

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 489**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09762885 .3**

96 Fecha de presentación: **10.06.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2324024**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **Dicarbazoles y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

11.06.2008 US 60750 P
28.01.2009 US 148004 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US

72 Inventor/es:

DYKE, HAZEL JOAN;
GANCIA, EMANUELA;
GAZZARD, LEWIS J.;
GOODACRE, SIMON CHARLES;
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;
MACLEOD, CALUM;
WILLIAMS, KAREN y
CHEN, HUIFEN

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 392 489 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dicarbazoles y procedimientos de uso

5 **Descripción**

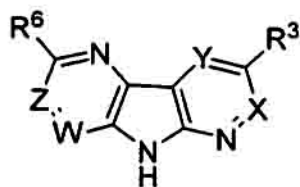
10 **[0001]** La invención se refiere a compuestos de 1,5-dicarbazol que son útiles como inhibidores de quinasa, más específicamente son útiles como inhibidores de la quinasa de punto de control 1 (chk1), y por lo tanto útiles como compuestos terapéuticos para el cáncer. La invención también se refiere a composiciones, más específicamente a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a usos médicos de los compuestos para tratar diferentes formas de cáncer y trastornos hiperproliferativos.

15 **[0002]** Las células individuales se replican haciendo una copia exacta de sus cromosomas y después segregándolos en células separadas. Este ciclo de replicación del ADN, separación y división de cromosomas está regulado por mecanismos dentro de la célula que mantienen el orden de las etapas y aseguran que cada etapa se lleva a cabo de forma precisa. En estos procesos están implicados los puntos de control del ciclo celular (Hartwell y col., *Science*, Nov. 3, 1989, 246 (4930): 629 – 34) en los que las células pueden detenerse para asegurarse de que los mecanismos de reparación del ADN tienen tiempo de operar antes de continuar a lo largo del ciclo a la mitosis. Hay dos de estos puntos de control en el ciclo celular, el punto de control G1/S que es regulado por p53 y el punto de control G2/M que es controlado por la serina/treonina quinasa, la quinasa de punto de control 1 (chk1).

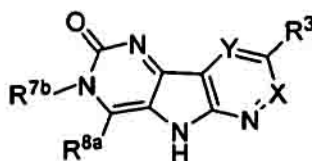
20 **[0003]** Chk1 y Chk2 no están estructuralmente relacionadas aunque funcionalmente se solapan con las serina/treonina quinasa activadas en respuesta a estímulos genotóxicos (revisado en Bartek y col., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001, vol. 2, pp. 877 – 886). Chk1 y Chk2 comunican las señales de punto de control de ATM y ATR, que las fosforilan y activan. Chk2 es una proteína estable expresada a lo largo de todo el ciclo celular, activada principalmente por ATM en respuesta a roturas del ADN de doble cadena (DSB). En cambio, la expresión de la proteína Chk1 está muy restringida a las fases S y G2. En respuesta al daño del ADN, Chk1 es fosforilada y activada por ATM/ATR, produciendo la detención del ciclo celular en las fases S y G2/M para permitir la reparación del daño del ADN (revisado en *Cancer Cell*, Bartek y Lukas, Volume 3, Issue 5, May 2003, páginas 421 – 429). Se ha mostrado que la inhibición de Chk1 anula la detención del ciclo celular conduciendo a la potenciación de la muerte de la célula tumoral después del daño del ADN por una serie de productos quimioterapéuticos. Las células que carecen de los puntos de control en G1 intactos dependen particularmente de los puntos de control en S y G2/M y por lo tanto se espera que sean más sensibles al tratamiento quimioterapéutico en presencia de un inhibidor de chk1, mientras que se podría predecir que las células normales con puntos de control funcionales en G1 sufrirían menos muerte celular.

25 **[0004]** El documento WO 2007/044779 describe compuestos que tienen actividad como inhibidores de la AIK e inhibidores de c-KIT. Bhatti y col. (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3581 – 3585) describe reacciones que implican la pirólisis de pirazoles 1-sustituídos. Bahekar y col. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15 (2007) 5950 – 5964) describe la síntesis de derivados del ácido 3,8,9-trisustituído-1,7,9-triaza-fluoreno-6-carboxílico y sus propiedades como secretagogos de insulina. El documento WO 01/68648 describe beta-carbolinas sustituidas como inhibidores de IKB-quinasa. El documento US 2006/0264493 describe derivados de pirazol tetracíclicos. El documento WO 2009/004329 se refiere a compuestos 9H-pirimido[4,5-b]indoles, 9H-pirido[4',3': 4,5]pirrolo[2,3-d]piridina. Hayakawa y col. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007) 2438 – 2442) describe la síntesis y evaluación biológica de derivados de pirido[3',2': 4,5]furo[3,2-d]pirimidina como nuevos inhibidores de la PI3 quinasa p110 α .

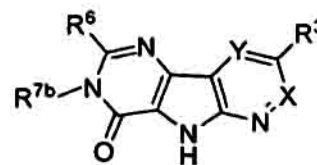
30 **[0005]** La invención se refiere en general a 1,5-dicarbazoles de fórmula Formula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) con actividad inhibitoria de quinasa, más específicamente con actividad inhibitoria de chk1. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), quinasa KDR, y tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3). Por consiguiente, los compuestos de la invención y sus composiciones son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer.



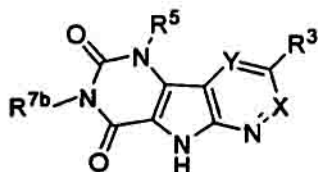
(I)



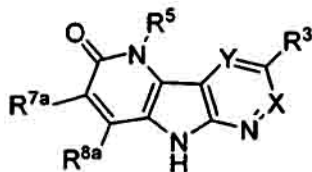
(I-a)



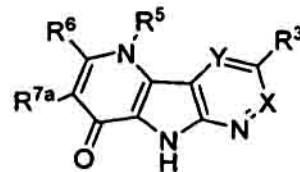
(I-b)



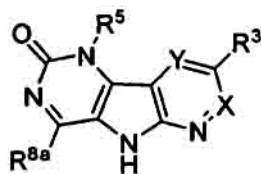
(I-c)



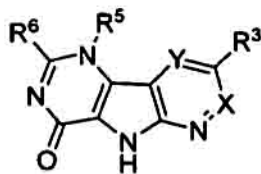
(I-d)



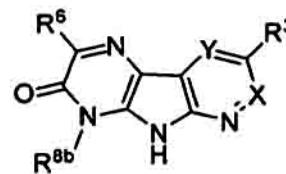
(I-e)



(I-f)



(I-g)



(I-h)

X es CR² o N;

5 Y es CR⁴ o N;

Z es CR^{7a} o N;

10 W es CR^{8a} o N; con la condición de que (i) Z y W no son ambos N al mismo tiempo y (ii) X e Y no son ambos N al mismo tiempo;

R² es H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, -NO₂, alquilo C₁-C₅, -O(alquilo C₁-C₅), -S(alquilo C₁-C₅), o N(R²²)₂;

15 R³ es H, halógeno, -O-R⁹, -N(R²²)-R⁹, -S(O)_p-R⁹, o R⁹; p es 0, 1 ó 2;

20 R⁴ es H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)_pR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R¹³;

25 cada n es independientemente 0-5;

30 R⁵ es H, CN, CF₃, OH, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)_pR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R¹³;

35 R⁶ es H, CN, -CF₃, -OCF₃, halógeno, -C(=Y')OR¹¹, -C(=Y')NR¹¹R¹², -OR¹¹, -OC(=Y')R¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹²C(=Y')R¹¹, -NR¹²C(=Y')NR¹¹R¹², -NR¹²S(O)_pR¹¹, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -OC(=Y')NR¹¹R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)₂(OR¹¹), -SC(=Y')R¹¹, -SC(=Y')OR¹¹, -SC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo,

arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} ;

R^{7a} es H, halógeno, -CN, -OH, -NO₂, -O(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₄, en el que cada uno de dichos alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, $N(R^{22})_2$ o OR^{22} ;

