °C. Se trató hielo seco (aproximadamente 22 g) con una corriente de gas N<sub>2</sub> antes de añadirlo a la mezcla durante un periodo de 5 min. La temperatura interna se elevó hasta -50 °C como consecuencia de una reacción exotérmica. Una vez se estabilizó la temperatura interna de nuevo a -78 °C, se agitó durante 30 min

antes de calentarla gradualmente hasta TA y después se agitó durante 18 h. La solución se acidificó hasta pH 2,5 con HCl (solución acuosa al 10 %). Se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron y se concentraron a vacío. Se trató el producto en bruto con Et<sub>2</sub>O frío. Se aisló el sólido beis por filtración y se lavó dos veces con cantidades pequeñas de éter dietílico frío para proporcionar el compuesto del título.

#### Preparación LXXII - N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida

Se disolvió 2-bromo-5-nitroanilina (10 g) en 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió DIEA (6,6 g) a la mezcla, seguido de DMAP (100 mg). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (4 g en 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a la mezcla. Después de agitar la mezcla a TA durante 3 h, se extrajo una vez con solución de NaHCO<sub>3</sub> sat. y una vez con salmuera, se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc:hexano de 1:1 a EtOAc al 100 % para proporcionar N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida como un sólido blanco. EM: 258 (M-1). Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - 259,06.

#### Preparación LXXIII - N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-enil)acetamida

Se enfrió una suspensión de 2 g de NaH (polvo al 95 %) en DMF anhidra (100 ml) hasta -78 °C, se añadió N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida (7 g) en DMF seca (50 ml) a la mezcla bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de calentar la mezcla hasta 0 °C, se añadió a la mezcla 3-bromo-2-metilpropeno (7,3 g en 20 de DMF seca). Se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se vertió la mezcla en un recipiente con hielo y se extrajo entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con hexano:EtOAc 7:2 para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla. EM: 314 (M+). Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - 313,15.

#### Preparación LXXIV - 1-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)etanona:

Se disolvió N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-enil)acetamida (4,5 g) en DMF anhidra (50 ml), se añadieron Et<sub>4</sub>NCl (2,5 g), formiato de sodio (1,2 g) y NaOAc (3 g) y se burbujeó la mezcla resultante con gas N<sub>2</sub> durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (350 mg) y se calentó la mezcla a 80 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. Después de concentrar la mezcla a vacío, se repartió entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, la fase orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con hexano:EtOAc 2:1 para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla. EM: 235 (M+). Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - 234,25.

#### Preparación LXXV - 3,3-dimetil-6-nitroindolina:

Se disolvió 1-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)etanona (1,8 g) en EtOH (50 ml), se añadió HCl 12 N (50 ml) y se calentó la mezcla resultante a 70 °C durante la noche. Después de concentrar la mezcla a vacío, se repartió entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo. EM: 193 (M+). Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 192,21.

#### Preparación LXXVI - 1-acetil-6-amino-3,3-dimetilindolina

Se disolvió 1-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)etanona (250 mg) en MeOH (20 ml), se burbujeó la mezcla con H<sub>2</sub> durante 10 min. Se añadió Pd/C al 10 % (50 mg) y se agitó la mezcla bajo H<sub>2</sub> durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un material cristalino blanco. EM: 205 (M+1). Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O - 204,27.

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente usando EtOAc como disolvente

7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

#### Preparación LXXVII - 1-metanosulfonyl-3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

A una suspensión agitada de clorhidrato de 3,3-dimetil-6-nitroindolina (2,9 g, 12,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) se le añadió TEA (4,48 ml, 32,2 mmol) y cloruro de metanosulfonyl (1,1 ml, 13,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 4h y se le añadió agua. Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 1-metanosulfonyl-3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol como un sólido amarillo.

#### Preparación LXXVIII - 1-metanosulfonyl-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamina

A una solución de 1-metanosulfonyl-3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (0,88 mg, 3,22 mmol) y AcOH (3,5 ml) en THF (100 ml) se le añadió polvo de cinc (14 g, 247 mmol) en porciones pequeñas. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 2 h y se filtró sobre una almohadilla de Celite®. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo en

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con NaOH 1 M. La fase orgánica resultante se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para dar 1-metanosulfonyl-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamina.

#### Preparación LXXIX - 2-terc-butil-5-nitro-fenilamina

5 Se enfrió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (1 l) hasta  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  con una bañera de hielo seco  $\text{IpOH}$  en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico y una sonda de temperatura. Se añadió 2-t-butilanilina (109 g, 730 mmol), dando un sólido grumoso. Una vez estabilizada la temperatura de la mezcla a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió  $\text{KNO}_3$  (101 g, 1001 mmol) por porciones, como el sólido, durante 4 h, manteniendo la temperatura entre  $-20$  y  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . Una vez añadido todo el  $\text{KNO}_3$ , se agitó la reacción durante la noche con calefacción gradual hasta TA. Se desactivó la reacción por dilución con  $\text{H}_2\text{O}$  y extracción 3x con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc varias veces con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (ac.), hasta que cesó la evolución del gas, después con salmuera. Se combinaron los extractos de EtOAc, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, dando un aceite negro. Se eluyó el aceite a través de una columna de gel de sílice de 36 x 7 cm un gradiente de etapas de EtOAc:hexanos de 5 %; 10 %; 15 %; 25 %; y 50 % (2 l cada etapa) dando 2-terc-butil-5-nitro-fenilamina como un sólido rojo.

#### 15 Preparación LXXX - 2-bromo-N-(2-terc-butil-5-nitro-fenil)-acetamida:

Se disolvieron 2-terc-butil-5-nitro-fenilamina (70 g, 359 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (1,5 l) bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió TEA (109 g, 1077 mmol) y se enfrió la solución hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió bromuro de bromoacetilo (207 g, 1023 mmol) y se calentó gradualmente la reacción hasta TA con agitación durante la noche. Se concentró parcialmente la reacción bajo presión reducida, se trató con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron los extractos de EtOAc con salmuera, se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, dando un aceite negro. Se eluyó este aceite a través de una columna de gel de sílice de 38 x 7 cm con eluyente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac.})}$  95:5:0,5, dando 2-bromo-N-(2-terc-butil-5-nitro-fenil)-acetamida como un sólido marrón.

#### 25 Preparación LXXXI - N-(2-terc-butil-5-nitro-fenil)-2-dimetilamino-acetamida:

Se combinaron 2-bromo-N-(2-terc-butil-5-nitro-fenil)-acetamida (80 g, 253 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (70 g, 506 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, entrada de  $\text{N}_2$  y un embudo de adición de presión compensada. Se añadió THF (1,75 l) y se enfrió la mezcla hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió DMA (400 ml de una solución 2 M en THF, 800 mmol) a la mezcla a través del embudo de adición de presión compensada durante 30 min. Se calentó gradualmente la mezcla hasta TA con agitación durante la noche. Se desactivó la reacción filtrándola a vacío y concentrando después el filtrado bajo presión reducida. Se eluyó el material recuperado a través de una columna de gel de sílice de 36 x 7 cm con EtOAc:hexanos al 50 %, dando N-(2-terc-butil-5-nitro-fenil)-2-dimetilamino-acetamida como un sólido marrón.

#### 30 Preparación LXXXII - N-(5-Amino-2-terc-butil-fenil)-2-dimetilamino-acetamida

Se disolvió N-(2-terc-butil-5-nitro-fenil)-2-dimetilamino-acetamida (25,8 g, 92 mmol) en EtOH (1,4 l) y 1,4-dioxano (200 ml). Se desgasificó la solución a vacío con agitación. Se añadió Pd/C al 10% (2,5 g) (como una suspensión en EtOH). Se desgasificó la mezcla de nuevo, después se cargó el recipiente de reacción con gas  $\text{H}_2$  (globo) y se agitó durante la noche a TA. Se filtró la reacción a través de Celite® con MeOH y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se eluyó el material recuperado a través de una columna de gel de sílice de 36 x 7 cm con un gradiente por etapas de 97,5:2,5:0,25 y 95:5:0,5 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac.})}$ , dando N-(5-amino-2-terc-butil-fenil)-2-dimetilamino-acetamida como un sólido marrón.

#### 40 Preparación LXXXIII - 1,2-dihidro-3-espiro-1'-ciclopropil-1H-indol:

Se suspendió una solución de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (5 g) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (100 ml) con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  secado en horno (20 g) y se calentó a reflujo durante 10 h. Después de enfriarla hasta TA, se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtrado con EtOH (50 ml). Se trató el filtrado combinado con  $\text{NaBH}_4$  (300 mg) y se agitó durante 3 h a TA. Se eliminaron los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre  $\text{H}_2\text{O}$  (160 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la fase orgánica con HCl acuoso (0,5N, 30 ml x 2). Se basificó la fase ácida con  $\text{NH}_4\text{OH}$  (ac. conc.) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el compuesto deseado como un aceite fino incoloro.

#### 45 Preparación LXXXIV - 6-nitro-1,2-dihidro-3-espiro-1'-ciclopropil-1H-indol:

50 Se añadió gota a gota 1',2'-dihidroespiro(ciclopropan-1,3'-[3H]indol) (1,8 g 12,4 mmol) durante un periodo de 20 min a una solución enfriada ( $-5$  a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ) de  $\text{NaNO}_3$  (1,3 g) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (conc., 30 ml). Después de la adición, se agitó la reacción durante otros 40 min, después se vertió la mezcla sobre hielo picado (200 g) y se basificó la mezcla resultante con  $\text{NH}_4\text{OH}$  (ac., conc.) con enfriamiento. La mezcla basificada se extrajo dos veces con EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de concentrar a vacío, se aisló el compuesto como un sólido gris oscuro.

55

**Preparación LXXXV - 1-(3-espiro-1'-ciclopropan-6-nitroindolin-1-il)etanona**

Se preparó 1-(3-espiro-1'-ciclopropan-6-nitroindolin-1-il)etanona a partir de 6-nitro-1,2-dihidro-3-espiro-1'-ciclopropil-1H-indol de forma similar a la descrita en la preparación de N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida, sustituyendo DIEA y DMAP por NaHCO<sub>3</sub>.

**5 Preparación LXXXVI - 1'-(3-espiro-1'-ciclopropan-6-aminoindolin-1-il)etanona**

Se preparó 1-(3-espiro-1'-ciclopropan-6-aminoindolin-1-il)etanona a partir de 1-(3-espiro-1'-ciclopropan-6-nitroindolin-1-il)etanona de forma similar a la descrita en la preparación de 1-acetil-6-amino-3,3-dimetilindolina.

**Preparación LXXXVII - (3-acetilamino-fenil)-amida de ácido 3-metil-but-2-enoico:**

10 Se añadió cloruro de 3,3-dimetilacrilóilo (3,3 ml, 29,3 mmol) a una mezcla de 3'-aminoacetanilida (4,40 g, 29,3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4,5 ml, 32,2 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 25 ml de THF a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se diluyó con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, después salmuera, se condensó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 15 al 30 %). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ES<sup>+</sup>): 233,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 232,28.

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

15 a) fenilamina de ácido 3-metil-but-2-enoico. EM (ES<sup>+</sup>): 176,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO - 175,23.

**Preparación LXXXVIII - N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acetamida:**

20 Se agitó la mezcla de (3-acetilamino-fenil)-amida de ácido 3-metil-but-2-enoico (1,05 g, 4,52 mmol) y AlCl<sub>3</sub> (5,0 g, 37,5 mmol, Aldrich, al 99,99 %) en 50 ml de clorobenceno anhidro a 120 °C (temperatura del baño de aceite) bajo N<sub>2</sub> durante la noche, se enfrió hasta TA, se vertió en 10 ml de HCl helado, se agitó durante 30 min y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se condensaron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (1 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ES<sup>+</sup>): 233,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 232,28.

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

a) 4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona EM (ES<sup>+</sup>): 175,6 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO - 175,23.

**25 Preparación LXXXIX - 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona:**

30 Se agitaron N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-acetamida (1,50 g, 6,46 mmol) en 10 ml de HCl (concentrado, al 37 %) y 30 ml de EtOH a 75 °C durante 4 h. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc/H<sub>2</sub>O, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se condensó para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ES<sup>+</sup>): 191,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O - 190,24.

**Preparación XC - 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina:**

35 Se calentó a reflujo una mezcla de 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,07 g, 5,62 mmol) y complejo de dimetilsulfuro borano (1,60 ml, 16,9 mmol) en 40 ml de THF anhidro bajo N<sub>2</sub> durante 15 h. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. Se calentó el residuo a reflujo en 20 ml de MeOH durante 2 h, después se añadieron 0,80 g de NaHCO<sub>3</sub> y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se filtró la mezcla, se condensó y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (del 5 al 10 % de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso. EM (ES<sup>+</sup>): 176,9 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N - 176,26.

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

a) 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina EM(ES<sup>+</sup>): 162,5 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N - 161,24.

**40 Preparación XCI - 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina:**

45 A 13 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (al 96 %) enfriado en un baño de hielo con sal se le añadió gota a gota 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (5,80 g, 36,0 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante 30 min, tras lo cual se inició la adición simultánea de HNO<sub>3</sub> (al 90 %, 1,70 ml, 36,0 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (al 96 %, 7 ml), se terminó la adición en 20 min, se agitó la mezcla de 0 °C a 15 °C durante 2 h, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavó la porción orgánica con salmuera, se condensó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (del 0 al 10 % de EtOAc en hexanos). Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo. EM (ES<sup>+</sup>): 206,9 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 206,24.

**Preparación XCII - 1-(4-nitro-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo:**

Se añadió NaOH (5,0 N, 80 ml) a una mezcla de 4-nitrofenilacetanitrilo (10,0 g, 61,7 mmol), 1,2-dibromoetano (8,0

ml, 92,5 mmol) y  $\text{Et}_4\text{NCl}$  (10,2 g, 61,7 mmol) en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a TA. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 24 h, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se acidificó con HCl (al 10 %, ac). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se condensó y se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento claro.

#### 5 Preparación XCIII - C-[1-(4-nitro-fenil)-ciclopropil]-metilamina:

Se calentó la mezcla de 1-(4-nitro-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo (3,0 g, 15,9 mmol) y complejo de borano THF (solución 1,0 M en THF, 32 ml, 32 mmol) en 50 ml de THF anhidro a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta TA, se desactivó con 2,5 ml de solución acuosa de AcOH al 50 %, después se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  (ac.). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se condensaron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna (del 1 al 2 % de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarronado claro. EM ( $\text{ES}^+$ ): 192,9. Calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  - 192,2.

#### 15 Preparación XCIV - 2,2,2-trifluoro-N-[1-(4-nitro-fenil)-ciclopropilmetil]-acetamida:

Se añadió  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (5,26 ml, 36,9 mmol) a una mezcla de C-[1-(4-nitro-fenil)-ciclopropil]-metilamina (2,37 g, 12,3 mmol) y TEA (8,6 ml, 61,5 mmol) en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a TA. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se eliminaron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se condensó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (del 10 al 20 % de EtOAc en hexanos) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino.

#### 20 Preparación XCV - 1-(7-nitro-4-espiro-1'-ciclopropan-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanaona:

Se añadió una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-1-(4-nitro-fenil)-ciclopropilmetil]-acetamida (3,10 g, 10,7 mmol) y paraformaldehído (0,54 g, 17,2 mmol) a una mezcla de 12 ml de AcOH glacial y 20 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a TA. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante 12 h, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con  $\text{NaHCO}_3$  (ac.),  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, después se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se condensaron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (del 10 al 20 % de EtOAc en hexanos) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

#### 25 Preparación XCVI - 7-nitro-4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Se agitó una mezcla de 1-(7-nitro-4-espiro-1'-ciclopropan-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanaona (0,32 g, 1,07 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,50 g, 14,2 mmol) en 7 ml de MeOH y 2 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  a TA durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac.), salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se condensó para dar el compuesto del título como un sólido amarillento claro. EM ( $\text{ES}^+$ ): 204,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  - 204,23.

#### 30 Preparación XCVII - N-[7-nitro-4-espiro-1'-ciclopropan-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbamato de terc-butilo:

Se agitó la mezcla de 7-nitro-4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,20 g, 0,98 mmol),  $\text{BOC}_2\text{O}$  (0,24 g, 1,08 mmol), DMAP (0,025 g, 0,20 mmol), DIEA (0,51 ml, 2,94 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a TA durante 2 h. Se eliminó el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (del 5 al 10 % de EtOAc en hexanos) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

#### 35 Preparación XCVIII - N-[7-amino-4-espiro-1'-ciclopropan-3,4-dihidro-1H-isoquinolin]carbamato de terc-butilo

Se colocó una mezcla de N-[7-nitro-4-espiro-1'-ciclopropan-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-2-carbamato de terc-butilo (0,27 g, 0,89 mmol) y Pd/C (0,05 g, al 10 % en peso) en 15 ml de MeOH bajo  $\text{H}_2$  que se proporcionó mediante un globo y se agitó a TA durante 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se condensó para el compuesto del título como un sólido blanco. EM ( $\text{ES}^+$ ): 274,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  - 274,36.

#### 40 Preparación XCIX - N-((1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)acetamida y N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-acetamida

Se disolvió 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (11,2 g, 83,8 mmol) en 400 ml de EtOAc, 100 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Se añadió Pd/C (2,8 g) seguido de 20 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Se introdujo  $\text{H}_2$  por medio de un globo y se agitó la mezcla a TA a presión del globo de  $\text{H}_2$  durante 8-12 h. Una vez consumida la mayoría del material de partida, se eliminó el catalizador por filtración a través de una almohadilla de Celite®. Se lavó la almohadilla mediante EtOAc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se recogió el sólido por filtración para proporcionar 471 g de N-((1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)acetamida. Se concentró el filtrado y se purificó en una columna (0-10 % de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  +  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para obtener N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-acetamida.

#### 45 Preparación C - diclorhidrato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanamina y diclorhidrato de (2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina

Se llevó N-((1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metil)acetamida (9,5 g, 41,1 mmol) a 90 ml de EtOH. Se añadieron

60 ml de HCl concentrado y se calentó la mezcla hasta 80-85 °C durante la noche. Después de enfriarla hasta TA, se recogió el sólido resultante como diclorhidrato de (1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)metanamina.

Se sintetizó el diclorhidrato de (2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina de forma similar a partir de (N-(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)metil)-acetamida (aislada a partir de la etapa anterior).

#### 5 Preparación CI - 3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

A una suspensión agitada de 4-ciano-7-azaindol (1 g, 6,0 mmol) en t-BuOH (60 ml) se le añadió tribromuro de piridinio (6,5 g, 20,19 mmol) en porciones pequeñas. Se agitó la solución a TA durante 2 h y se le añadió agua. Se evaporó el disolvente, precipitó un sólido que se filtró, se aclaró rápidamente con IPOH y se secó para dar 3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo.