R^{7b} es H, -OH, -CN, -O(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₄, en el que cada uno de dichos alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, $N(R^{22})_2$ o OR^{22} ;

R^{8a} es H, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{22})₂, -OH, -O(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₃, en el que cada uno de dichos alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halógeno;

R^{8b} es H, -OH, -CN, -O(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₃, en el que cada uno de dichos alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halógeno;

cada R^9 es independientemente alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R^{10} ;

cada R^{10} es independientemente H, CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, halógeno, R^{11} , -OR¹¹, -NR¹²C(=Y)R¹¹, -NR¹²C(=NR¹²)R¹¹, -NR¹²S(O)_qR¹¹, -SR¹¹, -NR¹¹R¹², oxo, -C(=Y)OR¹¹, -C(=Y)NR¹¹R¹², -S(O)_qR¹¹, -NR¹²C(=Y)OR¹¹, -NR¹²C(=Y)NR¹¹R¹², -OC(=Y)R¹¹, -OC(=Y)NR¹¹R¹², o -S(O)₂NR¹¹R¹²;

cada q es independientemente 1 ó 2;

R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} , en los que dos grupos R^{13} geminales se consideran opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{18} ;

R^{11} y R^{12} se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ;

cada R^{13} es independientemente halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(=Y)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(=Y)OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁷C(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, o R^{16} ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{18} ;

R^{16} y R^{17} son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{18} ;

R^{16} y R^{17} se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{18} ;

cada R^{18} es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)OR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)NR²³R²⁴, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²³R²⁴, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y)R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y)OR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴SO₂R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)NR²¹R²¹, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R²³, o -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR²³R²⁴, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{21} ;

R^{19} y R^{20} son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7

miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{25} ;

5 R^{23} y R^{24} son independientemente H, alquilo C_1 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} , heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{21} ;

10 R^{23} y R^{24} se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{21} ;

15 cada R^{21} es independientemente H, alquilo C_1 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} , heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{25}$, $-C(=Y)OR^{25}$, $-C(=Y)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NR^{26}C(=Y)R^{25}$, $-NR^{26}C(=Y)OR^{25}$, $-NR^{26}C(=Y)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-OC(=Y)R^{25}$, $-OC(=Y)NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, o $-S(O)_2NR^{25}R^{26}$, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{25} ;

20 cada R^{25} y R^{26} es independientemente H, alquilo C_1 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_{12} , heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-alquilo C_1-C_6$, $-OH$, oxo, $-SH$, $-O(alquilo C_1-C_6)$, $-S(alquilo C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-SO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-C(O)N(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)(alquilo C_1-C_6)$, $-NHSO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquilo C_1-C_6)$, $-SO_2N(alquilo C_1-C_6)$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-OC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)N(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)O(alquilo C_1-C_6)$, y $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)O(alquilo C_1-C_6)$;

25 R^{25} y R^{26} se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-alquilo C_1-C_6$, $-OH$, oxo, $-SH$, $-O(alquilo C_1-C_6)$, $-S(alquilo C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-SO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-C(O)N(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)(alquilo C_1-C_6)$, $-NHSO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquilo C_1-C_6)$, $-SO_2N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-OC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)O(alquilo C_1-C_6)$, y $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)O(alquilo C_1-C_6)$;

Y' es independientemente O, NR^{22} , o S; y

45 cada R^{22} es independientemente H o alquilo C_1 - C_5 .

[0006] La presente invención incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico. Las presentes composiciones son, por lo tanto, útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (p. ej., ser humano), tal como el cáncer.

[0007] La presente invención incluye usos médicos de los compuestos en procedimientos para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (p. ej., un ser humano) tal como el cáncer, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, solo o combinado con un segundo agente quimioterapéutico.

[0008] Ahora se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que los acompañan. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones citadas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a estas realizaciones. Al contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden estar incluidos

en el alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente invención, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna forma a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que una o más de las citas bibliográficas, patentes y materiales similares incorporados difieran o contradigan esta solicitud, incluyendo, pero sin limitar, los términos definidos, el uso de términos, técnicas descritas o similares, prevalece esta solicitud.

[0009] El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, de 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitar, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0010] El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificado de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en el que el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

[0011] El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, etino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

[0012] El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 6 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitar, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadieno, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

[0013] "Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6 – 14 átomos de carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos ariilo están representados en las estructuras de ejemplo como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero sin limitar, radicales derivados de benceno (fenilo, bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

[0014] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles enlaces en el anillo), de 3 a 14 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos del anillo C, en el que uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S), o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6] o un sistema con puente [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2] o [3.2.2]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta ahora), en particular en los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitar, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo,

tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinilimidazolilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los restos espiro también están incluidos en el alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que los átomos del anillo están sustituidos por restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0015] El término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monovalente de 5 ó 6 miembros en el anillo, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-16 átomos, que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2- hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

[0016] Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos por carbono (unido por carbono) o nitrógeno (unido por nitrógeno), cuando sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol o pirrolidina, posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

[0017] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, 2-oxo-1,2-dihidropiridina, o 4-oxo-1,4-dihidropiridina; posición 2 de un isoindol, o isoindolina; posición 4 de una morfolina; y posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

[0018] El término “halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclo incluyen las formas oxidadas $N^+ \rightarrow O^-$, $S(O)$ y $S(O)_2$.

[0019] Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en las que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la extensión del cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o ralentización del avance de la enfermedad, mejora o paliación de la enfermedad, y la remisión (sea parcial o total), sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia comparado con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno se va a prevenir.

[0020] La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en alguna medida y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en alguna medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en alguna medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en la que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, valorando el tiempo de evolución de la enfermedad (TEE) y/o determinando la tasa de respuesta (TR).

[0021] Las expresiones “crecimiento celular anormal” y “trastorno hiperproliferativo” se usan de forma intercambiable en esta solicitud. El “crecimiento celular anormal” como se usa en el presente documento, salvo que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales. Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o por el exceso de expresión de una tirosina quinasa receptor; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de la tirosina quinasa; (3) cualesquiera tumores que proliferan por las tirosina quinasa receptores; (4) cualesquiera tumores que proliferan por la activación aberrante de serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de

otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de serina/treonina quinasas.

[0022] Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los tumores incluyen tumores sólidos y tumores líquidos. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitar, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, mieloma y leucemia o tumores malignos linfoides. Los ejemplos más particulares de estos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (p. ej., cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (“CPCNP”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, tumores cerebrales malignos, melanoma, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peniano, cáncer de cabeza y cuello, así como leucemia mieloide aguda (LMA).

[0023] Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitinib (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), leucovorin, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafamib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), alquilulfonatos tales como busulfán, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (en especial bulatacina y bulatacinona); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; análogos del ácido fólico tales como denopterin, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, dromostanolona propionato, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; restablecedores de ácido fólico tales como ácido froilínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; bestrabucilo; bisantreno; edatrazato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinico; una epitolona; etoglúcido; nitrato de galio; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (en especial la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); clorambucilo; 6-tioguanina; mercaptopurina; ifosfamida; mitoxantrona; novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; difluorometilornitina (DMFO); y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0024] También están incluidos en la definición de “agente quimioterapéutico”: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos y modulares selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolido, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos de sentido contrario, en particular los que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0025] Otros ejemplos de “agentes quimioterapéuticos” que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de MEK (MAP quinasa quinasas), tales como XL518 (Exelixis, Inc.) y AZD6244 (Astrazeneca); inhibidores de Raf, tales como XL281 (Exelixis, Inc.), PLX4032 (Plexxikon), y ISIS5132 (Isis

Pharmaceuticals); inhibidores de mTor (diana de rapamicina en mamíferos), tales como rapamicina, AP23573 (Ariad Pharmaceuticals), temsirolimus (Wyeth Pharmaceuticals) y RAD001 (Novartis); inhibidores de PI3K (fosfoinositida-3 quinasa), tales como SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.), y GDC-0941 (Genentech); inhibidores de cMet, tales como PHA665752 (Pfizer), XL-880 (Exelixis, Inc.), ARQ-197 (ArQule), y CE-355621; y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0026] Los ejemplos de un "agente quimioterapéutico" también incluyen un agente que daña el ADN tal como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino; carboplatino; ciclofosfamida; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro del óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; busulfán; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; y temozolomida); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo (5-FU) y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y GEMZAR® (gemcitabina); antibióticos antitumorales tales como antibióticos enodinos (p. ej., caliqueamicina, en especial caliqueamicina gamma II y caliqueamicina omega II (*Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33: 183 – 186); antraciclinas como adriamicina; dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enodinos relacionados con cromoproteínas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, y zorubicina; agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y NAVELBINE® (vinorelbina) y taxoides como taxoide p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (exento de Cremophor), formulaciones de paclitaxel en nanopartículas preparadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo RFS 2000, etopósido de tipo epipodofilotoxinas y tenipósido, amsacrina, una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán), e irinotecán y SN-38) y agentes citodiferenciadores (por ejemplo retinoides tales como ácido retinoico todo trans, ácido retinoico 13-cis y fenretinida); y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0027] Un "agente quimioterapéutico" también incluye un agente que modula la respuesta apoptótica, incluyendo inhibidores de IAP (inhibidor de proteínas de apoptosis), tales como AEG40826 (Aegera Therapeutics); e inhibidores de bcl-2 tales como GX15-070 (Gemin X Biotechnologies), CNDO103 (Apogossypol; Coronado Biosciences), HA14-1 (2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo), AT101 (Ascenta Therapeutics), ABT-737 y ABT-263 (Abbott); y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0028] El término "profármaco" como se usa en esta solicitud se refiere a una forma de precursor o derivado de un compuesto de la invención que es capaz de ser activado enzimática o hidrolíticamente o convertido en la forma original más activa. Véase, p. ej., Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" *Biochemical Society Transactions*, 14, pág. 375 – 382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella y col., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt y col., (ed.), pág. 247 – 267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitar, profármacos que contienen éster, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos 5-fluorouridina que se pueden convertir en fármacos más activos sin citotoxicidad. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que se pueden derivar en una forma de profármaco para usar en esta invención incluyen, pero sin limitar, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos como se ha descrito antes.

[0029] Un "metabolito" es un producto producido por el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la materia y determinar sus actividades usando ensayos tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden ser resultado, por ejemplo, de la oxidación, hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo.

[0030] Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de diferentes tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos, que es útil para el suministro de un fármaco (tal como inhibidores de chk descritos en el presente

documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma normalmente se disponen en una formación de bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas.

5 **[0031]** La expresión “inserto en el envase” se usa para referirse a instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de dichos productos terapéuticos.

10 **[0032]** El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles con su imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles con su imagen especular.

[0033] El término “estereoisómero” se refiere a compuestos que tienen constitución y conectividad química idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio, que no se pueden interconvertir por rotación de sus enlaces sencillos.

15 **[0034]** “Diastereoisómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de otra. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos analíticos de alta resolución tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

20 **[0035]** “Enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

25 **[0036]** Las definiciones estereoquímicas y convenios usados en el presente documento siguen en general S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill *Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitar, diastereoisómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como mezclas de los mismos tal como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula respecto a su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (–) se usan para indicar el signo de rotación del plano de luz polarizada del compuesto, significando (–) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama con frecuencia una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50: 50 se denomina una mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no hay estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras, que carece de actividad óptica.

35 **[0037]** Las expresiones “tautómero” o “forma tautómera” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protón (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos electrones de enlace. Por ejemplo, cualquier referencia a una estructura de 2-hidroxipiridina incluye su tautómero 2-oxo-1,2-dihidropiridina, también conocida como 2-piridona, y viceversa.

45 **[0038]** La frase “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto de la invención farmacéuticamente aceptables. Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitar, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (p. ej., sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable, pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

65 **[0039]** Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede

preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[0040] Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen, pero sin limitar, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

[0041] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero que se va a tratar con la misma.

[0042] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitar, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

[0043] La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se usa normalmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular, mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege el grupo funcional amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). Igualmente, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege el grupo funcional hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y *t*-butildimetilsililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege el grupo funcional carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo comunes incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0044] Las expresiones "compuesto de esta invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h)", "compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h)", salvo que se indique lo contrario, incluyen compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h), y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. Salvo que se exponga otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en un isótopo. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se sustituyen por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de esta invención.

[0045] La presente invención proporciona 1,5-dicarbazoles de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) como se ha descrito antes, con actividad inhibidora de quinasa, tal como actividades inhibidoras de chk1, GSK-3, KDR y/o FLT3. Los presentes compuestos son particularmente útiles como inhibidores de la quinasa chk1.

[0046] En algunas realizaciones de la presente invención, X es CR², y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h). En algunas realizaciones de la presente invención, R² es H, CF₃, alquilo C₁-C₅, o O(alquilo C₁-C₅), y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h). En algunas realizaciones de la presente invención, R² es H, CF₃, alquilo C₁-C₃, o O(alquilo C₁-C₃), y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h). En algunas realizaciones de la presente invención, R² es H, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h).

[0047] En algunas realizaciones de la presente invención, X es N, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h).

[0048] En algunas realizaciones de la presente invención, Y es CR⁴, y todas las demás variables son como se

definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, R^4 es H, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 [0049] En algunas realizaciones de la presente invención, Y es N, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 [0050] En algunas realizaciones de la presente invención, Z es CR^{7a} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, Z es CR^{7a} en el que R^{7a} es H, o alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halógeno u OH; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, Z es CR^{7a} en el que R^{7a} es H, metilo o etilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 [0051] En algunas realizaciones de la presente invención, Z es CH (es decir, Z es CR^{7a} en el que R^{7a} es H); y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 [0052] En algunas realizaciones de la presente invención, Z es N, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 [0053] En algunas realizaciones de la presente invención, W es CR^{8a} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, W es CR^{8a} en el que R^8 es H, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, W es CR^{8a} en el que R^8 es CH_3 , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

30 [0054] En algunas realizaciones de la presente invención, W es N, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 [0055] En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es halógeno, $-OR^9$, $N(R^{22})-R^9$, $-S(O)_p-R^9$, o R^9 ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

40 [0056] En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es halógeno, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es Br, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

45 [0057] En algunas realizaciones de la presente invención, R^9 es alquínilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

50 [0058] En algunas realizaciones de la presente invención, R^9 es alquínilo C_2 - C_3 , cicloalquilo C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo, arilo C_6 , o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

55 [0059] En algunas realizaciones de la presente invención, R^9 es alquínilo C_2 - C_3 , arilo C_6 , o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados de N, O y S; y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

60 [0060] En algunas realizaciones de la presente invención, R^9 es propínilo, fenilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridilo,

imidazolilo, pirimidinilo, o benzotienilo, en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 **[0061]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^9 es ciclohexilo o piperidinilo, y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 **[0062]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 **[0063]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 en el que R^9 es alquililo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 **[0064]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 en el que R^9 es alquililo C_2-C_3 , cicloalquilo C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_6 , o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados de N, O y S; y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 **[0065]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 en el que R^9 es alquililo C_2-C_3 , arilo C_6 , o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados de N, O y S; y en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

30 **[0066]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 en el que R^9 es propinilo, fenilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo o benzotienilo, en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 **[0067]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 en el que R^9 es ciclohexilo o piperidinilo, en el que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

40 **[0068]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es fenilo sustituido con 1 a 2 grupos R^{10} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

45 **[0069]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^3 es fenilo sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de halógeno, R^{11} , $-OR^{11}$, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{12}C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_qR^{11}$, o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, en los que R^{11} y R^{12} opcionalmente se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

50 **[0070]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es H, halógeno, R^{11} , $-OR^{11}$, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{12}C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, oxo, $-S(O)_qR^{11}$, o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, en los que R^{11} y R^{12} opcionalmente se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

60 **[0071]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es halógeno, R^{11} , $-OR^{11}$, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{12}C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, oxo, $-S(O)_qR^{11}$, o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, en los que R^{11} y R^{12} opcionalmente se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