#### 10 Preparación CII - 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

A una solución agitada de 3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (4 g) en CH<sub>3</sub>CN (75 ml) se le añadió AcOH (2 ml) seguido de polvo de cinc (4,63 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a TA y se filtró. Se evaporó el disolvente y se añadió MeOH. Precipitó un sólido, que se filtró y se secó.

#### Preparación CIII - clorhidrato de 4-aminometil-1,3-dihidro-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona

15 Se realizó la hidrogenación del 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo (100 mg) usando Pd/C (20 mg), HCl (al 37 %, 0,3 ml) en EtOH (3 ml) para dar clorhidrato de 4-aminometil-1,3-dihidro-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona.

#### Preparación CIV - 1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo

20 A 7-hidroxi-1H-pirroló[2,3-b]piridina (1,15 g, 8,57 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (30 ml) se le añadió yoduro de isopropilo (2,6 ml, 25,71 mmol) a TA. Se agitó la mezcla a 45 °C durante aproximadamente 40 h, antes de añadir más yoduro de isopropilo (2,6 ml, 25,71 mmol). Se calentó adicionalmente la mezcla a 55 °C durante la noche. Se evaporó la solución hasta sequedad a vacío. Se disolvió el residuo en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (40 ml) y se añadió lentamente una solución de cianuro de potasio (1,12 g, 17,14 mmol) en agua (10 ml) a TA. Se agitó la mezcla a 45 °C durante la noche, después se enfrió hasta 4 °C en un baño de hielo y se añadió lentamente NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). Se agitó enérgicamente la mezcla durante 1 h, después se recogieron los precipitados por filtración. Se aclaró la torta húmeda con agua fría y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. (EM-AR: 144,0568).

#### Preparación CV - diclorhidrato de (1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-metilamina y diclorhidrato de (2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)metanamina

30 Se prepararon diclorhidrato de (1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-metilamina y diclorhidrato de (2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)metanamina a partir de 1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo de forma similar a la descrita en la preparación de N-((1-acetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)metil)acetamida y N-(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)metil)-acetamida seguido de la preparación de diclorhidrato de 1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)metanamina y diclorhidrato de (2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina.

#### Preparación CVI - 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

35 A una mezcla de 2-fluoro-4-yodopiridin-3-carboxaldehído (0,25 g, 0,1 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,1 g) se le añadió hidrato de hidrazina (0,3 ml) en un vial de microondas. Se calentó la reacción a 130 °C durante 200 s. Se lavó el precipitado con agua y Et<sub>2</sub>O, dando lugar a un sólido blanco y se usó la 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina para la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### Preparación CVII - 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonitrilo

40 Se disolvió 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (802 mg, 3,27 mmol) en DMSO (10 ml), después se añadieron ácido p-toluensulfónico, sal sódica (583 mg, 3,27 mmol) y KCN (319 mg, 4,90 mmol). Se calentó la reacción a 100 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para proporcionar 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonitrilo como un sólido naranja claro.

#### Preparación CVIII - C-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-metilamina

45 Se disolvió 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonitrilo (290 mg, 2,01 mmol) en NH<sub>4</sub>OH acuoso (4 ml) y EtOH (4 ml) y después se le añadió níquel Raney húmedo (2 ml). Se puso la reacción bajo un globo de gas H<sub>2</sub> y se agitó durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®, lavándola con MeOH. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar C-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-metilamina como un sólido de color tostado.

#### Preparación CIX - 7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo

50 Se disolvió 4-cloro-7H-pirazolo[2,3-d]piridina comercialmente disponible (1 mg, 6,51 mmol) en DMSO (15 ml),

después se añadieron ácido p-touensulfónico, sal sódica (1,16 mg, 6,51 mmol) y KCN (635 mg, 9,76 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 17 h, se enfrió hasta TA y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se levaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo como un sólido amarillo claro.

**5 Preparación CX - diclorhidrato de C-(7H-pirrolo[2,3d]pirimidin-4-il)-metilamina**

Se disolvió 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo (86 mg, 0,597 mmol) en EtOH (2 ml), después se añadió HCl concentrado (0,2 ml, 2,39 mmol) y Pd/C al 10 % (20 mg). Se puso la reacción bajo un globo de gas H<sub>2</sub> y se agitó durante 6 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®, lavándola con MeOH. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar diclorhidrato de C-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metilamina como un sólido naranja.

**10 Preparación CXI - 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina:**

A una suspensión de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,0 g) y NaHCO<sub>3</sub> (45,2 g) en MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (1000 ml) se le añadió Oxone® (106 g) en porciones durante un periodo de 40 min. Se agitó la mezcla a TA durante 5 h. Se eliminó el sólido por filtración y se concentró el filtrado hasta un volumen de 200 ml. Se extrajo esta fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 7) para proporcionar 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

**15 Preparación CXII - ácido 6-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxílico**

En un RBF de 100 ml se combinaron ácido 2,6-difluoronicotínico (1,47 g, 9,24 mmol), (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanamina (1,36 g, 9,24 mmol), DIEA (2,39 g, 18,48 mmol) y THF (35 ml). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 9 h. Se eliminó un sólido beis por filtración. Se concentró el filtrado a vacío y después se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar más sólido beis, que también se aisló por filtración. Se combinaron los dos lotes de sólido beis y se disolvieron en NaOH 1 N (ac.). Se extrajo la solución acuosa una vez con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después con EtOAc antes de acidificarla hasta pH 4,5. Se aisló el precipitado amarillo resultante por filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Preparación CXIII - éster terc-butílico de ácido 7-[(2-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

Se agitó una mezcla ácido 2-amino-nicotínico (2,0 g, 14,5 mmol), éster terc-butílico de ácido 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (4,0 g, 14,5 mmol), TBTU (4,65 g, 14,5 mmol) y DIEA (5,0 ml, 29 mmol) en 50 ml de DMF a TA durante 16 h. Después, se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se condensó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (de 0 al 2 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>): 397,3 (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> - 396,22.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

N-(1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-il)-2-aminonicotinamida

2-amino-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)nicotinamida

N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-il)-2-fluoronicotinamida, como un sólido blanquecino. EM (ES<sup>+</sup>): 314,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> - 313,33.

N-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-2-fluoro-nicotinamida

3-(2-fluoronicotinamido)-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)nicotinamida

2-cloro-5-fluoro-N-(3-metil-2-(trifluorometil)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)nicotinamida

2-cloro-5-fluoro-N-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)nicotinamida

2-cloro-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-fluoronicotinamida

7-(2-cloro-5-fluoronicotinamido)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

2-cloro-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-fluoronicotinamida

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-il)-2-fluoronicotinamida: EM(ES<sup>+</sup>): 300,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O - 299.

**Preparación CXIV - 2-cloro-4-metoxi-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)nicotinamida**

A una solución de ácido 2-cloro-4-metoxinicotínico (100 mg) en DMF (1 ml) se le añadieron 2-metilbenzo[d]tiazol-6-

amina (131 mg), DMAP (13 mg), DIPEA (279 ml) y HATU (304 mg). Se agitó la mezcla durante 3h a 60 °C y después se enfrió hasta TA. Se repartió el residuo entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y salmuera y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se condensó. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía

Se preparó el compuesto siguiente de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

5 2-cloro-4-metoxi-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida.

**Preparación CXV - 2-fluoro-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-nicotinamida**

10 A una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (500 mg, 2,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se le añadió cloruro de 2-fluoronicotinoilo (532 mg, 3,33 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (932 mg, 11,09 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 18 h. Se separó el disolvente del sólido inorgánico por filtración. Se concentró el disolvente a vacío. Este producto en bruto se purifica en una columna usando DCM:MeOH = 95:5 para obtener un sólido marrón claro. EM *m/z*: 303,51 (M+H). Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S - 303,32.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente:

1. éster terc-butílico de ácido 7-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- 15 2. N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida
3. N-(4-terc-butil-fenil)-2-fluoro-nicotinamida
4. N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-fluoro-nicotinamida
5. N-(1-acetil-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol-6-il)-2-fluoro-nicotinamida
- 20 6. terc-butilo de ácido 7-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxílico
7. 2-fluoro-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-nicotinamida
8. 2-fluoro-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-nicotinamida
9. éster terc-butílico de ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-1-{3-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-fenil}-1-trifluorometil-etoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico
- 25 10. éster terc-butílico de ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-fenil}-1-trifluorometil-etoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico
11. (S)-2-fluoro-N-(3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
12. (R)-2-fluoro-N-(3-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
13. 2-fluoro-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)nicotinamida
- 30 14. 2-fluoro-N-(4-(perfluoroetil)-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinamida
15. 2-fluoro-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-(perfluoroetil)fenil)nicotinamida
16. (R)-2-fluoro-N-(3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
17. 2-fluoro-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)nicotinamida
18. N-(5-terc-butylisoxazol-3-il)-2-fluoronicotinamida
- 35 19. 2-fluoro-N-(naftalen-2-il)nicotinamida
20. 2-fluoro-N-(1,6-naftiridin-3-il)nicotinamida
21. N-(1-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-fluoronicotinamida
22. 2-fluoro-N-(quinolin-6-il)nicotinamida
23. 2-fluoro-N-(isoquinolin-3-il)nicotinamida
- 40 24. 2-fluoro-N-(isoquinolin-7-il)nicotinamida
25. N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida

26. 2-((5-(2-fluoronicotinamido)-2-(perfluoroetil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo
27. 2-fluoro-N-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-4-trifluorometil-fenil]-nicotinamida
28. 2-fluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida
29. N-[4-terc-butil-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenil]-2-fluoro-nicotinamida
- 5 30. 2-fluoro-N-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida
31. 2-fluoro-N-(1-metanosulfonil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-nicotinamida
32. 2-fluoro-N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida
33. 2-fluoro-N-[4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-nicotinamida
34. 2-fluoro-N-[3-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-4-pentafluoroetil-fenil]-nicotinamida
- 10 35. 2-fluoro-N-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
36. 2-fluoro-N-(4-pentafluoroetil-fenil)-nicotinamida
37. 2-fluoro-N-[3-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-4-trifluorometil-fenil]-nicotinamida
38. 2-fluoro-N-(2,2-dideutero-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-nicotinamida
39. (S)-N-(3,3-dimetil-1-(tetrahidrofuran-2-carbonil)indolin-6-il)-2-fluoronicotinamida.
- 15 Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente usando cloruro de 2-cloro-5-fluoronicotinoilo:
  1. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-(perfluoroetil)fenil)nicotinamida
  2. N-(benzo[d]tiazol-5-il)-2-cloro-5-fluoronicotinamida
  3. 2-cloro-5-fluoro-N-(2-isopropilbenzo[d]tiazol-5-il)nicotinamida
  - 20 4. 2-cloro-5-fluoro-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)nicotinamida
  5. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
  6. N-(4-terc-butilfenil)-2-cloro-5-fluoronicotinamida
  7. N-(1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-il)-2-cloro-5-fluoronicotinamida
  8. 2-cloro-N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fluoronicotinamida
  - 25 9. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropil-3-metilfenil)nicotinamida
  10. 2-cloro-5-fluoro-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)nicotinamida
  11. N-(4-bromofenil)-2-cloro-5-fluoronicotinamida
  12. 2-cloro-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoronicotinamida
  13. 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoronicotinamida
  - 30 14. 2-cloro-N-(2-etilbenzo[d]oxazol-5-il)-5-fluoronicotinamida
  15. N-(2-acetamidobenzo[d]tiazol-5-il)-2-cloro-5-fluoronicotinamida
  16. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)nicotinamida
  17. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)nicotinamida
  18. 2-cloro-5-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
  - 35 19. 2-cloro-5-fluoro-N-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)nicotinamida
  20. 2-cloro-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-fluoronicotinamida
  21. 2-cloro-5-fluoro-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)nicotinamida

22. 2-cloro-N-(4-etilfenil)-5-fluoronicotinamida  
 23. 2-cloro-5-fluoro-N-(3-metilbenzo[d]isotiazol-5-il)nicotinamida  
 24. 2-cloro-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida  
 25. 2-cloro-5-fluoro-N-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)nicotinamida  
 5 26. 2-cloro-5-fluoro-N-p-tolilnicotinamida  
 27. 2-cloro-N-(3-cloro-4-metilfenil)-5-fluoronicotinamida  
 28. 2-cloro-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-metilfenil)nicotinamida  
 29. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida  
 30. 2,5-dicloro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)nicotinamida  
 10 31. 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)benzo[d]tiazol-5-il)-5-fluoronicotinamida  
 32. 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropilfenil)nicotinamida

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente usando cloruro de 2,5-dicloronicotinoilo

- a) 2,5-dicloro-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)nicotinamida  
 15 b) 2,5-dicloro-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida  
 c) N-(4-terc-butilfenil)-2,5-dicloronicotinamida.

Pueden describirse otras aminas y 2-fluoronicotinamidas como en el documento US 2003/0225106.

#### Preparación CXVI - 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

- Se preparó el compuesto deseado mediante el procedimiento de Schneller *et al.*, J. Org. Chem., 45: 4045-4048 (1990) o Benoit *et al.*, en el documento US 2004/0044025.  
 20

#### Preparación CXVII - 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo

- Se disolvió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,13 g, 66,4 mmol) en DMAC (100 ml). Se filtró esta solución para eliminar partículas insolubles. Se purgó N<sub>2</sub> en la solución mientras se añadían los reactivos siguientes: 4,68 g de Zn(CN)<sub>2</sub>, 1,476 g de dppf, 0,519 g de Zn y 1,227 g de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Se calentó la mezcla marrón verdosa hasta 150 °C durante 4 h. Después de enfriarla hasta TA, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite® y sílice para eliminar el Zn y el Pd. Se lavó la almohadilla con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentró el filtrado y se llevó el residuo a 500 ml de EtOAc. Se lavó esta solución orgánica con NH<sub>4</sub>OH al 10 % (500 ml) y NaCl (500 ml) sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo oscuro, que se llevó a 100-200 ml de EtOAc y se recogió el precipitado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonitrilo resultante.  
 25

#### 30 Preparación CXVIII - 6-(1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- Se calentó una suspensión de 7-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,84 g, 43,5 mmol) y sulfato de dimetilo (13,33 g, 105,68 mmol) en tolueno (100 ml) bajo N<sub>2</sub> a 75 °C. Después de 5 h, se añadió más sulfato de dimetilo (10 ml) y se calentó la mezcla rosa a reflujo (110 °C). Después de que la HPLC indicó la conversión total, se enfrió la mezcla bifásica hasta TA. La fase orgánica superior transparente se separó y se desechó. Se dividió la fase inferior en 14 alícuotas iguales. Se añadieron 1,2,4-triazol (645 mg, 9,32 mmol, 3 eq.) y DIEA (2,7 ml, 15,54 mmol, 5 eq.) a una de las alícuotas. Se calentó la mezcla en un vial cerrado durante la noche. Después de enfriar hasta TA y diluir con salmuera, precipitó un sólido blanquecino, que se recogió por filtración y se secó a vacío. Pf. 226 °C, EM-FT: masa calculada (uma): 186,07742, masa observada: 186,07732.  
 35

- Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente usando azoles diferentes:  
 40

6-imidazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;  
 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-1H-benzoimidazol; y  
 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-1H-benzotriazol.

**Preparación CXIX - 6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

Se logró la preparación de este compuesto como se describe en el esquema 39 y CXVII, excepto porque, en lugar de triazol, se añadió una solución de NaOMe en MeOH (al 25 % en peso en MeOH, 4,15 ml, 15,54 mmol, 5 eq.) a una de las alícuotas. Una vez se hubo consumido todo el material de partida (HPLC), se enfrió la reacción, se le añadió salmuera a TA y se extrajo la mezcla con acetato de isopropilo. La concentración y la evaporación de los extractos org. combinados proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo espeso. CL-EM: 149 (MH+).

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente usando alcóxidos y alcoholes diferentes:

6-aliloxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina; y

6-benciloxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

**Preparación CXX 6-(4-morfolin)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

Se logró la preparación de este compuesto como se describe en el esquema 39 y CXVII, excepto porque, en lugar de triazol, se añadió morfolina (1,4 ml, 15,6 mmol, 5 eq.) a una de las alícuotas. Una vez se hubo consumido todo el material de partida (HPLC), se enfrió la reacción, se le añadió salmuera a TA y se extrajo la mezcla con acetato de isopropilo. La concentración y la evaporación de los extractos org. combinados proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón. CL-EM: 204 (MH+).

**Preparación CXXI 6-dodecilsulfanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

A una susp. de sal de ácido m-clorobenzoico de N-óxido de 6-azaindol (1,47g, 5,05 mmol) en AcCN abs. (10 ml) se le añadió dimetilsulfato (0,53 ml, 5,56 mmol) bajo N<sub>2</sub>. Después de agitar a 55-60 °C durante la noche, se enfrió la soluc. transparente hasta TA y se añadió con enfriamiento a una susp. de sal sódica de mercaptano (5 eq.) en 2-metil-THF/AcCN 1:1 (50 ml). Se agitó la susp. marrón a 55-60 °C durante 72 h, se evaporó hasta sequedad y se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de lavar con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10 %, salmuera y agua, se secó la fase org. sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad, la purificación del residuo sólido por cromatografía en gel de sílice proporciona un sólido cristalino ligeramente rosado. EM-AR calculada para [MH]<sup>+</sup>: 319,22025; hallado: 319,21952.

**Preparación CXXII 6-(naftalen-2-ilsulfanil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

Se obtuvo el compuesto por medio de un procedimiento similar al CXXI, usando 2-naftalenotiol como nucleófilo. Sólido cristalino blanquecino, EM-AR calculada para [MH]<sup>+</sup>: 277,07940; hallado: 277,07957.

**Preparación CXXIII 6-(dodecan-1-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

A una solución fría (5-6 °C) de 6-dodecilsulfanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (860 mg, 2,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (30 ml) se le añadió MCPBA (1,21 g, 2,0 eq.) en una porción. Se calentó la mezcla hasta TA durante la noche. Después de desactivar la reacción con tiosulfato de sodio acuoso, se separó la fase org. y se extrajo la fase ac. con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. Después de secarlas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la evaporación hasta sequedad en el evaporador rotatorio, se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice para proporcionar un sólido cristalino ligeramente amarillento. EM-AR calculada para [MNa]<sup>+</sup>: 373,19202; hallado: 373,19269.