65

5 **[0072]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es halógeno; CN; $-CF_3$; $-CF_3$; $-NR^{12}C(O)R^{11}$ en el que R^{12} es H y R^{11} es alquilo C_1-C_4 ; $-NR^{12}S(O)_2R^{11}$ en el que R^{12} es H y R^{11} es alquilo C_1-C_4 ; $-SR^{11}$ en el que R^{11} es H o alquilo C_1-C_4 ; $-NR^{11}R^{12}$ en el que R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 y R^{11} y R^{12} opcionalmente se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6-miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con un grupo R^{22} ; $-C(=Y)NR^{11}R^{12}$ en el que R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; oxo; $-S(O)_2R^{11}$ en el que R^{11} es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 o un heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O; o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ en el que R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 **[0073]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es F, Cl, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-SCH_3$, $-NH_2$, $-N(Et)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(p\text{-metoxibencilo})$, $-C(O)N(Et)_2$, oxo, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, N-morfolinilo, N-piperidinilo, o N-piperazinilo, y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 **[0074]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 **[0075]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} en el que R^{11} es alquilo o heterociclilo, en el que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} , en el que 2 grupos R^{13} geminales opcionalmente se consideran junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{18} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

30 **[0076]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, en el que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} , en el que 2 grupos R^{13} geminales opcionalmente se consideran junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{18} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 **[0077]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, en el que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos R^{13} y en el que cada R^{13} es independientemente halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, o R^{16} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

45 **[0078]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} y en el que cada R^{13} es independientemente halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, o R^{16} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

50 **[0079]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} en el que R^{11} es metilo, etilo, *i*-butilo, *t*-butilo, CH_2R^{27} en el que R^{27} es OH, CH_2OH , piperazinilo, piperidinilo, o morfolinilo en el que el piperazinilo, piperidinilo están opcionalmente sustituidos con metilo o etilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

55 **[0080]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11} en el que R^{11} es heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, en el que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos R^{13} y en el que cada R^{13} es independientemente halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_n(CO)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, o R^{16} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

65

[0081] En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 **[0082]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$ en el que R^{11} es H, alquilo o heterociclilo, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 **[0083]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$ en el que R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 **[0084]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$ en el que R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} , en el que cada R^{13} es independientemente halógeno, CN, CF_3 , $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2 NR^{16}R^{17}$, o R^{16} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

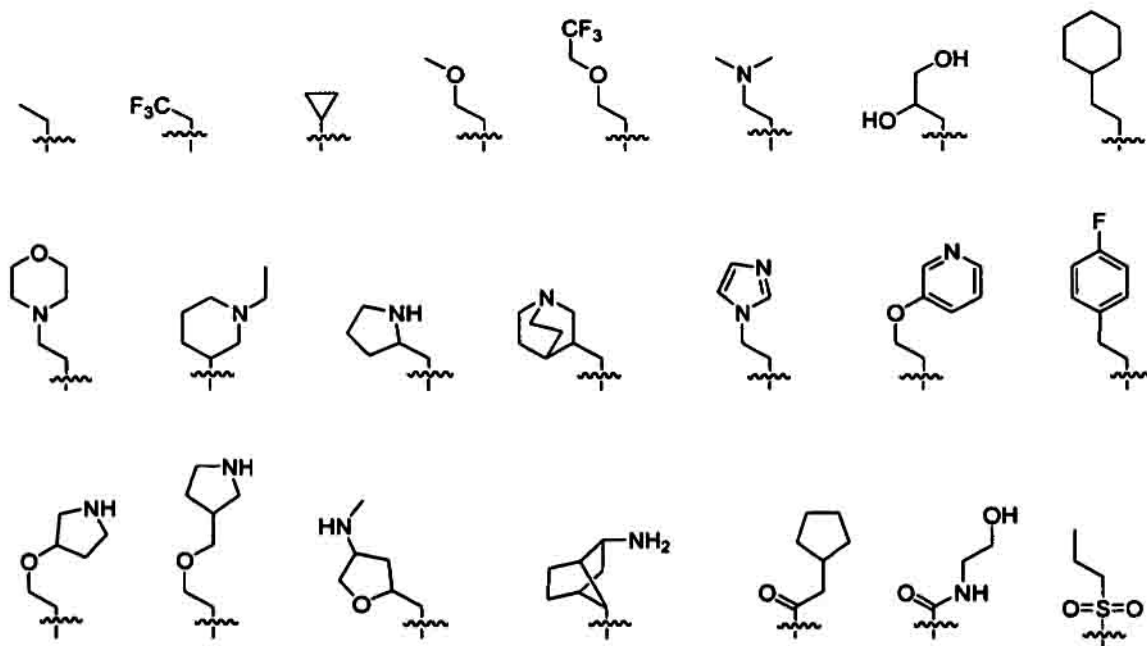
20 **[0085]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^5 es H, $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n N^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$, alquilo, o heterociclilo, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 **[0086]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^5 es H; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

30 **[0087]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$, alquilo C_1-C_6 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} ; en los que R^{14} y R^{15} son H; n es 0-2; cada R^{11} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 **[0088]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-(CR^{14}R^{15})_n C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$, alquilo C_1-C_6 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} ; en los que R^{14} y R^{15} son H; n es 0-2; cada R^{11} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 , o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} ; R^{13} es OH, O(alquilo C_1-C_3), o alquilo C_1-C_3 ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

40 **[0089]** En algunas realizaciones de la presente invención, R^5 es



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

5

[0090] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, halógeno, $-C(=Y)OR^{11}$, $-C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-OC(=Y)R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-S^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SC(=Y)R^{11}$, $-SC(=Y)OR^{11}$, $-SC(=Y)NR^{11}R^{12}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10

[0091] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, CF_3 , $-OCF_3$, halógeno, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(=NR^{12})R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo está sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} excepto H y dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15

20

[0092] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, halógeno, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en el que dicho alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} excepto H, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25

[0093] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, halógeno, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, arilo C_6 , o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos; en el que dicho alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} excepto H; y dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} , en el que los heteroátomos se seleccionan de N, O y S; en los que cada R^{12} es H o alquilo C_1-C_3 y cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

30

35

[0094] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, halógeno, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo C_1-C_3 , o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 nitrógenos, en el que dicho alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} (en el que R^{13} es OR^{16} en el que R^{16} es H o alquilo), y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} (en el que R^{13} es R^{13} es OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$, o alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con R^{18} en el que cada R^{16} y R^{17} es independientemente H o alquilo); en los que cada R^{12} es H o alquilo C_1-C_3 y cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} (en el que R^{13} es OR^{16} en el que R^{16} es H o alquilo); y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-

40

b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 [0095] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 nitrógenos, en el que dicho alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} , y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} en el que R^{13} es alquilo C_1 - C_2 ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 [0096] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, F, Cl, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, piridilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 [0097] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 [0098] En algunas realizaciones de la presente invención, R^6 es piridilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0099] En algunas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula (II) o (III):



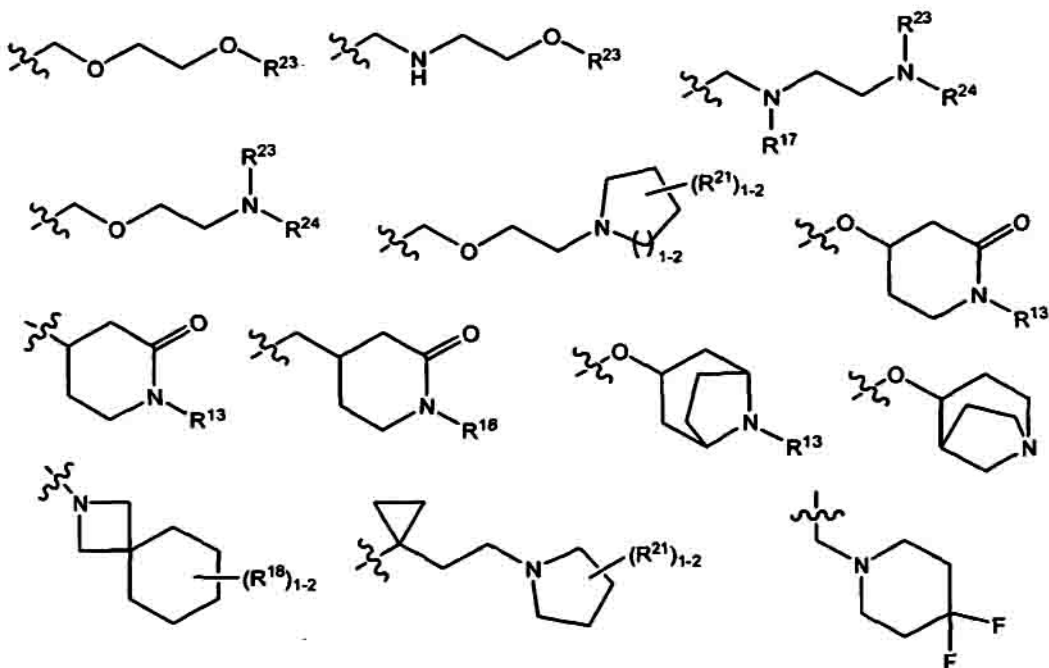
Fórmula II

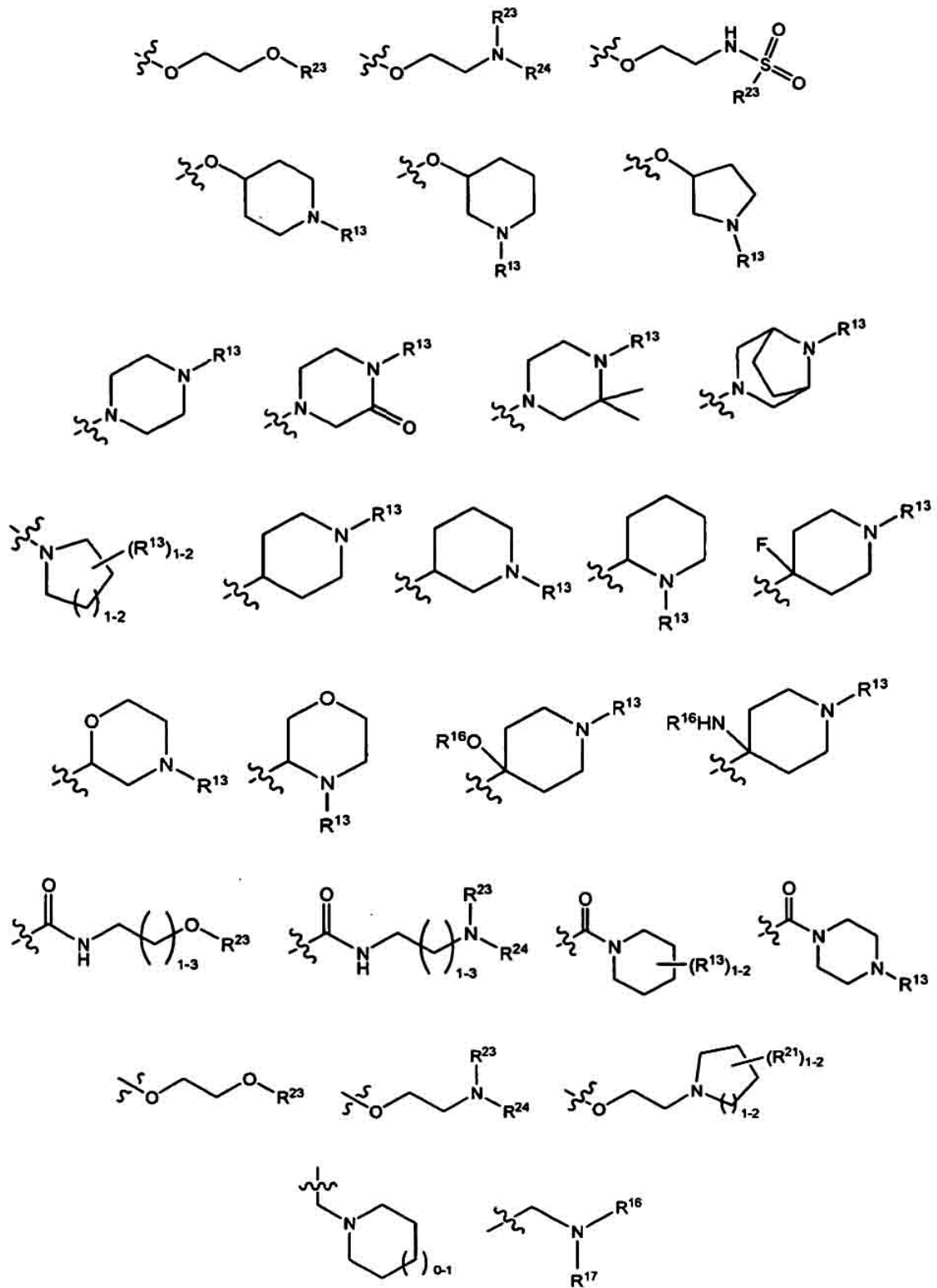


Fórmula III

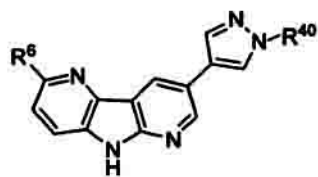
25

en las que R^6 es CN, piridilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y R^{30} es





[0100] En algunas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula (IV) o (V):



Fórmula IV



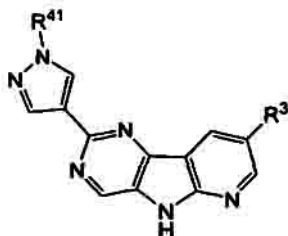
Fórmula V

en las que R⁶ es CN, piridilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y R⁴⁰ es H, CH₃.



5

[0101] En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula (VI):



Fórmula VI

10

en la que R⁴¹ es H o metilo.

[0102] Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de los títulos descritos en los siguientes ejemplos 1-17.

15

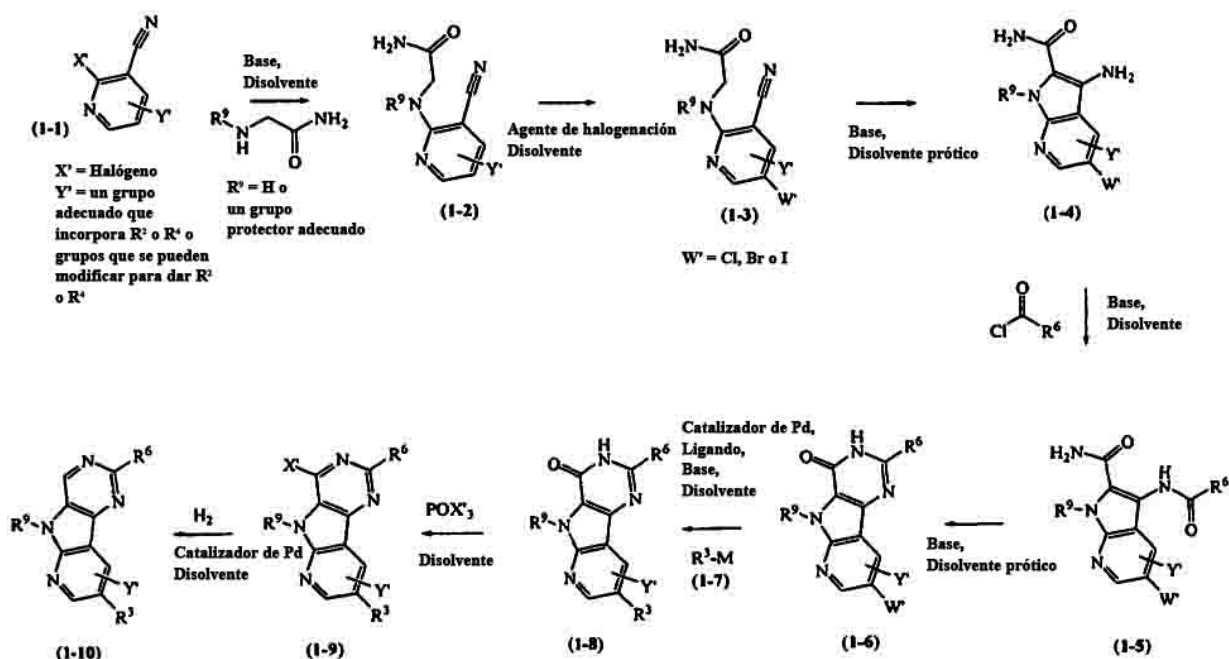
[0103] Los presentes compuestos (tales como 5H-diprido[2,3-b;2',3'-d]pirroles de fórmula (6-5) y 9H-1,5,7,9-tetraazafluorenos de fórmula (1-10)) se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos más adelante en los esquemas y ejemplos, o por procedimientos conocidos en la materia. Los materiales de partida y los diferentes compuestos intermedios se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, preparar a partir de compuestos disponibles en el comercio, o preparar usando procedimientos sintéticos conocidos. Por consiguiente, los procedimientos para preparar los presentes compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h) de acuerdo con el esquema 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y/o 12, están dentro del alcance de la presente invención.