**Preparación CXXIV 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilamina**

A una susp. de sal de ácido m-clorobenzoico de N-óxido de 4-cloro-7-azaindol [*J. Org. Chem.* 1980, 45, 4045] (1,60 g, 4,92 mmol) en AcCN (10 ml) se le añadió dimetilsulfato (0,50 ml, 1,05 eq.) a TA. Se agitó la susp. bajo N<sub>2</sub> a 55-60 °C durante la noche. Después de enfriarla hasta TA, una solución de NH<sub>3</sub> en EtOH seco (2 M, Aldrich, 20 ml) bajo enfriamiento en un baño de hielo. Se agitó la mezcla verdosa en un vial cerrado a TA durante 4 h, después a 45 °C durante 60 h. Después de la evaporación del disolvente y tratamiento ac. como en los ejemplos anteriores, se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice para dar un sólido crist. amarillento-color tostado. EM-AR calculada para [MH]<sup>+</sup>: 168,03230; hallado: 168,03218.

**Preparación CXXV 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo**

Siguiendo el procedimiento para CXVII (exceso de NaCN en CH<sub>3</sub>CN-NH<sub>4</sub>Cl ac.), se obtuvo este compuesto a partir de sal de ácido m-clorobenzoico de N-óxido de 4-cloro-7-azaindol como un sólido crist. ligeramente amarillento. EM-AR calculada para [MH]<sup>+</sup>: 178,01665; hallado: 178,01655.

**Preparación CXXVI (4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-prop-2-inil-amina**

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 7-azaindoles 6-aminosustituidos no sustituidos en 4 (preparación CXX), se obtuvo este compuesto a partir de sal de ácido m-clorobenzoico de N-óxido de 4-cloro-7-azaindol (925 mg, 2,84 mmol) y propargilamina (0,6 ml = 8,52 mmol, 3 eq.) a TA como un sólido crist. ligeramente

amarillento. EM-AR calculada para  $[MH]^+$ : 206,04795; hallado: 206,04778.

**Preparación CXXVII éster terc-butílico de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilamino)-acético**

5 Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 7-azaindoles 6-aminosustituidos (preparación CXX), se obtuvo este compuesto a partir de sal de ácido m-clorobenzoico de N-óxido de 7-azaindol (954 mg, 3,27 mmol), éster t-butílico de glicina (790 mg, 1,83 eq.) y DIEA (1,05 ml) en AcCN a TA. Después del tratamiento ac. habitual, se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice para proporcionar un sólido crist. amarillento. EM-AR calculada para  $[MNa]^+$ : 270,12130; hallado: 270,12192.

**Preparación CXXVIII éster terc-butílico de ácido (S)-3-fenil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilamino)-propiónico**

10 Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 7-azaindoles 6-aminosustituidos (preparación CXX), se obtuvo este compuesto a partir de sal de ácido m-clorobenzoico de N-óxido de 7-azaindol (954 mg, 2,73 mmol), clorhidrato de éster terc-butílico de L-fenilalanina (1,0 g, 3,88 mmol) y DIEA (2,4 ml) en AcCN a 50-55 °C. Después del tratamiento ac. habitual, se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice para dar un sólido ámbar. EM-AR calculada para  $[MH]^+$ : 338,18630; hallado: 338,18674.

**Preparación CXXIX 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilamina**

15 A una solución de intermedio de sal de N-óxido de O-metilo en AcCN (10 ml) obtenido como anteriormente a partir de 1,37 g (4,71 mmol) de sal de m-CBA de N-óxido y dimetilsulfato (0,49 ml, 1,05 eq.) se le añadió una solución de  $NH_3$  en MeOH seco (7 M, Aldrich, 15 ml) bajo enfriamiento en un baño de hielo. Se agitó la mezcla marrón en un vial cerrado a 70 °C durante la noche. Después de la evaporación del disolvente y tratamiento ac. como anteriormente, se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice para dar un sólido crist. marrón claro. EM-AR calculada para  $[MH]^+$ : 134,07127; hallado: 134,07150.

Se prepararon los compuestos siguientes de forma similar al procedimiento explicado anteriormente usando aminas diferentes:

6-metilamino-H-pirrolo[2,3-b]piridina;

6-ciclopropilamino-H-pirrolo[2,3-b]piridina;

25 dietil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-amina;

alil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-amina;

piridin-4-ilmetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-amina;

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilamino)-propan-1-ol;

1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilamino)-propan-2-ol;

30 2-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilamino)-propan-1-ol;

[2-(1H-indol-3-il)-etil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-amina;

prop-2-inil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-amina;

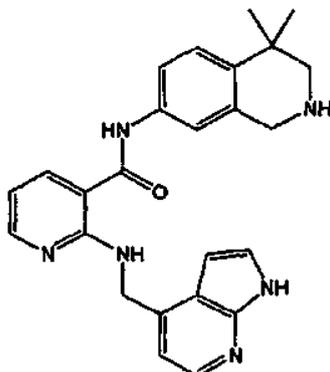
[(S)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-pirrolidin-2-il]-MeOH;

6-perhidro-azepin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; y

35 (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina.

Los ejemplos que aparecen a continuación están cubiertos por las reivindicaciones (\*) o son ilustrativos.

## Ejemplo 1


**N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

5 Etapa A Preparación de éster terc-butílico de ácido 4,4-dimetil-7-((2-[(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbonil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

Se sometió una mezcla de éster terc-butílico de ácido 7-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,99 g, 4,98 mmol) y C-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina, diclorhidrato (1,79 g, 8,14 mmol), DIEA (6 ml) y t-butanol (9 ml) en 3 viales de microondas a 170 °C, 1200 s de microondas. Se concentró la mezcla combinada y se purificó por cromatografía en columna (Biotage, del 0 al 7 % de MeOH con 10 % de NH<sub>4</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título.

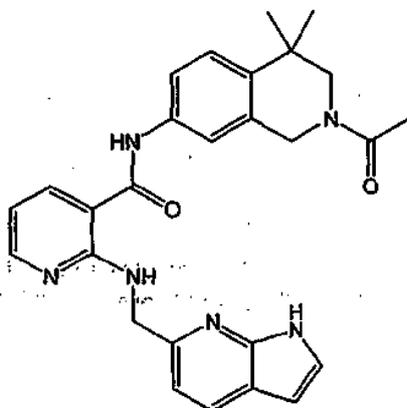
10

Etapa B Preparación de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 4,4-dimetil-7-((2-[(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbonil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,98 g, 3,76 mmol, etapa A) en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió TFA (30 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con NaHCO<sub>3</sub> sat. para dar un sólido, que se lavó con H<sub>2</sub>O. Se disolvió el sólido en MeOH y se purificó por HPLC (Gilson) para proporcionar el compuesto del título (EM (ES+): 427 (M+H). Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O - 426,52).

15

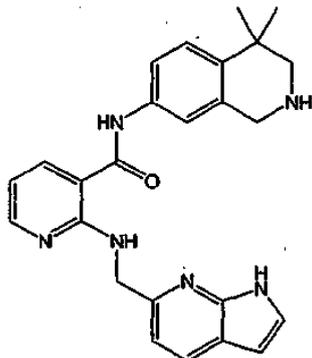
## Ejemplo 2


**N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida**

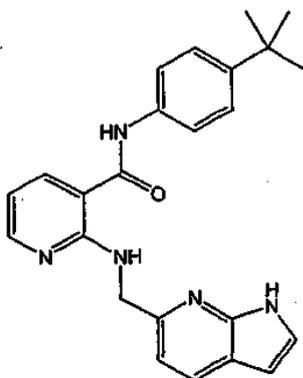
Se preparó el compuesto del título a partir de N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 469 (M+H). Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> - 468,56.

20

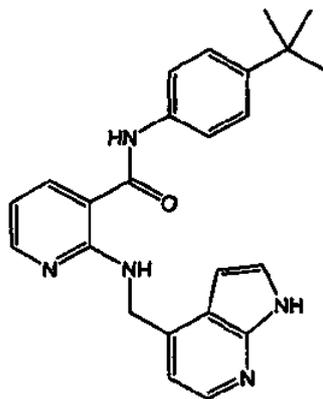
25

**Ejemplo 3****N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-ilmetil)amino]-nicotinamida**

5 Se disolvió N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida (0,180 g, 0,384 mmol, ejemplo 2) en 10 ml de EtOH y se le añadieron 5 ml de HCl concentrado. Se calentó la mezcla hasta 75 °C durante 4 días. Se redujo el volumen hasta 1/3. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta que la solución se enturbió. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo marrón. Se purificó el residuo por HPLC (Beckman) para proporcionar el compuesto del título. EM (ES<sup>+</sup>): 427 (M+H). Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O - 426,52.

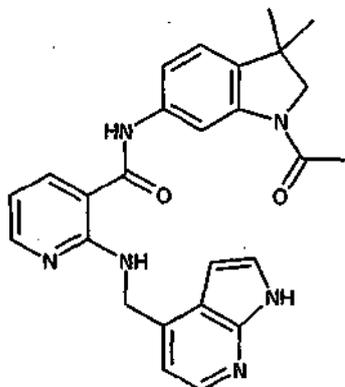
**10 Ejemplo 4****N-(4-terc-butilfenil)-2-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida**

15 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4-terc-butil-fenil)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES<sup>+</sup>): 400 (M+H). Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O - 399,50.

**Ejemplo 5\*****N-(4-terc-butilfenil)-2-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-ilmetil)aminonicotinamida**

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4-terc-butil-fenil)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 400 (M+H). Calc. para  $C_{24}H_{25}N_5O$  - 399,50.

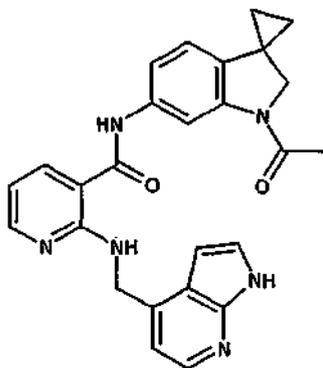
### Ejemplo 6



### 5 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 455 (M+H). Calc. para  $C_{26}H_{26}N_6O_2$  - 454,53.

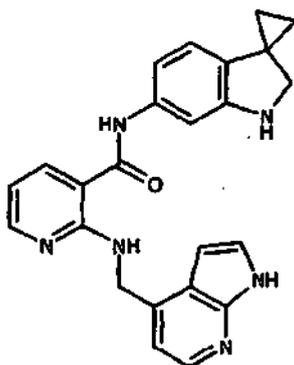
### Ejemplo 7



### 10 N-(1-acetil-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida

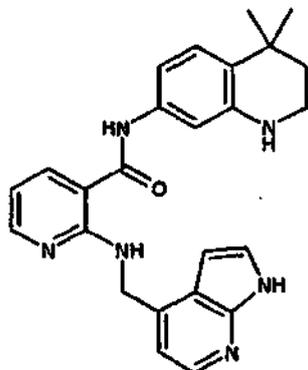
Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-1-dimetil-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol-6-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 453 (M+H). Calc. para  $C_{26}H_{24}N_6O_2$  - 452,52.

### 15 Ejemplo 8

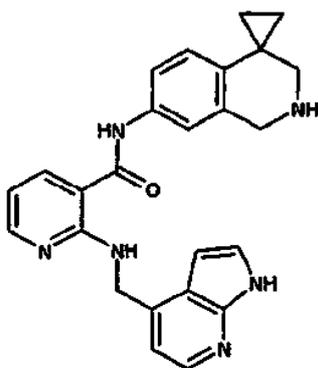


**N-(1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'[3H]indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

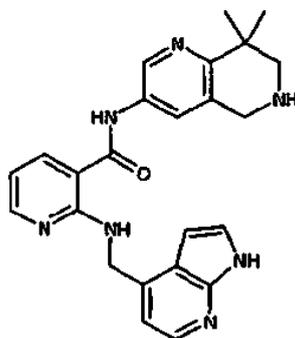
Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropan-1,3'-[3H]indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida (ejemplo 7) mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM (ES+): 411 (M+H). Calc. para  $C_{24}H_{22}N_6O$  - 410,48.

5 **Ejemplo 9\*****N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

10 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 427 (M+H). Calc. para  $C_{25}H_{26}N_6O$  - 426,52.

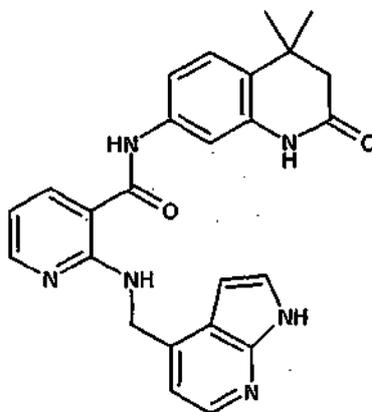
**Ejemplo 10\*****N-(4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

15 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido 7-[(2-fluoropiridin-3-carbonil)-amino]-4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-carboxílico y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1. EM (ES+): 423 (M-H). Calc. para  $C_{25}H_{24}N_6O$  - 424,51.

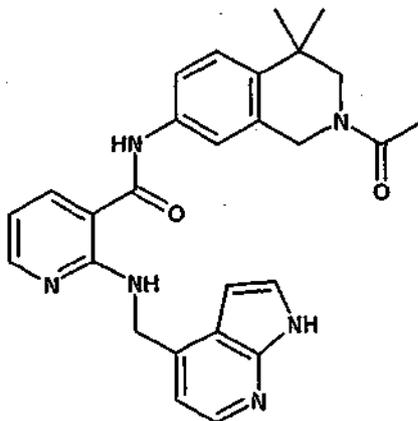
**Ejemplo 11**

**N-(8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

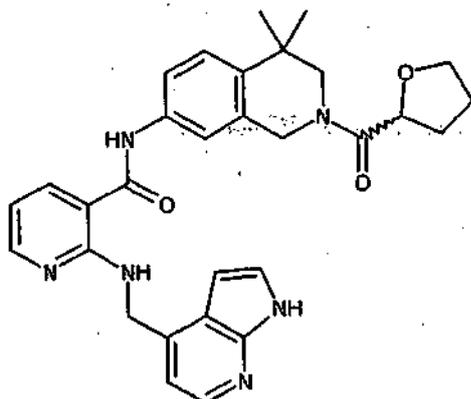
Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butilico de ácido 3-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-8,8-dimetil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxílico y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1. EM (ES+): 428 (M-H). Calc. para  $C_{24}H_{25}N_7O$  - 427,51.

5 **Ejemplo 12****N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

10 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 441 (M+H). Calc. para  $C_{25}H_{24}N_6O_2$  - 440,51.

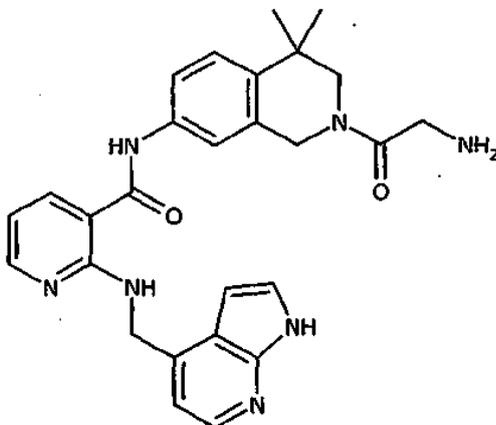
**Ejemplo 13****N-(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

15 Se disolvieron N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilmetil)-amino]-nicotinamida (0,100 g, 0,235 mmol, ejemplo 1), HOAc (Gracious, 0,025 ml, 0,42 mmol), TBTU (0,094 g, 0,293 mmol) y DIEA (0,04 ml, 0,23 mmol) en 5 ml de DMF y se agitaron a TA durante 1 h. Se añadieron 50 ml de EtOAc y se lavó la fase orgánica con  $Na_2CO_3$  al 10 % y salmuera. Después, se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido blanco. Se lavó el sólido con  $CH_3CN$  y después se purificó por HPLC (Beckman) para  
20 proporcionar el compuesto del título. EM (ES+): 469 (M+H). Calc. para  $C_{27}H_{28}N_6O_2$  - 468,56.

**Ejemplo 14**

**N-(4,4-dimetil-2-[(2R\*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]-nicotinamida (ejemplo 1) y ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 13. EM (ES+): 525 (M+H). Calc. para  $C_{30}H_{32}N_6O_3$  - 524,62.

**Ejemplo 15**

10 **N-(2-glicil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

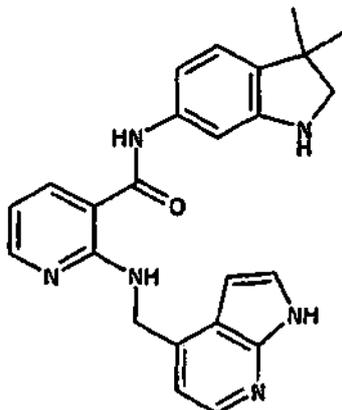
Etapa A Preparación de éster terc-butílico de ácido {2-[4,4-dimetil-7-({2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil}-carbámico

- 15 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]-nicotinamida (ejemplo 1) y ácido terc-butoxicarbonilaminoacético mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

Etapa B Preparación de N-(2-glicil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida

- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido 2-[4,4-dimetil-7-({2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil}-carbámico (etapa A) mediante el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1. EM (ES+): 484 (M+H). Calc. para  $C_{27}H_{29}N_7O_2$  - 483,57.

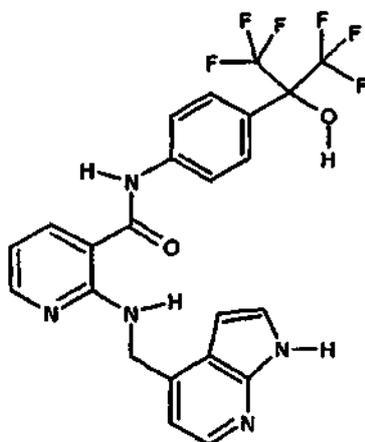
## Ejemplo 16\*



**N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida (ejemplo 6) mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM (ES+): 413 (M+H). Calc. para  $C_{24}H_{24}N_6O$  - 412,50.

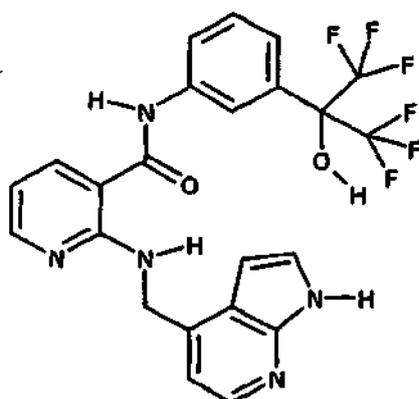
## Ejemplo 17



10 **2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]nicotinamida**

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluoro-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 510 (M+H). Calc. para  $C_{23}H_{17}F_6N_5O_2$  - 509,41.