20

[0104] Por ejemplo, los 9H-1,5,7,9-tetraaza-fluorenos de fórmula (1-10) se pueden preparar usando la siguiente ruta sintética descrita en el esquema 1.

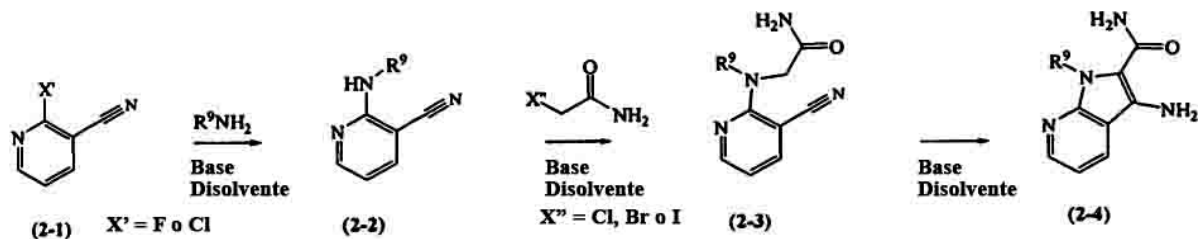
25

Esquema 1



- 5 **[0105]** Los compuestos de fórmula (1-1) se pueden preparar usando procedimientos publicados descritos en la bibliografía. Se pueden hacer reaccionar con glicinamida o un derivado de glicinamda tal como *N*-bencilglicinamida en presencia de un aditivo, tal como fluoruro potásico, en un disolvente adecuado, tal como DMSO, a una temperatura desde temperatura ambiente a 120 °C, para obtener compuestos de fórmula (1-2). Los compuestos intermedios (1-2) después se pueden halogenar en presencia de un agente de halogenación adecuado tal como *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado tal como DMF, a una temperatura de 20 °C a 50 °C, para obtener los compuestos (1-3). Los compuestos intermedios de fórmula (1-3) después se pueden ciclar en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato de sodio en un disolvente tal como etanol, a una temperatura entre 20 °C y 120 °C, para proporcionar los compuestos de fórmula (1-4).
- 10
- 15 **[0106]** Los compuestos de fórmula (1-5) se pueden obtener por reacción del compuesto intermedio (1-4) con el cloruro de ácido adecuado en presencia de una base tal como piridina, a una temperatura entre 20 °C y 100 °C. Los compuestos de fórmula (1-6) se pueden formar por ciclación del compuesto (1-5) con una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso, en un codisolvente tal como etanol a temperaturas entre 50 °C y 170 °C. Los compuestos de fórmula (1-8) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (1-6) por reacción con ácido borónico o éster de boronato de fórmula (1-7) (que incorpora los sustituyentes R^3 adecuados), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), una base tal como carbonato sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 150 °C.
- 20
- 25 **[0107]** Los compuestos de fórmula (1-8) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (1-9) por reacción con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, solo o en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura de 20 °C a 140 °C. Los compuestos de fórmula (1-10) se pueden formar por reducción catalítica de los compuestos de fórmula (1-9) usando un catalizador tal como paladio en un disolvente polar adecuado tal como DMF/EtOH en atmósfera de hidrógeno.
- 30 **[0108]** Los compuestos de fórmula general (2-4) también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 2.

Esquema 2

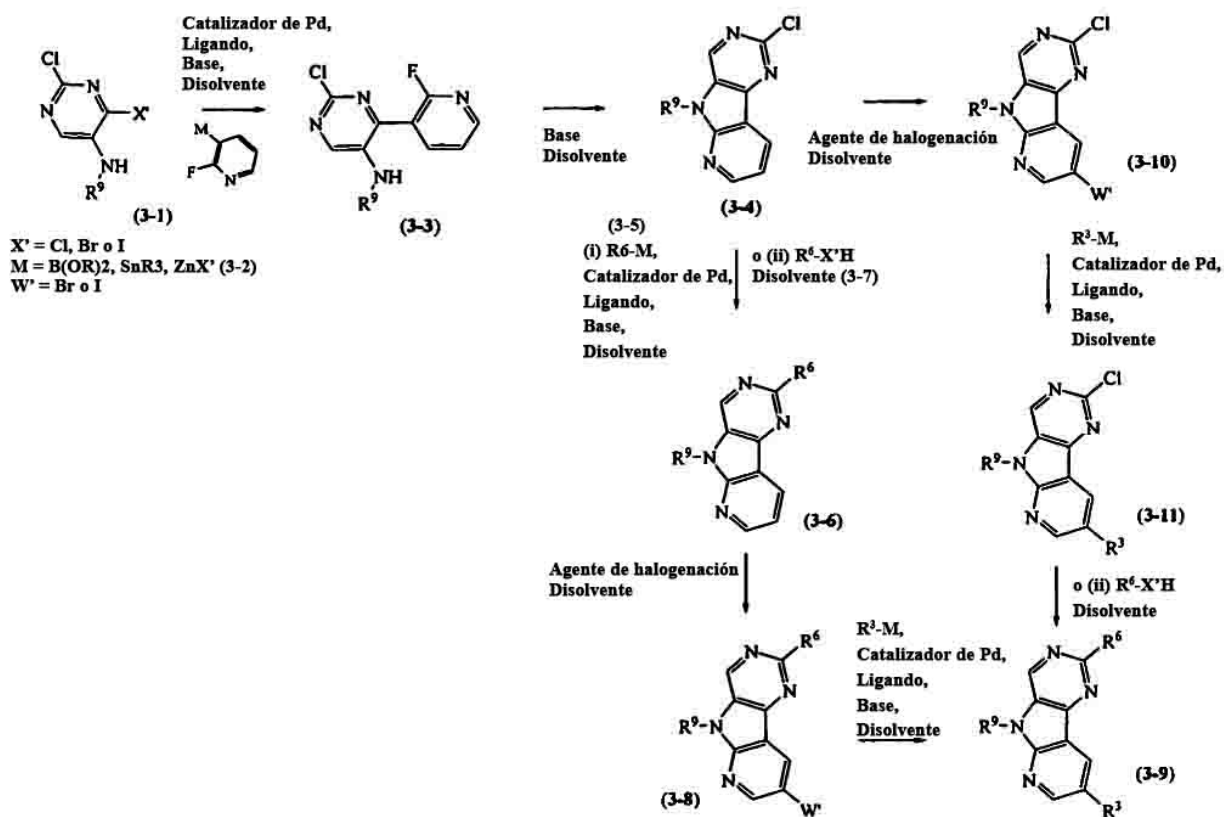


5 **[0109]** Los compuestos de fórmula general (2-1) se pueden preparar usando procedimientos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (2-1) se pueden hacer reaccionar con aminas tales como bencilamina, en un disolvente tal como etanol, a una temperatura de 0 °C a temperatura de reflujo, para dar compuestos intermedios de fórmula general (2-2). Los compuestos de fórmula (2-2) se pueden alquilar con acetatos de alquilo tales como bromo-acetato de *terc*-butilo, en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente tal como DMF, para dar los compuestos de fórmula general (2-3). La ciclación de los compuestos de fórmula general (2-3) para dar compuestos de fórmula general (2-4) se puede lograr usando una base tal como *terc*-butóxido sódico, en un disolvente tal como THF, a una temperatura entre -40 °C y el punto de ebullición del disolvente. Alternativamente, los compuestos de fórmula general (2-4) se pueden preparar directamente a partir de los compuestos de fórmula general (2-2) usando más de un equivalente de base y tiempos de reacción prolongados o temperaturas más altas.