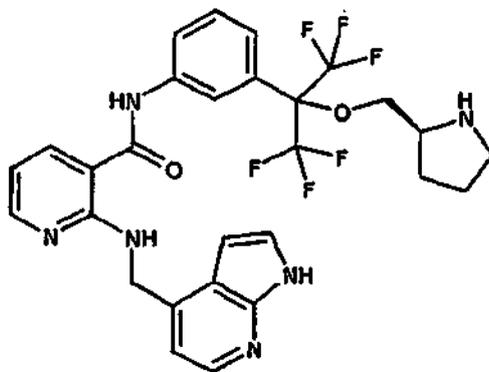
## Ejemplo 18\*



**2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil}nicotinamida**

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluoro-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-nicotinamida y diclorhidrato de C-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 510 (M+H). Calc. para  $C_{23}H_{17}F_6N_5O_2$  - 509,41.

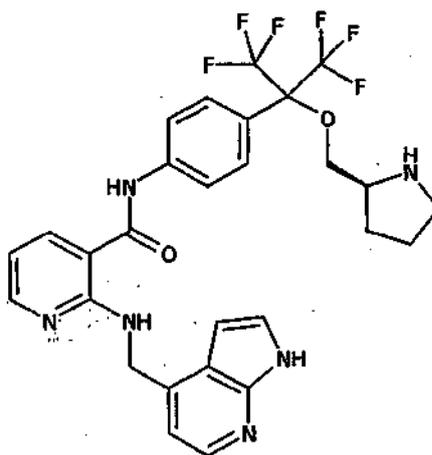
**Ejemplo 19**



**(S)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-N-(3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)propan-2-il)fenil)nicotinamida**

10 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-1-{3-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-fenil}-1-trifluorometil-etoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico y diclorhidrato de C-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1. EM (ES+): 593 (M+H). Calc. para  $C_{28}H_{26}F_6N_6O_2$  - 592,54.

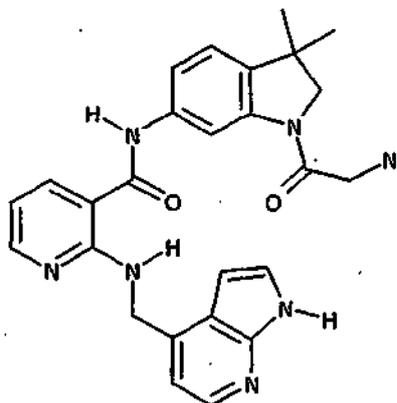
**Ejemplo 20**



15 **(S)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)propan-2-il)fenil)nicotinamida**

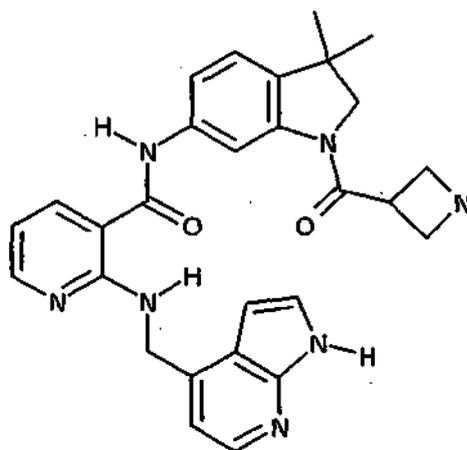
20 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-fenil}-1-trifluorometil-etoximetil)-pirrolidin-1-carboxílico y diclorhidrato de C-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1. EM (ES+): 593 (M+H). Calc. para  $C_{28}H_{26}F_6N_6O_2$  - 592,54.

## Ejemplo 21


**N-(1-glicil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

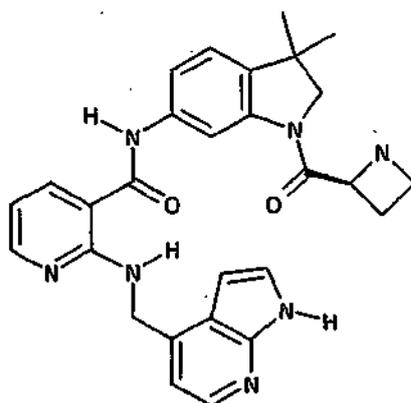
5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida (ejemplo 16) y ácido terc-butoxicarbonilaminoacético mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 13. EM (ES<sup>+</sup>): 470 (M+H). Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> - 469,55.

## Ejemplo 22


**N-[1-(azetidín-3-ilcarbonil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

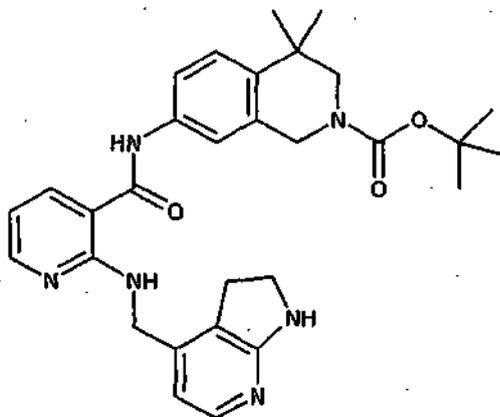
10 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida (ejemplo 16) y éster 1-terc-butílico de ácido azetidín-1,3-dicarboxílico mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 13. EM (ES<sup>+</sup>): 496 (M+H). Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> - 495,58.

## Ejemplo 23

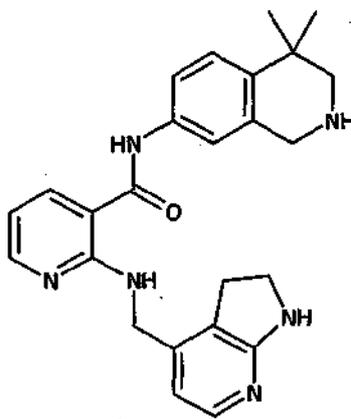


**N-{1-[(2S)-azetidín-2-ilcarbónil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-[(1H-pirroló[2,3-b]piridín-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirroló[2,3-b]piridín-4-ilmetil)amino]nicotinamida (ejemplo 16) y éster 1-terc-butílico de ácido (2S)-azetidín-1,2-dicarboxílico mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 13. EM (ES+): 496 (M+H). Calc. para  $C_{28}H_{29}N_7O_2$  - 495,58.

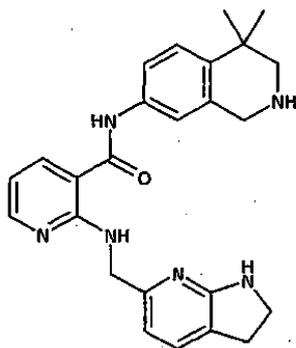
**Ejemplo 24****7-[(2-[(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridín-4-ilmetil)amino]piridín-3-il)carbónil)amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo**

10 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido 7-[(2-fluoro-piridín-3-carbonil)-amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridín-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 529 (M+H). Calc. para  $C_{30}H_{36}N_6O_3$  - 528,65.

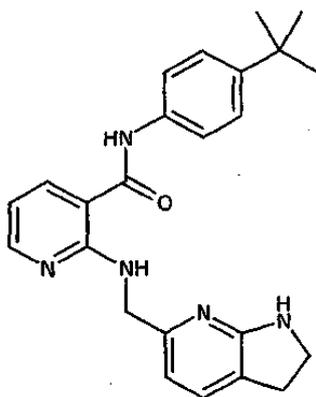
**Ejemplo 25**

15 **2-[(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridín-4-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)nicotinamida**

Se preparó el compuesto del título a partir de 7-[(2-[(2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridín-4-ilmetil)amino]piridín-3-il)carbónil)amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 25) mediante el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 1. EM (ES+): 429 (M+H). Calc. para  $C_{25}H_{28}N_6O$  - 428,54.

**Ejemplo 26****2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)nicotinamida**

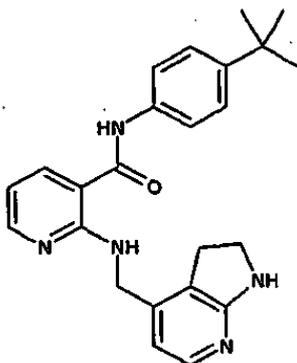
- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido 7-[(2-fluoro-piridin-3-carbonil)-amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1. EM (ES<sup>+</sup>): 429 (M+H). Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O - 428,54.

**Ejemplo 27**

10

**N-(4-terc-butilfenil)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilmetil)amino]nicotinamida**

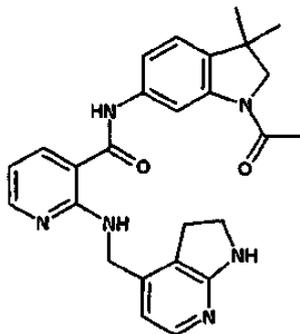
Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4-terc-butil-fenil)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES<sup>+</sup>): 402 (M+H). Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O - 401,51.

**15 Ejemplo 28\*****N-(4-terc-butilfenil)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4-terc-butil-fenil)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM

(ES+): 402 (M+H). Calc. para  $C_{24}H_{27}N_5O$  - 401,51.

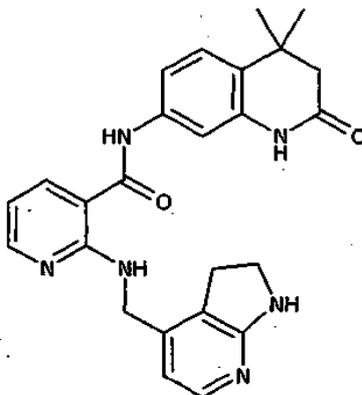
**Ejemplo 29**



5 **N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida**

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 457 (M+H). Calc. para  $C_{26}H_{28}N_6O_2$  - 456,55.

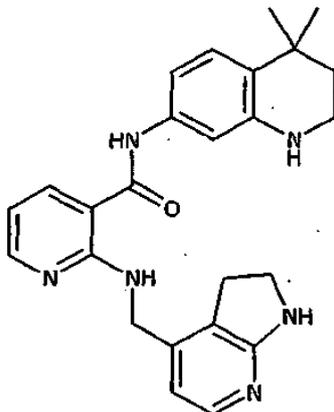
**Ejemplo 30**



10 **2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)nicotinamida**

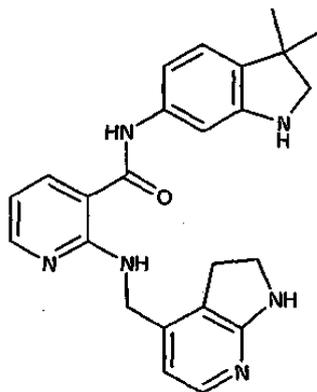
Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 437 (M+H). Calc. para  $C_{25}H_{26}N_6O_2$  - 442,52.

15 **Ejemplo 31**

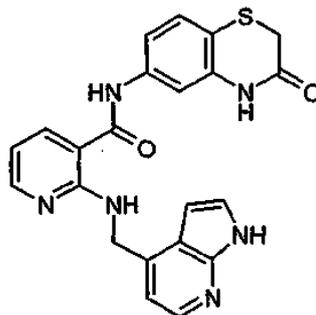


**2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)nicotinamida**

5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida y diclorhidrato de C-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM (ES+): 429 (M+H). Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O - 428,54.

**Ejemplo 32****2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)nicotinamida**

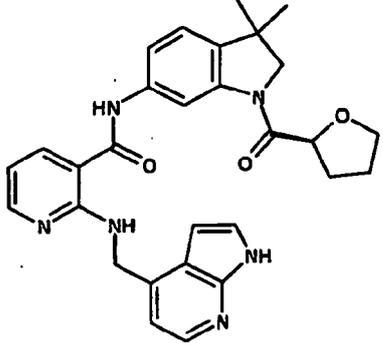
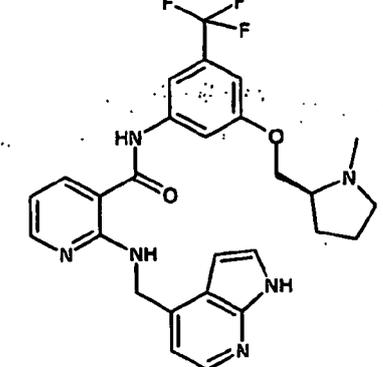
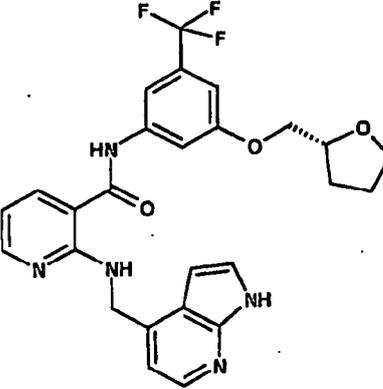
10 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida (ejemplo 29) mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM (ES+): 415 (M+H). Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O - 414,51.

**Ejemplo 33****N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida**

15 A un tubo de microondas secado en horno se le añadieron 2-fluoro-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-nicotinamida (150 mg, 0,5 mmol), sal de clorhidrato de C-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metilamina (220 mg, 1,0 mmol), DIEA (1 ml) y t-BuOH (2 ml). Se encerró la mezcla resultante y se sometió a calefacción por microondas a 170 °C durante 20 min. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el sólido en bruto por cromatografía en gel de sílice. La elución con mezcla de DCM:MeOH (97:3) dio el compuesto final. EM (ES<sup>+</sup>) 430,6 (M+H). Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S - 430,49.

20

Los ejemplos siguientes se prepararon de forma similar a los procedimientos descritos en la etapa A del ejemplo 1.

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs.
34*	 <p data-bbox="400 786 906 869">N-{3,3-dimetil-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida</p>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	510,24	511
35	 <p data-bbox="400 1339 906 1422">N-[3-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	524,21	525
36*	 <p data-bbox="400 1883 906 1966">2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-[3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)fenil]nicotinamida</p>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	511,18	512

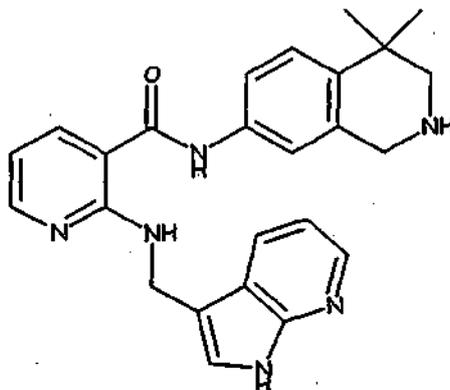
## Ejemplo 37



## 2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-6-fluoro-N-2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)nicotinamida

5 Se combinaron ácido 2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-6-fluoronicotínico (995 mg, 3,48 mmol), 5-amino-2-metilbenzotiazol (856 mg, 5,21 mmol), DMF (20 ml), DIEA (1,21 ml, 6,95 mmol) y TBTU (1339 mg, 4,17 mmol) y se agitaron durante la noche a TA. El tratamiento con EtOAc (80 ml) y NaOH 1 N (100 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido beis que se aisló por filtración. Se aisló más compuesto del título concentrando a vacío la fase orgánica y tratando después el residuo con EtOAc (10 ml) y una cantidad muy pequeña de MeOH. Se aisló el precipitado beis por filtración y se combinó con el lote anterior para proporcionar el compuesto del título. (MH<sup>+</sup>) = 10 432,9; Calc. 432,48 para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>OS.

## Ejemplo 38



## N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida

15 Etapa A Preparación de éster terc-butílico de ácido 4,4-dimetil-7-({2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amino}-piridin-3-carbonil)-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

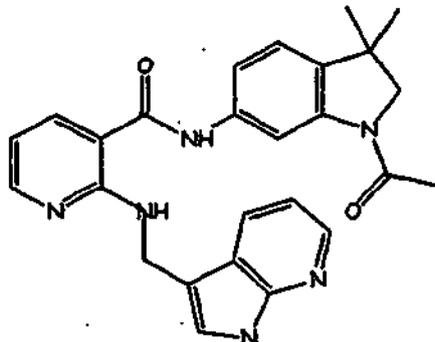
20 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico de ácido 7-[(2-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmol), 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (730 mg, 5,0 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (48 mg, 0,25 mmol) en 50 ml de tolueno anhidro a reflujo durante 1 h. Después de enfriarla hasta TA, se diluyó la mezcla con 2 ml de MeOH y se le añadió NaBH<sub>4</sub> (475 mg, 12,5 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se desactivó la reacción con MeOH y se eliminaron los compuestos volátiles bajo presión reducida. Se llevó el residuo a agua, se le añadió AcOH para obtener un pH de 4 y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se condensaron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida para dar éster terc-butílico de ácido 4,4-dimetil-7-({2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amino}-piridin-3-carbonil)-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. EM (ES<sup>+</sup>): 527,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> - 526,27.

Etapa B Preparación de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida

30 Se trató éster terc-butílico de ácido 4,4-dimetil-7-({2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-carbonil)-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (123 mg, 0,23 mmol) con 10 ml de solución de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1 y se agitó a TA durante 1 h. Se eliminaron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se purificó el residuo por

cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>): 427,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O - 426,22.

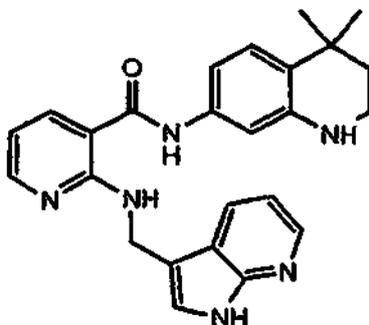
#### Ejemplo 39\*



#### 5 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-il)-2-aminonicotinamida mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 38. EM (ES<sup>+</sup>): 455,4 (M+H). Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> - 454,21.

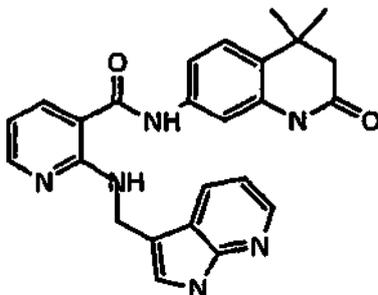
#### Ejemplo 40



#### 10 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-amino-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-nicotinamida mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 38. EM (ES<sup>+</sup>): 427,5 (M+H). Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O - 426,22.

#### Ejemplo 41\*



15

#### N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida

Etapa A: preparación de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilamino)nicotínico

20

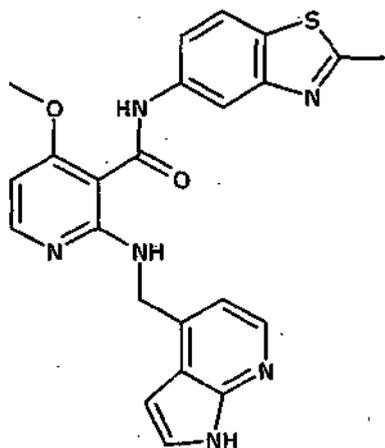
Se añadió ácido 2-aminonicotínico (945 mg, 6,85mmol) a una suspensión de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (1 g, 6,85 mmol) en tolueno (10 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se le añadió una cantidad catalítica de ácido tosílico a lo anterior y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se le añadió NaBH<sub>4</sub>. Después

de agitar durante 10 min, se añadió MeOH (2 ml) a lo anterior y se agitó la reacción durante otras 5 h a TA. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se acidificó la fase ac. usando HCl 1 N. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con AcCN, proporcionando el compuesto como un sólido amarillo.

5 Etapa B: preparación de N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilamino)-3-piridincarboxamida.

10 Se añadieron ácido 2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilamino)nicotínico (100 mg, 0,37 mmol), 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (65 mg, 0,37 mmol), TBTU (133 mg, 0,41 mmol) y DIEA (0,07 ml, 0,41 mmol) a DMF (1 ml). Se llevó a cabo la reacción a TA durante 24 h. Después, se diluyó la reacción con agua y se filtró el precipitado resultante y se purificó usando una columna ultrarrápida para proporcionar el producto. EM (ES+): 441,5 (M+H). Calc. para  $C_{25}H_{24}N_6O_2$  - 440,20.

#### Ejemplo 42

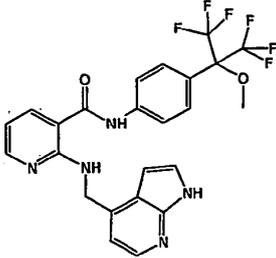
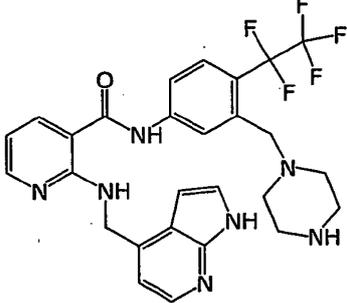
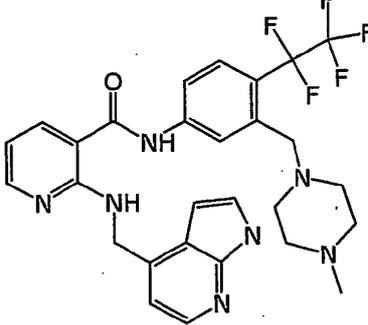


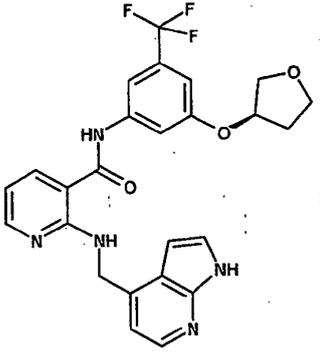
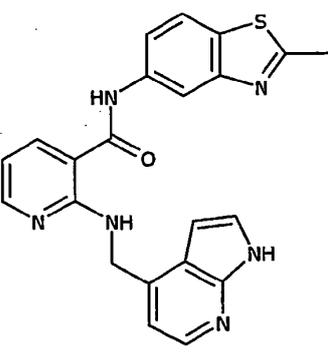
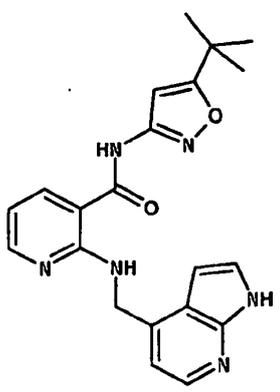
#### N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4-(metoxi)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida

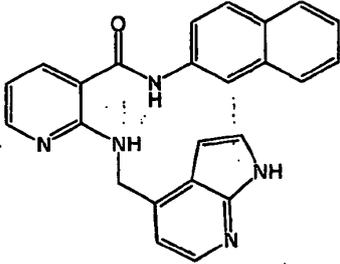
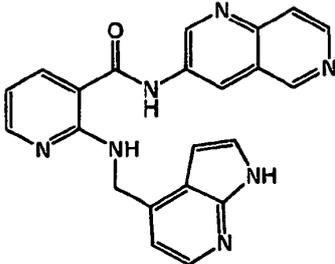
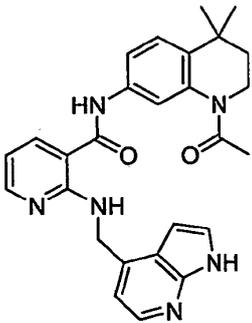
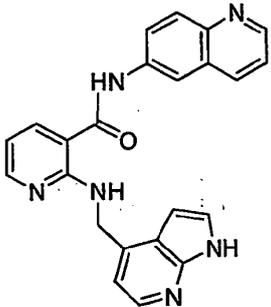
15 A una solución de 2-cloro-4-metoxi-N-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)nicotinamida (260 mg), (1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metanamina (230 mg),  $K_3PO_4$  (331 mg) y X-fos (74,4 mg) en tolueno (3,12 ml) se le añadió  $Pd(OAc)_2$  (17,5 mg). Se calentó la mezcla resultante hasta 100 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta TA y se le añadió MeOH. Se recogió el sólido y se transfirió a un embudo que contenía agua y después se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía usando  $CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH$ . EM m/e 445,1 (M+H)<sup>+</sup> Calc. para  $C_{23}H_{20}N_6O_2S$  - 444,5.

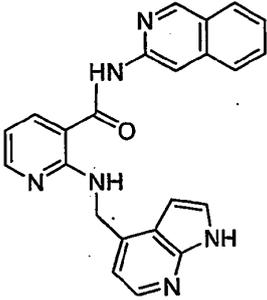
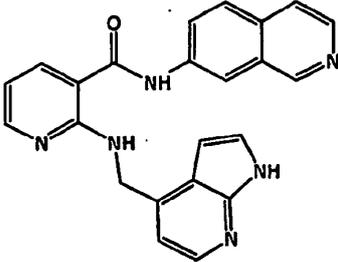
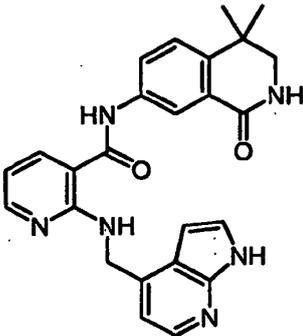
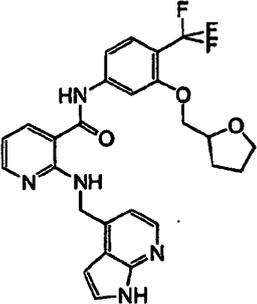
20 Los ejemplos siguientes se prepararon de forma similar a los procedimientos descritos en la etapa A del ejemplo 1.

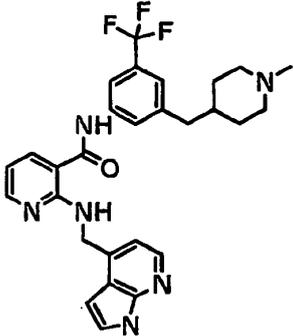
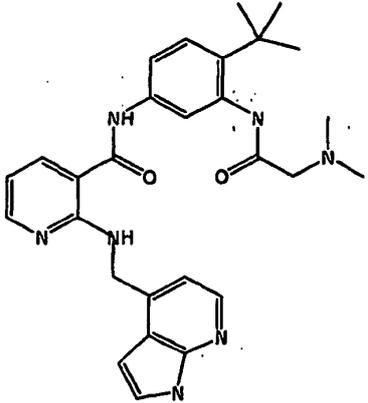
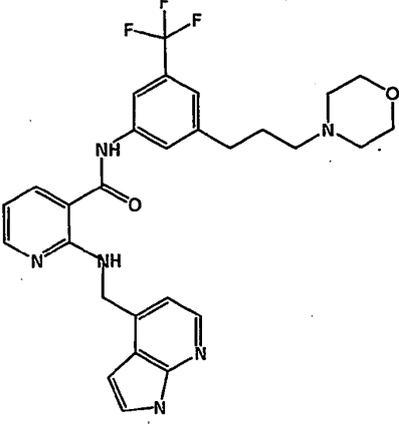
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
43	<p>4-(metoxi)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	$C_{23}H_{20}N_6O_2S$	441,14	442,1

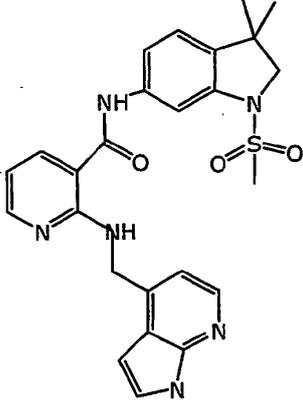
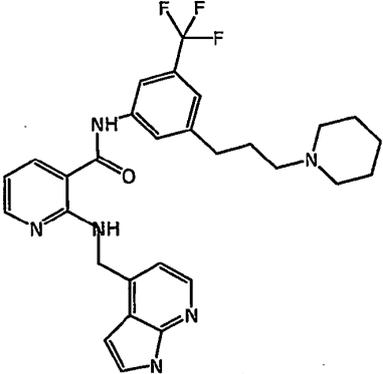
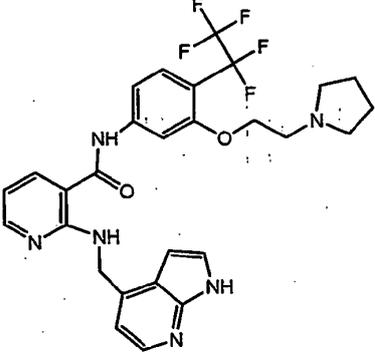
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
44	 <p data-bbox="375 616 837 694">2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-nicotinamida</p>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	523,14	524,2
45	 <p data-bbox="383 1108 821 1187">N-(4-pentafluoroetil-3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>5</sub> N <sub>7</sub> O	559,21	560,2
46	 <p data-bbox="399 1601 813 1680">N-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-pentafluoroetil-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> F <sub>5</sub> N <sub>7</sub> O	573,23	574,1

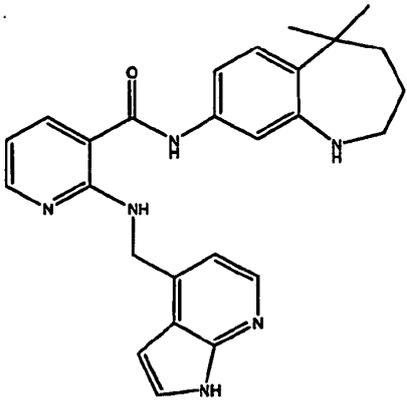
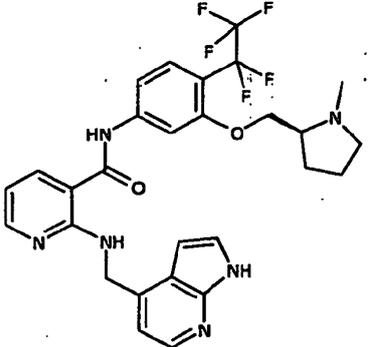
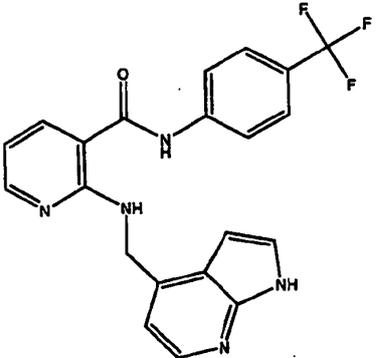
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
47	 <p data-bbox="379 705 837 795">2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-[3-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-5-(trifluorometil)fenil]nicotinamida</p>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	497,17	498,1
48	 <p data-bbox="399 1198 813 1288">N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> OS	414,13	
49*	 <p data-bbox="422 1724 798 1814">N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	390,18	391,1

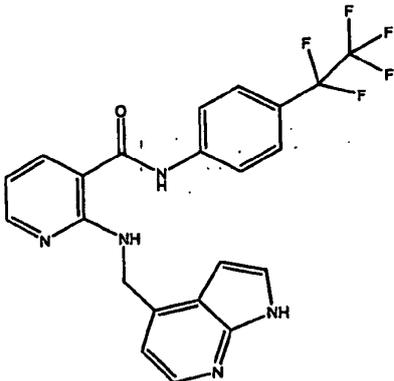
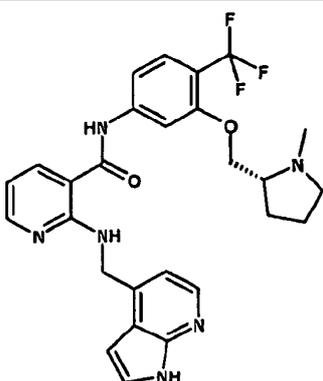
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
50	 <p>N-naftalen-2-il-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	$C_{24}H_{19}N_5O$	393,16	394,4
51	 <p>N-[1,6]naftiridin-3-il-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	$C_{22}H_{17}N_7O$	395,15	394,1 M-H
52	 <p>N-(1-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	$C_{22}H_{17}N_7O$	468,23	469,3
53	 <p>2-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-quinolin-6-il-nicotinamida</p>	$C_{23}H_{18}N_6O$	394,15	395,2

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
54	 <p>N-isoquinolin-3-il-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	$C_{23}H_{18}N_6O$	394,15	395,4
55	 <p>N-isoquinolin-7-il-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	$C_{23}H_{18}N_6O$	394,15	395
56*	 <p>N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	$C_{25}H_{24}N_6O_2$	440,2	441
57	 <p>2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-4-trifluorometil-fenil]-nicotinamida</p>	$C_{26}H_{24}F_3N_5O_3$	511,18	512,1

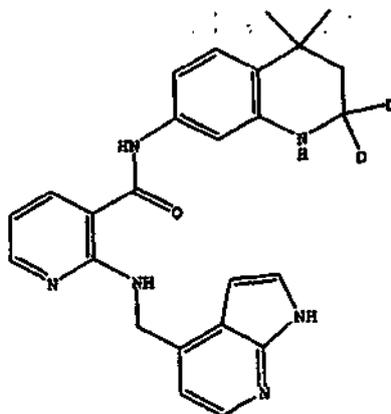
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
58	 <p data-bbox="400 696 810 779">N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-5-trifluorometil-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	522,24	523,2
59*	 <p data-bbox="400 1261 810 1344">N-[4-terc-butil-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	499,27	500,2
60	 <p data-bbox="384 1827 831 1933">[3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 2-[N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-carbamimidoil]-but-2-enoico</p>	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	538,23	539,2

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
61	 <p data-bbox="376 775 836 853">N-(1-metanosulfonil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	490,18	491,2
62	 <p data-bbox="376 1308 836 1386">N-[3-(3-piperidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	536,25	537,3
63	 <p data-bbox="389 1816 823 1895">N-[4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> F <sub>5</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	574,21	575,2

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
64*	 <p data-bbox="399 772 813 851">N-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O	440,23	441
65*	 <p data-bbox="375 1276 837 1388">N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-4-(pentafluoroetil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> F <sub>5</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	574,21	575,1
66*	 <p data-bbox="375 1814 837 1870">2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	411,13	412,1

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
67*	 <p>N-(4-pentafluoroetil-fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O	461,13	462,1
68*	 <p>N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	524,21	525,2

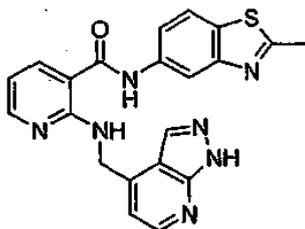
## Ejemplo 69



## 5 N-(2,2-dideutero-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida

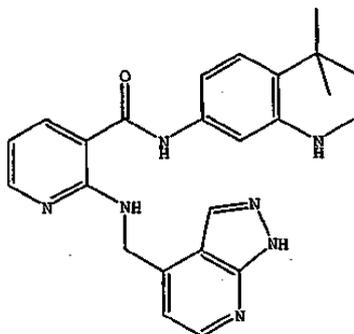
Se preparó el compuesto del título 2-fluoro-N-(2,2-dideutero-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-il)-nicotinamida mediante el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 1. EM m/e 429,2, (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>D<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O - 428,54.

## Ejemplo 70


**N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida**

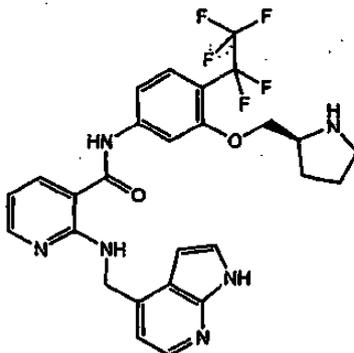
5 Se disolvió 2-fluoro-N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-nicotinamida (100 mg, 0,348 mmol) en NMP (0,5 ml) y después se añadieron C-(1H-pirazolo[3,4-b]-)piridin-4-il)-metilamina (52 mg, 0,348 mmol) y DIEA (91  $\mu$ l, 0,522 mmol). Se calentó la reacción a 120 °C durante 20 h. Se le añadieron C-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-metilamina (25 mg, 0,174 mmol) y DIEA (91  $\mu$ l, 0,522 mmol) adicionales y se calentó la mezcla a 120 °C durante otras 23 h. Se repartió la mezcla entre H<sub>2</sub>O y EtOAc y después se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.  
 10 Se logró la purificación por CCF preparativa (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10 %), seguida de trituración con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida como un sólido amarillo claro. EM m/e 416,0 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O - 415,48.

## Ejemplo 71


**N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida**

15 Se disolvió N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida (60 mg, 0,201 mmol) en NMP (0,5 ml) y después se añadieron C-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-metilamina (36 mg, 0,243 mmol) y DIEA (70  $\mu$ l, 0,401 mmol). Se calentó la mezcla a 120 °C durante la noche. Se añadieron C-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-metilamina (14 mg, 0,094 mmol) y DIEA (35  $\mu$ l, 0,200 mmol) adicionales y se calentó la mezcla a 120 °C durante la noche. Se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se diluyó la mezcla con EtOAc y después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se logró la purificación por CCF preparativa (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10 %) para dar N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida como un sólido amarillo. EM m/e 428,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O - 427,51.