[0110] Alternativamente, los compuestos 9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno de fórmula (3-9) se pueden preparar usando las rutas sintéticas descritas en el esquema 3.

20

Esquema 3



25

[0111] Los compuestos de fórmula general (3-3) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (3-1) por reacción con un ácido borónico o éster de boronato de fórmula (3-2), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), una base tal como carbonato sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con

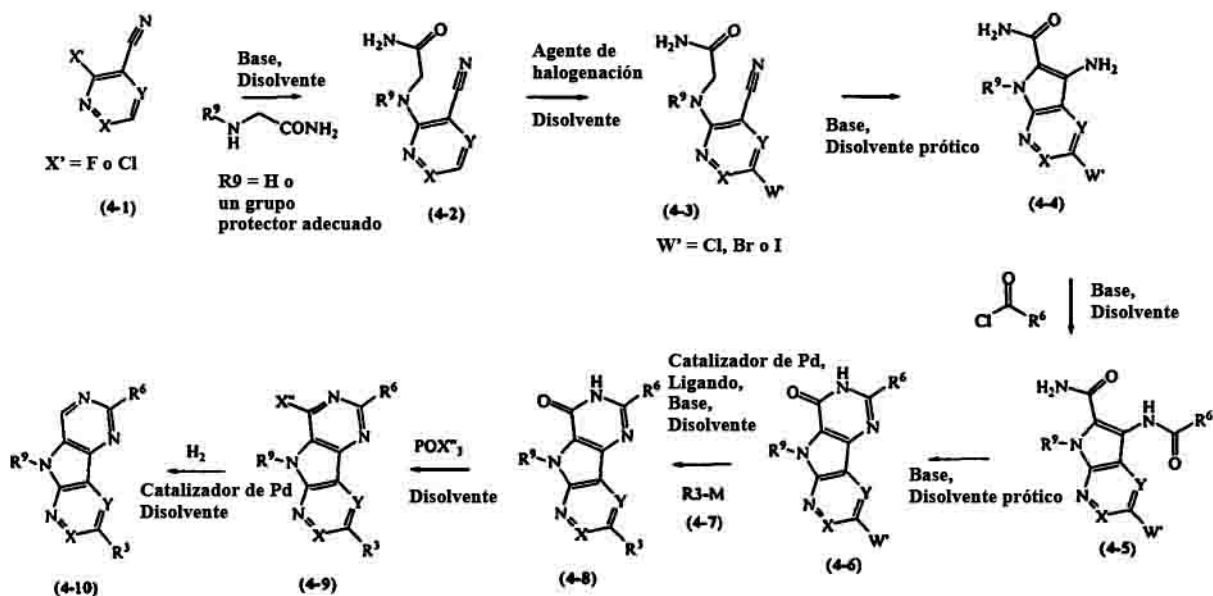
irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 150 °C. Los compuestos de fórmula (3-3) se pueden ciclar para obtener compuestos de fórmula (3-4) con una base adecuada tal como hexametildisilazano sódico en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura entre 0 °C y 50 °C.

5 [0112] Los compuestos de fórmula general (3-4) después se pueden convertir en compuestos de fórmula general (3-6) por reacción con un ácido borónico o éster de boronato de fórmula (3-5) (que incorpora los sustituyentes R⁶ adecuados), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), una base tal como carbonato sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, a una temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 150 °C. Alternativamente, los compuestos de fórmula (3-4) se pueden acoplar con un compuesto de aril- o alquil-
10 estaño de fórmula (3-5) (que incorpora los sustituyentes R⁶ adecuados), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), con o sin una base acuosa tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 150 °C.

[0113] Los compuestos de fórmula general (3-6) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (3-4) por reacción con compuestos de fórmula general (3-7) en presencia de un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en presencia de una base tal como *tert*-butóxido potásico en un disolvente adecuado tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes adecuados, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o los disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 160 °C, que puede ser similar a las condiciones descritas en la bibliografía por Buchwald y Hartwig.

25 [0114] Los compuestos intermedios de fórmula (3-6) después se pueden halogenar en presencia de un agente de halogenación adecuado tal como bromo, en un disolvente tal como ácido acético, a una temperatura de 20 °C a 120 °C, para obtener los compuestos de fórmula (3-8). Los compuestos de fórmula (3-8) después se pueden convertir en los compuestos de fórmula (3-9) usando procedimientos descritos en el esquema 1. Alternativamente, los compuestos de fórmula (3-4) se pueden halogenar para dar compuestos de fórmula (3-10), y después convertir en compuestos de fórmula (3-11) por reacción con ácido borónico, éster de boronato o estannano, y después convertir en compuestos de fórmula (3-9) usando condiciones similares a las descritas para introducir R³.

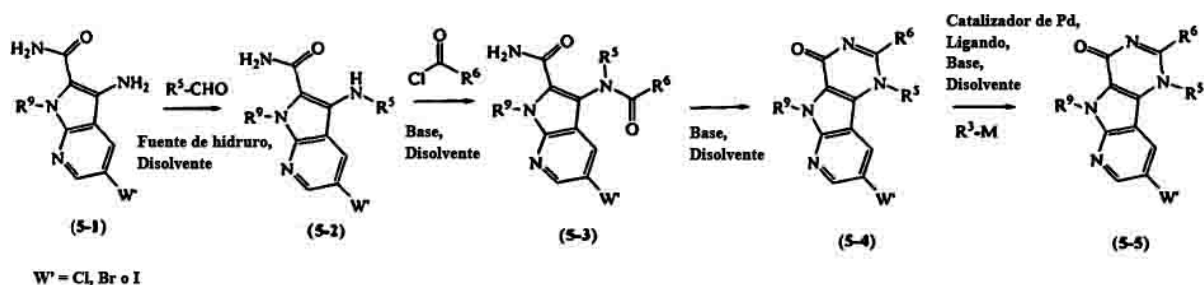
Esquema 4



35 [0115] Los compuestos de fórmula (4-1) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (4-10) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (4-1) usando procedimientos similares a los descritos para la preparación de compuestos de fórmula (1-10) a partir de compuestos de fórmula (1-1), como se muestra en el esquema 1.