## Ejemplo 72\*



**N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida**

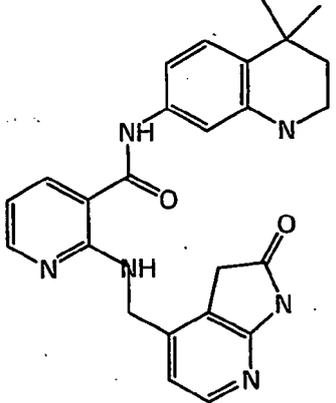
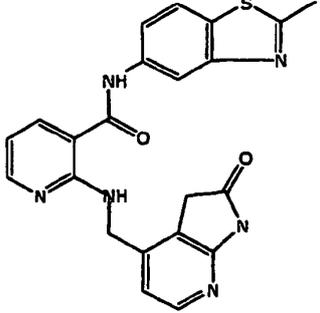
Etapa A Preparación de éster terc-butílico de ácido 2-[2-pentafluoroetil-5-((2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-piridin-3-carbonil)-amino)-fenoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico

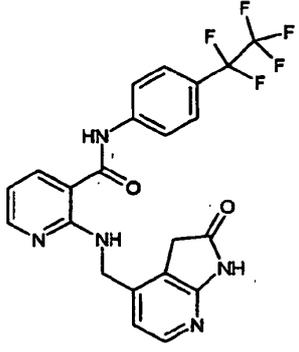
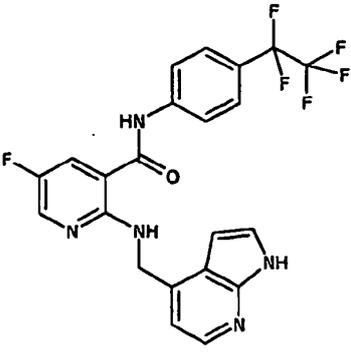
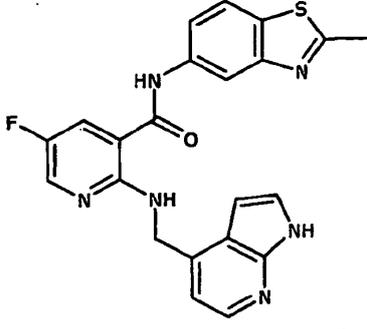
- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluoro-N-[4-pentafluoroetil-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-nicotinamida como se describe en la etapa A del ejemplo 1.

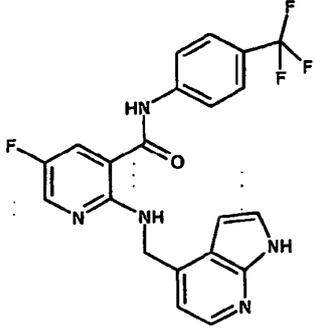
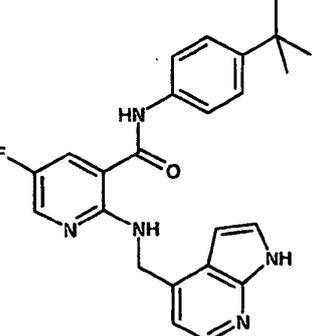
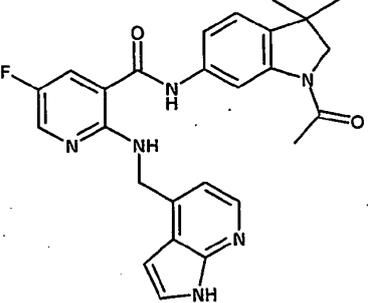
Etapa B Preparación de N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida

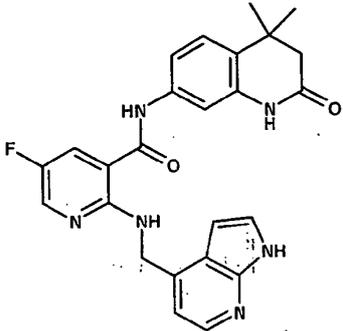
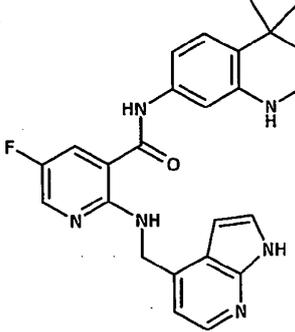
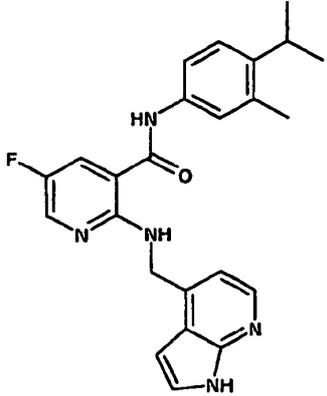
- 10 A 2-((5-(2-fluoronicotinamido)-2-(perfluoroetil)fenoxi)-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se le añadió TFA (1 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió en EtOAc (2 ml) y se lavó con NaOH 2 N y después salmuera. Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM m/e 561,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> - 560,53.

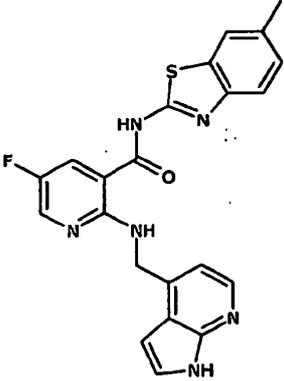
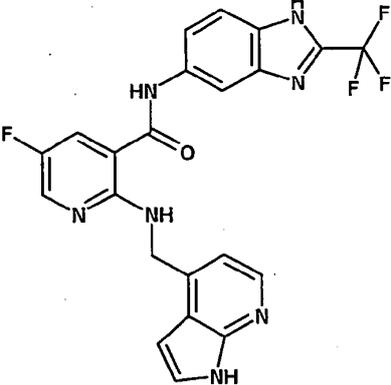
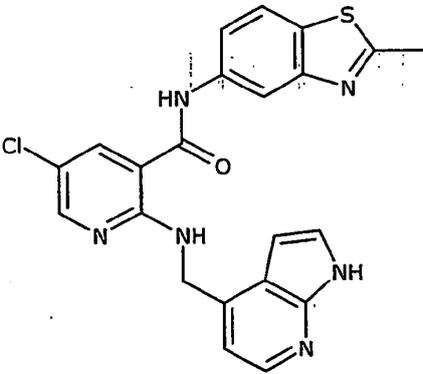
Los ejemplos siguientes se prepararon de forma similar a los procedimientos descritos en la etapa A del ejemplo 1.

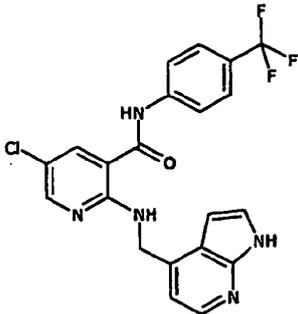
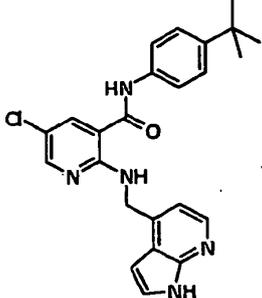
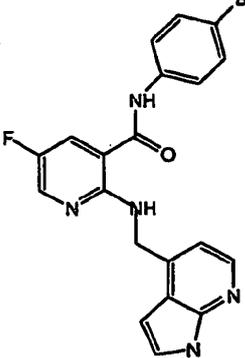
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
73	 <p>N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida</p>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	442,21	443,2
74	 <p>N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-(((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	430,12	431,1

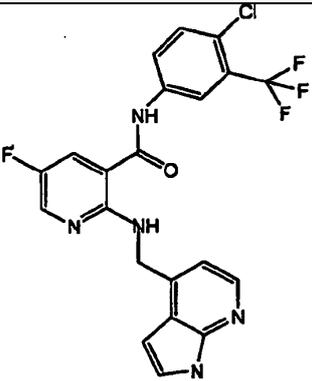
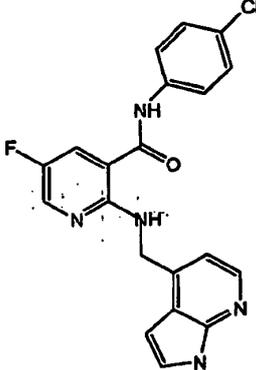
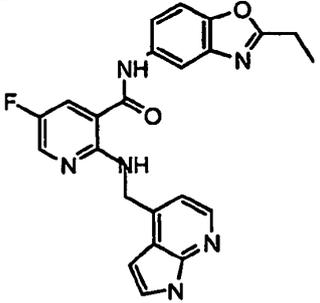
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
75	 <p data-bbox="405 701 790 784">2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-N-(4-(perfluoroetil)fenil)nicotinamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	477,12	478,1
76*	 <p data-bbox="373 1193 821 1276">5-fluoro-N-(4-(pentafluoroetil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O	479,12	480,1
77	 <p data-bbox="373 1664 821 1747">5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>6</sub> OS	432,12	433,1

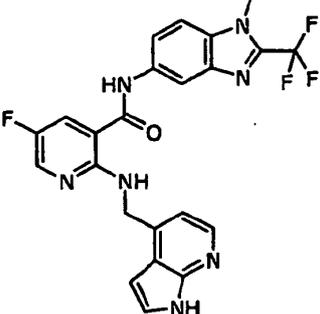
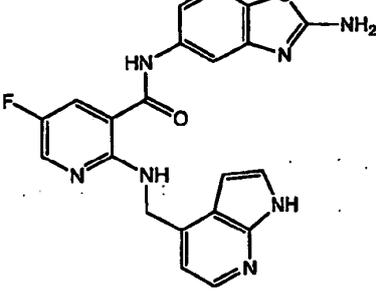
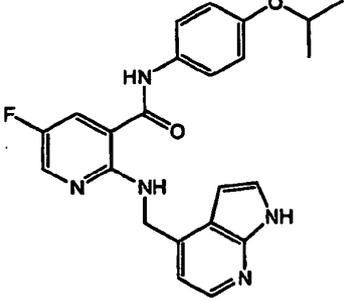
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
78*	 <p data-bbox="443 683 758 772">2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metilamino)-5-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O	429,12	430,1
79*	 <p data-bbox="375 1164 821 1243">N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O	417,2	418,2
80	 <p data-bbox="391 1601 805 1713">N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	472,2	473,2

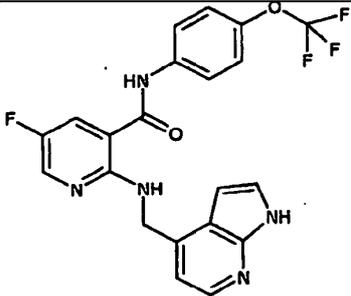
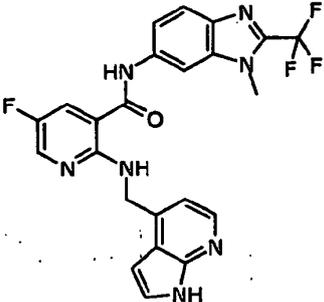
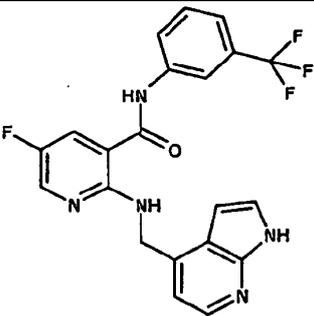
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
81	 <p data-bbox="379 680 815 786">N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	458,19	459,2
82	 <p data-bbox="400 1180 799 1285">N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>6</sub> O	441,21	445,2
83*	 <p data-bbox="379 1744 815 1823">5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O	417,2	418,1

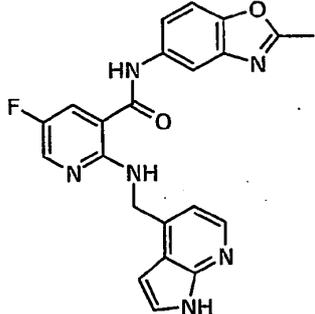
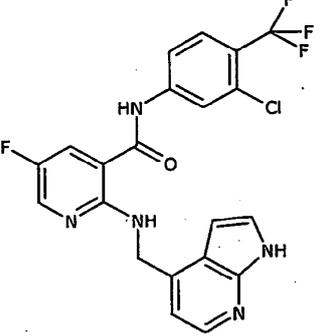
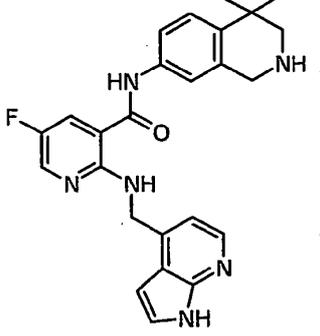
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
84	 <p data-bbox="376 725 820 808">5-fluoro-N-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>6</sub> OS	432,12	433,0
85	 <p data-bbox="384 1272 807 1355">5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>7</sub> O	469,13	469,9
86	 <p data-bbox="376 1800 820 1883">5-cloro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>6</sub> OS	448,09	449,3

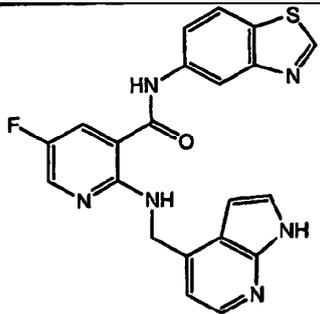
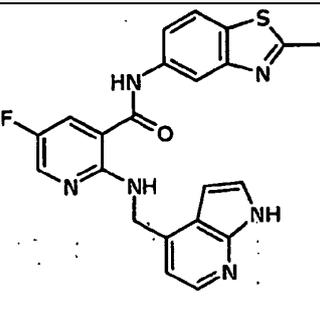
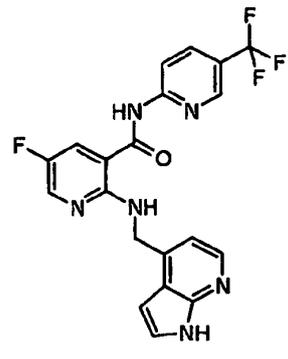
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
87	 <p data-bbox="379 667 815 745">5-cloro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	445,09	446,3
88	 <p data-bbox="379 1115 815 1193">5-cloro-N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O	433,17	434
89*	 <p data-bbox="395 1619 799 1697">N-(4-bromofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> BrFN <sub>5</sub> O	439,04	441,9

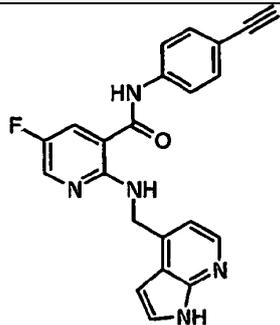
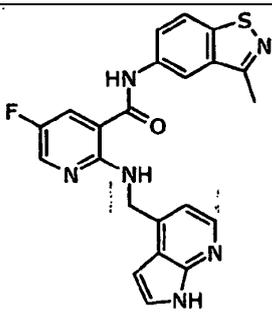
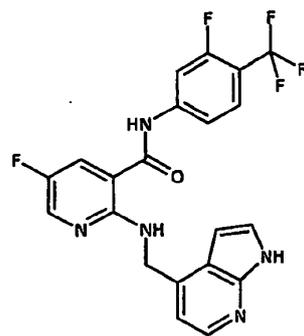
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
90	 <p data-bbox="367 716 829 806">N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O	463,08	465
91	 <p data-bbox="367 1220 829 1310">N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>5</sub> O	395,09	395,9
92*	 <p data-bbox="367 1657 829 1747">N-(2-etil-1,3-benzoxazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	430,16	431,0

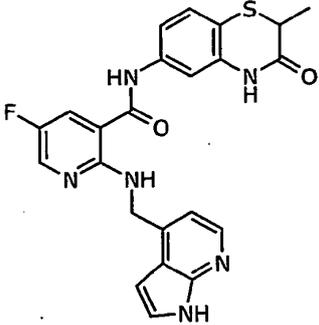
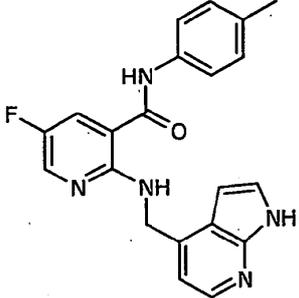
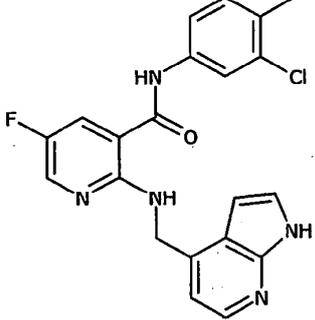
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
93	 <p data-bbox="384 667 810 779">5-fluoro-N-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> N <sub>7</sub> O	483,14	483,9
94	 <p data-bbox="376 1131 820 1211">N-(2-amino-1,3-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>7</sub> OS	433,11	433,9
95*	 <p data-bbox="371 1579 823 1659">5-fluoro-N-(4-((1-metiletil)oxi)fenil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	419,18	420,1

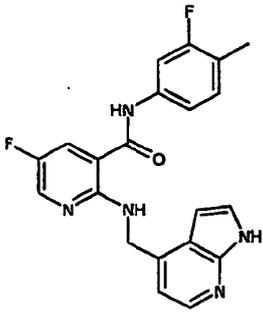
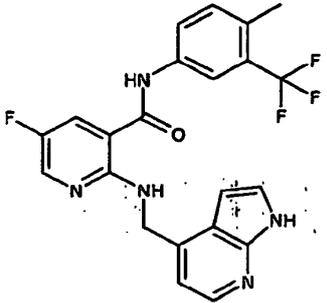
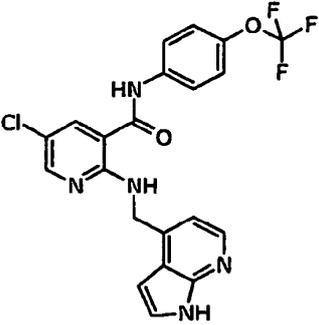
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
96*	 <p data-bbox="395 640 799 752">5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	445,12	446,1
97	 <p data-bbox="384 1111 810 1223">5-fluoro-N-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-6-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> N <sub>7</sub> O	483,14	484,1
98*	 <p data-bbox="376 1588 818 1671">5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	429,12	429,9

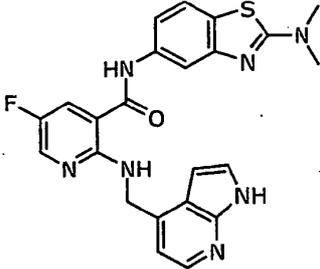
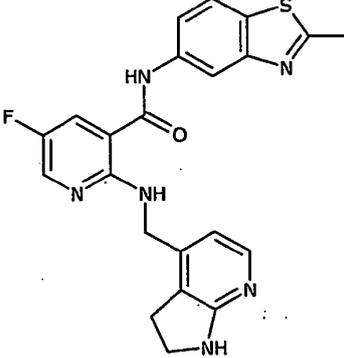
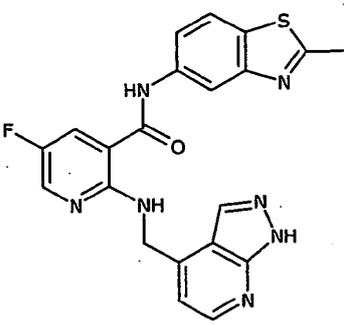
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
99	 <p data-bbox="375 678 821 757">5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	416,14	417,1
100	 <p data-bbox="375 1160 821 1238">N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O	463,08	464
101	 <p data-bbox="383 1641 813 1742">N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>6</sub> O	444,21	445,1

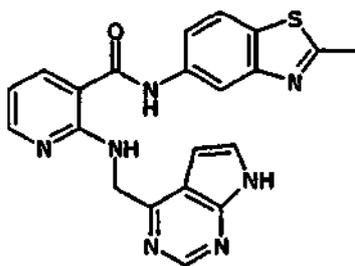
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
102	 <p>N-(1,3-benzotiazol-5-yl)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>6</sub> OS	418,1	419,1
103*	 <p>5-fluoro-N-(2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>6</sub> OS	460,15	461,2
104	 <p>5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	430,12	431,1

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
105	 <p>N-(4-etinilfenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O	385,13	386,2
106	 <p>5-fluoro-N-(3-metil-1,2-benzisotiazol-5-il)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>6</sub> OS	432,12	433,1
107*	 <p>5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O	447,11	448,1

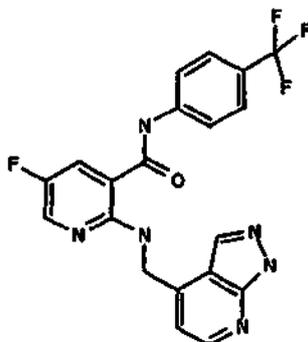
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
108	 <p data-bbox="379 674 815 786">5-fluoro-N-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	462,13	463,1
109	 <p data-bbox="371 1149 823 1238">5-fluoro-N-(4-metilfenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O	375,15	376,3
110	 <p data-bbox="387 1615 807 1697">N-(3-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClFN <sub>5</sub> O	409,11	410,4

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
111	 <p data-bbox="384 674 815 757">5-fluoro-N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	393,14	394,1
112*	 <p data-bbox="368 1144 823 1227">5-fluoro-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O	443,14	441,9
113	 <p data-bbox="400 1626 791 1731">5-cloro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	461,09	462,1

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
114	 <p data-bbox="367 622 829 712">N-(2-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>7</sub> OS	461,14	462,1
115	 <p data-bbox="375 1126 813 1216">2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>6</sub> OS	434,13	434,9
116	 <p data-bbox="367 1597 821 1686">5-fluoro-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>7</sub> OS	433,11	434

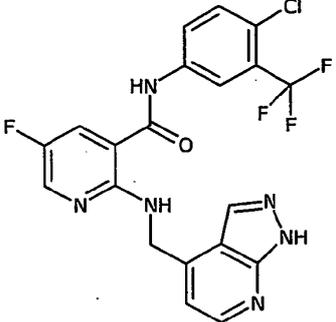
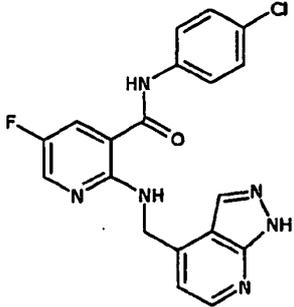
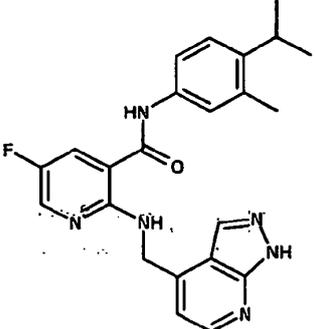
**Ejemplo 117****N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida**

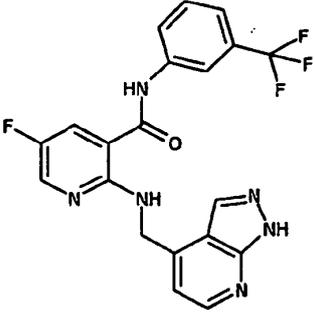
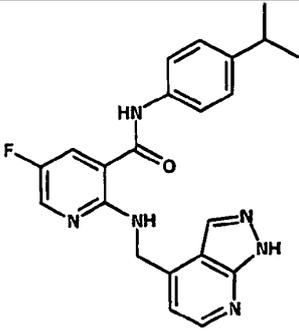
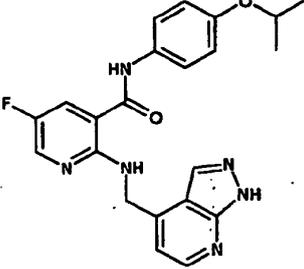
- 5 Se disolvió 2-fluoro-N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-nicotinamida (109 mg, 0,38 mmol) en t-BuOH (1 ml) y después se le añadieron dihidroclorhidrato de C-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metilamina (126 mg, 0,57 mmol) y DIEA (132  $\mu$ l, 0,76 mmol). Se calentó la reacción a 100 °C durante 21 h. Se reemplazó el t-BuOH con NMP (0,5 ml), después se añadieron diclorhidrato de C-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metilamina (42 mg, 0,19 mmol) y DIEA (0,15 ml 0,874 mmol) adicionales y se calentó la mezcla a 120 °C durante otras 21 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc. Se formó un precipitado y se recogió eliminando el EtOAc por decantación. Se logró la purificación por CCF preparativa  
10 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10 %) para dar N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-2-((7H-pirrololo[2,3-b]pirimidin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida como un sólido amarillo claro. EM m/e 416,1 (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>OS - 415,4.

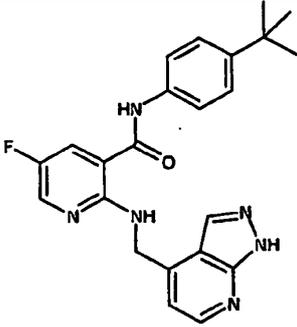
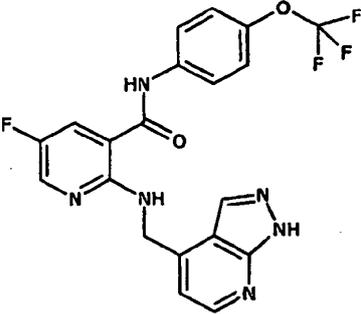
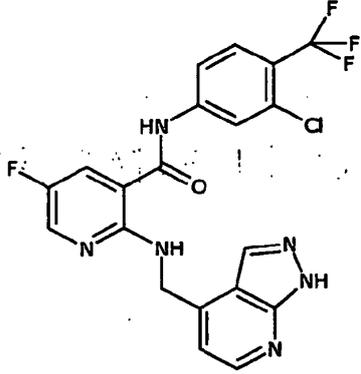
**Ejemplo 118\*****5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida**

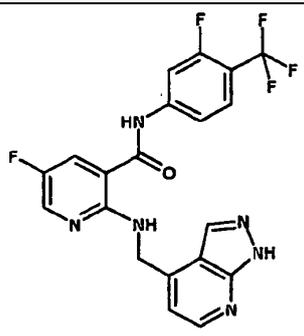
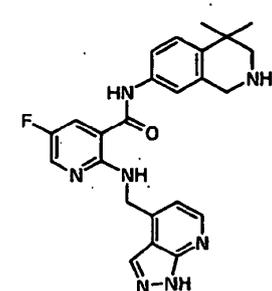
- 15 Se disolvieron 2-cloro-5-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida (215 mg, 0,675 mmol), (1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metanamina (150 mg, 1,01 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (170 mg, 2,02 mmol) en n-butanol (0,4 ml) y después se calentaron a 130 °C durante 24 h. Se añadieron (1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metanamina (50 mg, 0,505 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (113 mg, 1,35 mmol) adicionales a la mezcla y se continuó calentando a 140 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua seguida de salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2 %, seguido de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 4 %) dio 2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-5-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida como un sólido naranja claro. EM m/e 430,9 (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O - 430,3.
- 20

Los ejemplos siguientes se prepararon de forma similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 118 con la 2-cloro-nicotinamida apropiada.

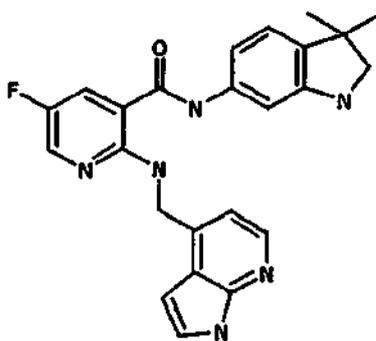
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
119	 <p data-bbox="411 745 807 831">N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	464,08	465,1
120	 <p data-bbox="411 1205 807 1290">N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>6</sub> O	396,09	397
121*	 <p data-bbox="403 1682 815 1767">5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>6</sub> O	418,19	419,1

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
122	 <p>5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	430,12	430,9
123*	 <p>5-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>6</sub> O	404,18	405,1
124	 <p>5-fluoro-N-(4-((1-metiletil)oxi)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	420,17	421,1

Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
125*	 <p data-bbox="416 674 799 757">N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>6</sub> O	418,19	419,1
126*	 <p data-bbox="400 1144 815 1249">5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	446,11	447,1
127*	 <p data-bbox="411 1704 799 1787">N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	464,08	465,0

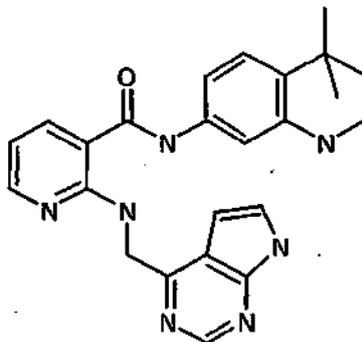
Ej. n.º	Estructura y nombre	Fórmula molec.	Masa	Obs M+H
128	 <p>5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> F <sub>5</sub> N <sub>6</sub> O	448,11	449,1
129	 <p>N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida</p>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>7</sub> O	4452	446,1

## Ejemplo 130\*

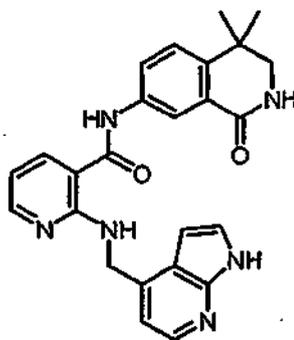


## 5 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida (ejemplo 80) mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM m/e 431,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O - 430,49.

**Ejemplo 131****N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-2-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida**

- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-fluoronicotinamida mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 117. EM m/e 428,1 (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O - 427,5.

**Ejemplo 132****Etapa A Preparación de N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida**

- 10 A una mezcla de cloruro de 2-fluoro-nicotinoilo (283 mg, 1,79 mmol) y 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (340 mg, 1,79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (573 mg, 7,16 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a TA y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>): 314 (M+H)<sup>+</sup>. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> - 313,12.

- 15 **Etapa B Preparación de N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-nicotinamida**

Se preparó el compuesto del título a partir de N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-fluoro-nicotinamida (etapa A) mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa A. EM (ES<sup>+</sup>): 441 Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 440,2

- 20 Aunque las propiedades farmacéuticas de los compuestos de fórmulas I-IV varían con los cambios estructurales, en general, puede demostrarse la actividad que poseen los compuestos de fórmulas I-IV *in vivo*. Pueden confirmarse las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención mediante una serie de ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos ejemplificados a continuación se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales. Los compuestos de la presente invención también mostraron
- 25 inhibición de VEGFR cinasa a dosis inferiores a 10 μM. Los compuestos de la presente invención también mostraron inhibición de microsomas CYP2D6 o microsomas CYP 3A4 con CI50 mayores de 10 μM.

**Pruebas biológicas**

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de VEGFR se demuestra como sigue.

**Ensayo de proliferación de HUVEC**

- 30 Se compran células endoteliales de vena umbilical humana (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) de Clonetics,

Inc., como células criopreservadas recogidas de un grupo de donantes. En el paso 1, estas células se descongelan y se expanden en medio completo EBM-2, hasta el paso 2 o 3. Se tripsinizan las células, se lavan en DMEM + FBS al 10 % + antibióticos y se centrifugan a 1000 rpm durante 10 min. Antes de la centrifugación de las células, se recoge una cantidad pequeña para un recuento celular. Después de la centrifugación, se desecha el medio y se resuspenden las células en el volumen apropiado de DMEM + FBS al 10 % + antibióticos para lograr una concentración de  $3 \times 10^5$  células/ml. Se realiza otro recuento celular para confirmar la concentración de células. Se diluyen las células hasta  $3 \times 10^4$  células/ml en DMEM + FBS al 10 % + antibióticos y se añaden 100  $\mu$ l de células a una placa de 96 pocillos. Se incuban las células a 37 °C durante 22 h.

Antes de completar el periodo de incubación, se preparan diluciones de compuesto. Se preparan diluciones seriadas de cinco veces, de cinco puntos, en DMSO, a concentraciones 400 veces mayores que las concentraciones finales deseadas. Se diluyen adicionalmente 2,5  $\mu$ l de cada dilución de compuesto en un total de 1 ml de DMEM + FBS al 10 % + antibióticos (dilución 400x). También se prepara medio que contiene DMSO al 0,25 % para la muestra de compuesto 0  $\mu$ M. En el punto temporal de 22 h, se elimina el medio de las células y se añaden 100  $\mu$ l de cada dilución de compuesto. Se incuban las células a 37 °C durante 2-3 h.

Durante el periodo de preincubación del compuesto, se diluyen los factores de crecimiento hasta las concentraciones apropiadas. Se preparan soluciones de DMEM + FBS al 10 % + antibióticos, que contienen VEGF o bFGF a las concentraciones siguientes: 50, 10, 2, 0,4, 0,08 y 0 ng/ml. Para las células tratadas con compuesto, se preparan soluciones de VEGF a 550 ng/ml o de bFGF a 220 ng/ml para concentraciones finales de 50 ng/ml o 20 ng/ml, respectivamente, ya que se añadirán 10  $\mu$ l de cada una a las células (volumen final de 110  $\mu$ l). En el momento apropiado después de añadir los compuestos, se añaden los factores de crecimiento. Se añade VEGF a un juego de placas, mientras que se añade bFGF a otro juego de placas. Para las curvas de control del factor de crecimiento, se reemplazan los medios de los pocillos B4-G6 de las placas 1 y 2 con medios que contienen VEGF o bFGF a concentraciones variables (50 - 0 ng/ml). Se incuban las células a 37 °C durante otras 72 h.

Una vez completado el periodo de incubación de 72 h, se elimina el medio y se lavan las células dos veces con PBS. Después del segundo lavado con PBS, las placas se golpean suavemente para eliminar el exceso de PBS y se colocan las células a -70 °C durante al menos 30 min. Se descongelan las células y se analizan usando el tinte fluorescente CyQuant (Molecular Probes C-7026), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las placas se leen en una estación de trabajo 1420 de Victor/Wallac a 485 nm/530 nm (excitación/emisión). Se recogen los datos sin procesar y se analizan usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLfit. Después, se determinan los valores de  $CI_{50}$ .

Los ejemplos 1, 5-14, 16-21, 23, 25, 28-29, 31-32, 34-41, 44-50, 52-53, 55-73, 76-77, 80-83, 88-92, 96, 98, 100-101, 103, 107-112, 114-116, 118-119 y 121-131 inhibieron la proliferación de HUVEC estimulada por VEGF a una concentración inferior a 500 nM.

#### Modelo de neovascularización de microbolsillo corneal de rata

**Aspectos en vivo:** Se aleatorizaron ratas Sprague Dawley hembra que pesaban aproximadamente 250 g en uno de cinco grupos de tratamiento. Se les administró pretratamiento con el vehículo o el compuesto por vía oral 24 h antes de la cirugía y se continuó una vez al día durante otros siete días. El día de la cirugía, se anestesió temporalmente a la ratas en una cámara de gas isofluorano (administrándoles 2,5 litros/min de oxígeno + isofluorano al 5 %). Después se colocó un otoscopio dentro de la boca del animal para visualizar las cuerdas vocales. Se introdujo un alambre de punta roma entre las cuerdas vocales y se usó como una guía para la colocación de un tubo endotraqueal de teflón (Small Parts Inc. TFE-standard Wall R-SWTT-18). Se conectó un ventilador de volumen controlado (modelo 683 de Harvard Apparatus, Inc.) al tubo endotraqueal para administrar una mezcla de oxígeno e isofluorano al 3 %. Tras lograr una anestesia profunda, se les cortaron los bigotes y se lavaron la zona de los ojos y los ojos suavemente con jabón de Betadine y se aclararon con solución salina estéril. Se irrigaron las córneas con de una a dos gotas de solución anestésica tópica oftálmica de proparacaína HCl (al 0,5 %) (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL). Después, se colocó a la rata bajo el microscopio de disección y se dispuso la superficie corneal en el campo de visión. Se realizó una incisión vertical en la línea media de la córnea usando una cuchilla de hoja de diamante. Se creó un bolsillo usando unas tijeras finas para separar las capas de tejido conectivo del estroma, abriendo un orificio hacia el limbo del ojo. La distancia entre el vértice del bolsillo y el limbo era de aproximadamente 1,5 mm. Después de haber creado el bolsillo, se insertó el filtro de disco de nitrocelulosa empapado (Gehnan Sciences, Ann Arbor MI) bajo el borde del bolsillo. Este procedimiento quirúrgico se realizó en ambos ojos. Se colocaron discos empapados de rHu-bFGF en el ojo derecho y se colocaron los discos empapados de rHu-VEGF en el ojo izquierdo. Se colocaron discos empapados de vehículo en ambos ojos. El disco se introdujo en su posición por presión a la distancia deseada de los vasos límbicos. Se aplicó pomada antibiótica oftálmica al ojo para evitar la sequedad y la infección. Después de siete días, se sacrificó a las ratas mediante asfixia por CO<sub>2</sub> y se enuclearon los ojos. Se abrió un orificio en el hemisferio retiniano del ojo para facilitar la fijación y se colocó el ojo en formalina durante la noche.

**Aspectos post mortem:** Después de 24 h en fijador, se diseccionó la región corneal de interés del ojo, usando pinzas finas y una cuchilla de afeitar. Se recortó el hemisferio retiniano y se extrajo y se desechó el cristalino. Se bisecó el domo corneal y se recortó la córnea superflua. Después, se retiraron con cuidado el iris, la conjuntiva y las

glándulas límbicas asociadas. Se realizaron cortes finales para generar un cuadrado de 3x3 mm que contenía el disco, el limbo y toda la zona de neovascularización.

5 **Registro de imágenes macroscópicas:** Se fotografiaron digitalmente los especímenes corneales usando una cámara CatsEye DKC5000 de Sony (A.G. Heinz, Irvine CA) montada sobre un estereomicroscopio SMZ-U de Nikon (A.G. Heinz). Se sumergieron las córneas en agua destilada y se fotografiaron por medio de transiluminación a un aumento de aproximadamente 5,0 diámetros.

10 **Análisis de las imágenes:** Se generaron criterios de valoración numéricos usando micrografías digitales recogidas del total del conjunto de córneas después de recortarlas y se usaron para el análisis de imágenes en el sistema de análisis de imágenes Metamorph (Universal Imaging Corporation, West Chester PA). Se tomaron tres medidas: la distancia de colocación del disco desde el limbo, el número de vasos que cortan una línea perpendicular de 2,0 mm en el punto central de la distancia de colocación del disco y el área porcentual de vasos sanguíneos de la difusión determinada mediante umbral.

#### Formulaciones generales:

15 **Vehículo de BSA en PBS al 0,1 %:** Se añadieron 0,025 g de BSA a 25,0 ml de solución salina tamponada con fosfato 1x estéril, se agitó suavemente hasta que se disolvió totalmente y se filtró a 0,2 µM. Se alicuotaron muestras individuales de 1,0 ml en 25 viales de un sólo uso y se almacenaron a -20 °C hasta su uso. Para los discos de rHu-bFGF, se dejó descongelar a TA un vial de esta solución de BSA al 0,1 %. Una vez descongelado, se añadieron 10 µl de una solución madre 100 mM de DTT al vial del 1 ml de BSA para proporcionar una concentración final de DTT 1 mM en BSA al 0,1 %.

20 **Diluciones de rHu-VEGF:** Antes de la cirugía de implante de disco, se añadieron 23,8 µl del vehículo de BSA al 0,1 % anterior a un vial de 10 µg de rHu-VEGF liofilizado, proporcionando una concentración final de 10 µM.

**rHu-bFGF: concentración de la solución madre de 180 ng/µl:** rHu-bFGF de R&D: Se añadieron 139 µl del vehículo apropiado anterior al vial de 25 µg liofilizado. 13,3 µl del vial de solución madre [180 ng/µl] y se añadieron 26,6 µl de vehículo para proporcionar una concentración final de 3,75 µM.

25 **Preparación del disco de nitrocelulosa:** Se cortó en cuadrado la punta de una aguja del calibre 20 y se biseló con papel de lija para crear un punzón. Después, se usó esta punta para cortar discos de ≈ 0,5 mm de diámetro a partir de una hoja de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Después, se colocaron los discos preparado en tubos Eppendorf de microcentrifuga que contenían soluciones de vehículo de BSA en PBS al 0,1 %, de rHu-VEGF 10 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) o de rHu-bFGF 3,75 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejó que se empaparan durante 45-60 min antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 0,1 µl de solución.

30

En el ensayo de microbolsillo de rata, los compuestos de la presente invención inhibirán la angiogénesis a una dosis inferior a 50 mg/kg/día.

#### Modelo de tumor

35 Se expanden en cultivo células A431 (ATCC), se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones atímicos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración subsiguiente de compuesto mediante sonda oral (10 - 200 mpk/dosis) comienza en cualquier momento entre el día 0 y el día 29 tras la exposición de las células tumorales y, en general, continúa una o dos veces al día a lo largo de la duración del experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante medidas de calibre tridimensionales y se registra como una función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante el análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido de la prueba de Scheffé post hoc para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis inferiores a 150 mpk.

40

45 Se expanden en cultivo células tumorales de glioma humano (células U87MG, ATCC), se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones atímicos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 10). La administración subsiguiente de compuesto mediante sonda oral o por vía IP (10 - 100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento entre el día 0 y el día 29 tras la exposición de las células tumorales y, en general, continúa una o dos veces al día a lo largo de la duración del experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante medidas de calibre tridimensionales y se registra como una función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante el análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido de la prueba de Scheffé post hoc para comparaciones múltiples. El vehículo solo (captisol o similar) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis inferiores a 100 mpk.

50

#### Determinación de la CI-50 para la inhibición de microsomas hepáticos humanos CYP 3A4

55 Se enfría tampón de fosfato potásico a pH 7,4 (39,667 ml) en un baño de hielo y se añade a un tubo de plástico de 50 ml. Se prepara una solución de midazolam 2 mM. Se añaden 111,1 µl de midazolam 2 mM al tampón, seguido de

222,2 ml de HLM 20 mg/ml (BD Gentest). Se invirtió la mezcla de incubación suavemente y se equilibró a 37 °C durante 5 min. Se prepara una solución madre de inhibidor, tal como en DMSO. Se añade mezcla de incubación (801 ul) en tubos de plástico de 1,2 ml de 96 pocillos. Se añade inhibidor a diversas concentraciones (p. ej. de 30 uM a 120 nM). Se cierran los tubos y se mezclan invirtiéndolos 5 veces suavemente. Se añade la mezcla de incubación que contiene inhibidor (270 ul) por alícuotas en pocillos de 1 ml de un bloque de 96 pocillos (duplicado). Se coloca el bloque en un baño de agua a 37 °C y se equilibra durante 3 min. Se añade NADPH 10 mM (30 ml) a todas las muestras. Después de 5 minutos, se detienen las reacciones añadiendo 300 ml de solución de desactivación [TFA en CH<sub>3</sub>CN al 0,1 %]. Se añade 1'-OH-midazolam-d313C (30 ul 2 mg/ml), se agita con vórtex suavemente el bloque y después se centrifuga a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se añaden 50 µl de sobrenadante de todas las muestras por alícuotas en un bloque de 96 pocillos más corto. Se combinan los sobrenadantes alicuotados con otro(s) ensayo(s) y se añade agua de calidad de HPLC (50 ul) a todas las muestras. Después de cubrir las y agitarlas con vórtex suavemente durante 2 minutos, se analizaron las soluciones por CL-EM (API 3000, MeOH al 5 % p/AcOH al 0,1 % a MeOH al 95 % p/AcOH al 0,1 %). Se usa cetoconazol 37 nM como control. Los ejemplos 5, 9-10, 16, 18, 28, 30, 32, 34, 36, 39, 41, 48-50, 56, 59, 64-68, 72, 74, 76, 78-79, 83, 89, 92, 95-96, 98, 103, 107, 112, 118, 121, 123, 125-127 y 130 inhibieron los microsomas CYP3A4 con CI50 mayores de 20 µM. La N-(4-terc-butilfenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida inhibió los microsomas CYP3A4 con una CI50 de 2,7 µM. El compuesto del ejemplo 1 inhibió los microsomas CYP3A4 con una CI50 de 9,8 µM.

#### Determinación de la CI-50 para la inhibición de microsomas hepáticos humanos CYP 2D6

Se enfría tampón de fosfato potásico a pH 7,4 (39,333 ml) en un baño de hielo y se añade a un tubo de plástico de 50 ml. Se prepara una solución de bufuralol 3,2 mM. Se añaden 111,1 ul de bufuralol 3,2 mM al tampón, seguido de 555,6 ml de HLM 20 mg/ml (BD Gentest). Se invirtió la mezcla de incubación suavemente y se equilibró a 37 °C durante 5 min. Se prepara una solución madre de inhibidor, tal como en DMSO. Se añade mezcla de incubación (801 ul) en tubos de plástico de 1,2 ml de 96 pocillos. Se añade inhibidor a diversas concentraciones (p. ej. de 30 µM a 120 nM). Se cierran los tubos y se mezclan invirtiéndolos 5 veces suavemente. Se añade la mezcla de incubación que contiene inhibidor (270 ul) por alícuotas en pocillos de un bloque de 96 pocillos de 1 ml (duplicado). Se coloca el bloque en un baño de agua a 37 °C y se equilibra durante 3 minutos. Se añade NADPH 10 mM (30 ml) a todas las muestras. Después de 5 minutos, se detienen las reacciones añadiendo 300 ml de solución de desactivación [TFA en CH<sub>3</sub>CN al 0,1 %]. Se añade 1'-OH-bufuralol-d9 (30 µl 750 mg/ml), se agita con vórtex suavemente el bloque y después se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min a 4 °C. Se añaden 50 µl de sobrenadante de todas las muestras por alícuotas en un bloque de 96 pocillos más corto. Se combinan los sobrenadantes alicuotados con otro(s) ensayo(s) y se añade agua de calidad de HPLC (50 µl) a todas las muestras.

Después de cubrir las y agitarlas con vórtex suavemente durante 2 minutos, se analizaron las soluciones por CL-EM (API 3000, MeOH al 5 % p/AcOH al 0,1 % a MeOH al 95 % p/AcOH al 0,1 %). Se usa quinidina 500 nM como control. Los ejemplos 5-7, 9-10, 12-16, 21, 28-32, 34, 36, 38, 40-41, 48-50, 52, 56, 59, 61, 64, 66-67, 69-70, 74, 76, 79-83, 96, 112, 116, 118, 121, 123, 125-126 y 130 inhibieron los microsomas CYP2D6 con CI50 mayores de 20 µM. La N-(4-terc-butilfenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida inhibió los microsomas CYP2D6 con una CI50 de 8,7 µM. El compuesto del ejemplo 1 inhibió los microsomas CYP2D6 con una CI50 de 10 µM.

Pueden usarse otros compuestos descritos en las patentes y solicitudes de patente siguientes en tratamientos combinados: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas por síntesis *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos y sus combinaciones y conjugados. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, de forma más general, puede actuar para inhibir o estimular su diana (p. ej., activación o inhibición de receptores o enzimas) y, de este modo, promover la muerte celular o detener el crecimiento celular.

Los agentes antitumorales ejemplares incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetán) y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no hodgkiniano y otras formas de cáncer, GLEEVEC™ que puede usarse para tratar leucemia mielógena crónica y tumores estromales gastrointestinales, y BEXXAR™ (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no hodgkiniano.

Los agentes antiangiogénicos ejemplares incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agente inhibidores del KDR (receptor de dominio cinasa) (p. ej., anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una de sus regiones de unión a ligando) tal como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptores de VEGF (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen a ellos específicamente), agentes inhibidores de EGFR (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen a ellos específicamente) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib),

TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ellos o a sus receptores, p. ej., Tie2/Tek), agentes inhibidores anti-cinasa Tie2 (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen a ellos específicamente). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (p. ej., anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión) y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, en la publicación de EE. UU. N.º 2003/0162712; en la patente de EE. UU. N.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente, o antagonistas del receptor TWEAK soluble; véase, Wiley, en la patente de EE. UU. N.º 6.727.225), dominio desintegrina ADAM para antagonizar la unión de integrinas a sus ligandos (Fanslow *et al.*, en la publicación de EE. UU. N.º 2002/0042368), anticuerpos o regiones de unión a antígeno anti-receptor eph y/o anti-efrina que se unen específicamente (en las patentes de EE. UU. N.º 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596.852, 6,232.447, 6,057.124 y miembros de su familia de patentes), y antagonistas anti-PDGF-BB (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos PDGF-BB y agentes inhibidores de cinasa PDGFR (p. ej., anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen a ellos específicamente).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE. UU.); cilengtida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE. UU.); alfastatina, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE. UU., documento US 5.712.291); ilomastat, (Arriva, EE. UU., documento US 5.892.112); emaxanib, (Pfizer, EE. UU., documento US 5.792.783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE. UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, EE. UU.); alfa-D148 Mab, (Amgen, EE. UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE. UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE. UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE. UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE. UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE. UU.); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE. UU.); SC-236, (Pfizer, EE. UU.); ABT-567, (Abbott, EE. UU.); metastatina, (EntreMed, EE. UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspin, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE. UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE. UU.); Benefin, (Lane Labs, EE. UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE. UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento del endotelio vascular, (Borean, Dinamarca); tratamiento contra el cáncer, (University of South Carolina, EE. UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE. UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE. UU.); XL 784, (Exelixis, EE. UU.); XL 647, (Exelixis, EE. UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE. UU. y MedImmune, EE. UU.); tratamiento génico, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE. UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE. UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE. UU.); rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI, (XOMA, EE. UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengtida (pINN), (Merck KGaA, Alemania; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE. UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE. UU.); endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); ATN 161, (Attenuon, EE. UU.); ANGIOSTATINA, (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI2458, (Praecis, EE. UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE. UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE. UU.); xantorizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, de base génica, de VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE. UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California en San Diego, EE. UU.); PX 478, (ProIX, EE. UU.); METASTATINA, (EntreMed, EE. UU.); troponina I (Harvard University, EE. UU.); SU 6668, (SUGEN, EE. UU.); OXI4503, (OXIGENE, EE. UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE. UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE. UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE. UU.); inhibidor del activador del plasminógeno urocinasa, (Dendreon, EE. UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE. UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE. UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidina, (InKine, EE. UU.); A6, (Angstrom, EE. UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE. UU.); CP 564959, (OSI, EE. UU.); CP 547632, (Pfizer, EE. UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE. UU.); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE. UU.); ABT 510, (Abbott, EE. UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE. UU.); inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, (National Institute on Aging, EE. UU.); SU 11248, (Pfizer, EE. UU. y SUGEN EE. UU.); ABT 518, (Abbott, EE. UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, EE. UU. y EntreMed, EE. UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE. UU.); AcM, alfa5beta1, (Protein Design, EE. UU.); inhibidor de cinasa KDR, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE. UU.); GFB 116, (South Florida University, EE. UU. y Yale University, EE. UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4, (Arizona State University, EE. UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard

University, EE. UU., Takeda, Japón, y TAP, EE. UU.); AG 13925, (Agouron, EE. UU.); tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE. UU.); GCS 100, (Wayne State University, EE. UU.) CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento del endotelio vascular, (Xenova, RU); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina, (pINN), (Genaera, EE. UU.); RPI 4610, (Sirna, EE. UU.); tratamiento contra el cáncer (Maririova, Australia); inhibidores de la heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Emory University, EE. UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE. UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacoepia, EE. UU.); antagonistas de la VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE. UU.); vasostatina, (National Institutes of Health, EE. UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE. UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE. UU.); FLT1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento del endotelio 1), (Merck & Co, EE. UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE. UU.); e inhibidor de la trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE. UU.).

### Formulaciones

También se engloba en la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de fórmula I-IV en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (denominados en conjunto en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse a través de cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, mucosal, tópica, rectal, pulmonar tal como por pulverizador de inhalación, o parenteral, incluido por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Pueden procesarse los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención de acuerdo con procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluidos seres humanos y otros mamíferos.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica se prepara en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad en particular del principio activo. Los comprimidos o las cápsulas son ejemplos de unidades de dosificación de este tipo. Por ejemplo, pueden contener una cantidad de principio activo de aproximadamente 1 a 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente en función de la afección del paciente y de otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando procedimiento rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una afección patológica con los compuestos y/o composiciones de la presente invención dependen de una variedad de factores, incluidos la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto empleado en particular. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria usando procedimientos estándar. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, o de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg, o de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse la dosis diaria en de una a cuatro dosis al día.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, pueden mezclarse los compuestos con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después formar comprimidos o cápsulas para facilitar su administración. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de la psoriasis y otras afecciones de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de la presente invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar en la piel (p. ej., linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para administración en los ojos, los oídos o la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro veces diariamente, preferentemente una o dos. Para administración tópica, el principio activo puede comprender del 0,001 % al 10 % p/p, p. ej., del 1 % al 2 % en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10 % p/p, pero preferentemente no más del 5 % p/p, y más preferentemente del 0,1 % al 1 % de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, pueden emplearse los principios activos con una base de pomada parafínica o miscible con agua. De forma alternativa, pueden formularse los principios activos en una crema con 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 el 30 % p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y sus mezclas. De forma deseable, la formulación tópica puede incluir un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

También pueden administrarse los compuestos de la presente invención mediante un dispositivo transdérmico. Preferentemente, la administración transdérmica se logrará usando un parche de tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquiera de los casos, se administra el agente activo continuamente desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana hacia el adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de las microcápsulas, el agente encapsulador también puede funcionar como la membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsiones adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites de uso probable en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, preferentemente, la crema debería ser un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, 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 combinación de ésteres de cadena ramificada. Pueden usarse solos o en combinación, en función de las propiedades requeridas. De forma alternativa, pueden usarse lípidos de punto de fusión elevado, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en los ojos también incluyen colirios, en los que los principios activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Preferentemente, los principios activos están presentes en tal formulación en una concentración del 0,5 al 20 %, de forma ventajosa del 0,5 al 10 % y particularmente de aproximadamente el 1,5 % p/p.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles para inyección. Pueden prepararse estas soluciones o suspensiones a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión. Pueden disolverse los compuestos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, EtOH, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma tragacanto y/o diversos tampones. En la técnica farmacéutica se conocen bien y ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. También puede administrarse el principio activo por inyección como una composición con portadores adecuados, incluidos solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluidos mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Para administración pulmonar, puede administrarse la composición farmacéutica en forma de un aerosol con un inhalador, incluido un aerosol de polvo seco.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

5 La composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente, pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

10 Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no se pretende que limite la invención a los compuestos divulgados, que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administran compuestos de la presente invención de acuerdo con la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionándose el compuesto de N-(4-terc-butilfenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;  
N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 5 N-(4-espiro-1'-ciclopropan-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;  
N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;  
2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil}nicotinamida;  
N-(4-terc-butilfenil)-2-[(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 10 N-{3,3-dimetil-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;  
2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-[3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)fenil]nicotinamida;  
N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]nicotinamida;  
N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amino]-3-piridincarboxamida;  
N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]nicotinamida;
- 15 N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
N-[4-terc-butil-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
N-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-4-(pentafluoroetil)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;
- 20 2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida;  
N-(4-pentafluoroetil-fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida;  
N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;
- 25 N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-(pentafluoroetil)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilamino]-N-(4,4-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)nicotinamida;  
N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletel)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;
- 30 N-(4-bromofenil)-5-fluoro-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
N-(2-etil-1,3-benzoxazol-5-il)-5-fluoro-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-((1-metiletel)oxi)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- 35 5-fluoro-N-(2-(1-metiletel)-1,3-benzotiazol-5-il)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-N-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-3-piridincarboxamida;  
5-fluoro-2-[(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

5-fluoro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

5-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-N-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;

5 N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-2-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino)-3-piridincarboxamida.

2. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

10 3. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un sujeto.

4. Uso de la reivindicación 3 que comprende una combinación con un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes misceláneos.

15 5. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en la preparación de un medicamento para tratar la angiogénesis o la retinopatía diabética en un sujeto.

6. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en la preparación de un medicamento para tratar trastornos relacionados con KDR o trastornos relacionados con la proliferación en un mamífero.

7. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en la preparación de un medicamento para reducir el flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto o reducir el tamaño del tumor en un sujeto.