40

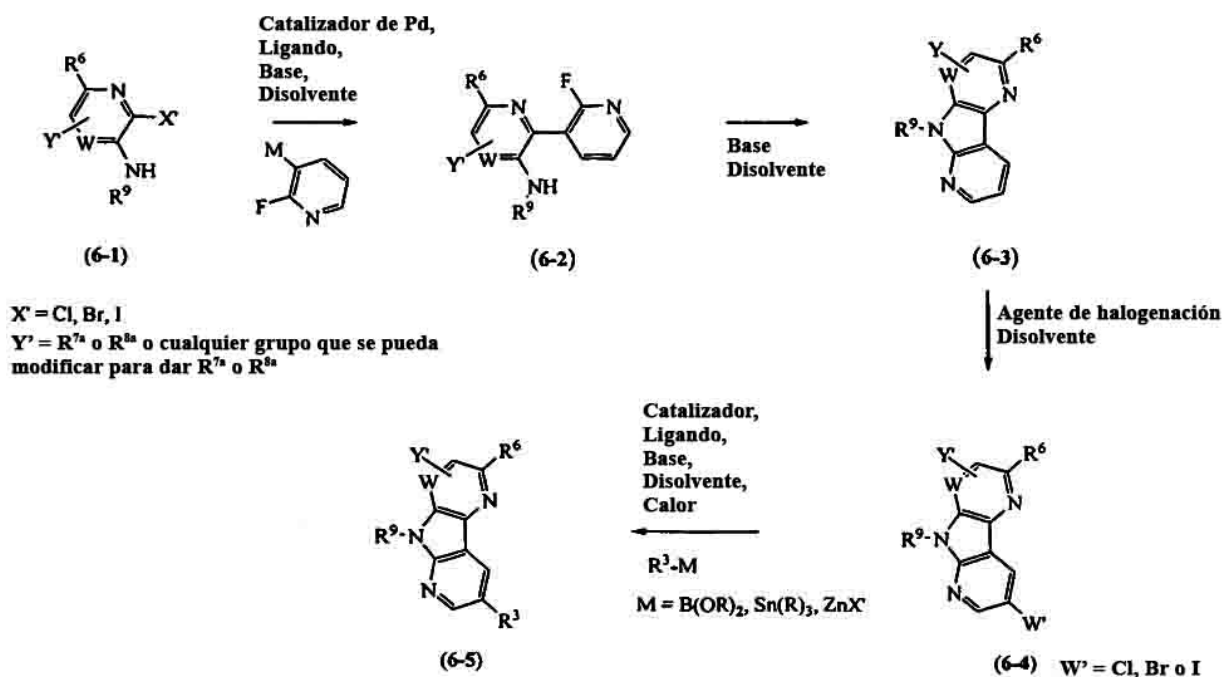
Esquema 5



5 [0116] Los compuestos de fórmula general (5-2) se pueden preparar por alquilación de compuestos de fórmula (5-1) por alquilación reductora usando un aldehído en presencia de un borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico en un disolvente polar tal como EtOH a una temperatura entre 0 °C y 50 °C. Los compuestos de fórmula (5-5) se pueden sintetizar usando procedimientos descritos antes para preparar los compuestos de fórmula (1-6) a partir de compuestos de fórmula (1-4) en el esquema 1.

10

Esquema 6

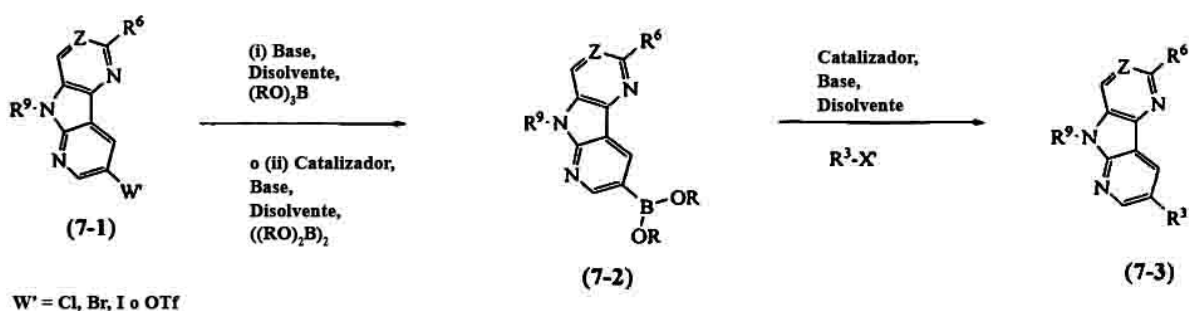


15 [0117] Los compuestos de fórmula general (6-1) se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, o preparar usando procedimientos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula general (6-2) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (6-1), un ácido borónico o éster de boronato en presencia de un catalizador de metal de transición tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), una base tal como carbonato sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 150 °C. La ciclación de los compuestos de fórmula general (6-2) se puede lograr con una base adecuada tal como hexametildisilazida sódica en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura entre 0 °C y 50 °C. Los compuestos de fórmula general (6-3) después se pueden halogenar con un agente de halogenación tal como bromo en un disolvente tal como ácido acético a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente para dar los compuestos intermedios de fórmula (6-4).

20 [0118] Los compuestos de fórmula (6-5) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (6-4) usando procedimientos similares a los descritos para preparar los compuestos de fórmula (1-8) a partir de los compuestos de fórmula (1-6), como se muestra en el esquema 1.

30

Esquema 7



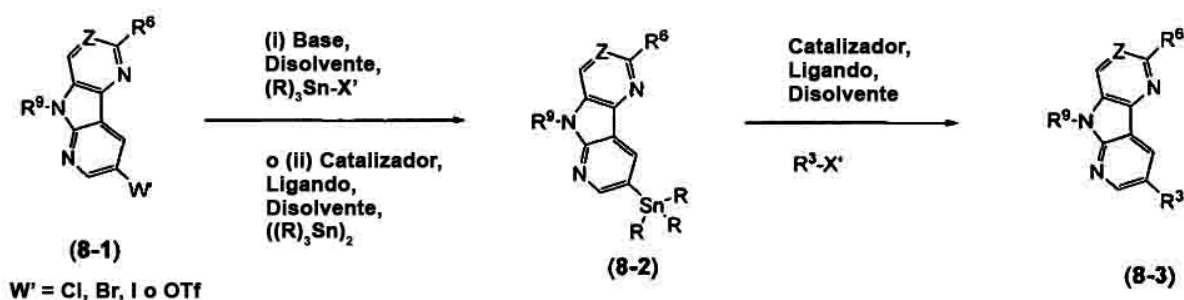
5 [0119] Los compuestos de fórmula (7-3) también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 7. El ácido borónico de fórmula (7-2) se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (7-1) por tratamiento con una base tal como butil-litio, en presencia de un alquilborato tal como trimetilborato, en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente.

10 [0120] Alternativamente, el éster de boronato de fórmula (7-2) se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (7-1) con el alquilatodiboro adecuado en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II), usando una base adecuada tal como acetato de potasio en un disolvente tal como dioxano a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 150 °C.

15 [0121] Los compuestos de fórmula (7-3) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (7-2) con un haluro adecuado (que incorpore los sustituyentes R³ adecuados), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), con una base tal como carbonato sódico acuoso en un codisolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 150 °C.

20 [0122] El grupo protector (R⁹) de los compuestos de fórmula (7-1), (7-2) y (7-3) se puede manipular en cualquier etapa de la síntesis. Un grupo protector tal como SEM (trimetilsililetoximetilo), se puede introducir usando un agente de alquilación tal como cloruro de SEM, en un disolvente tal como DMF, en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico. Los compuestos de fórmula general (7-3) en los que R⁹ es un grupo protector tal como SEM, se pueden desproteger usando un reactivo tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente tal como THF a una temperatura de -20 °C a 50 °C, para proporcionar compuestos en los que R⁹ es H.

Esquema 8

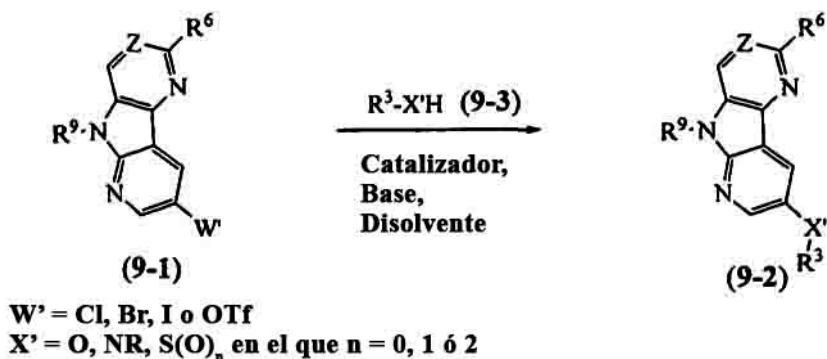


30 [0123] Los compuestos de fórmula general (8-3) también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 8. Los estannanos de fórmula general (8-2) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (8-1) con una base y el haluro de estaño adecuado, en un disolvente adecuado tal como THF.

35 [0124] Alternativamente, los estannanos de fórmula general (8-2) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (8-1) con el alquildiestaño adecuado en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 150 °C.

[0125] Los compuestos de fórmula general (8-3) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (8-2) con el haluro adecuado, en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente adecuado tal como dioxano a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 150 °C.

5

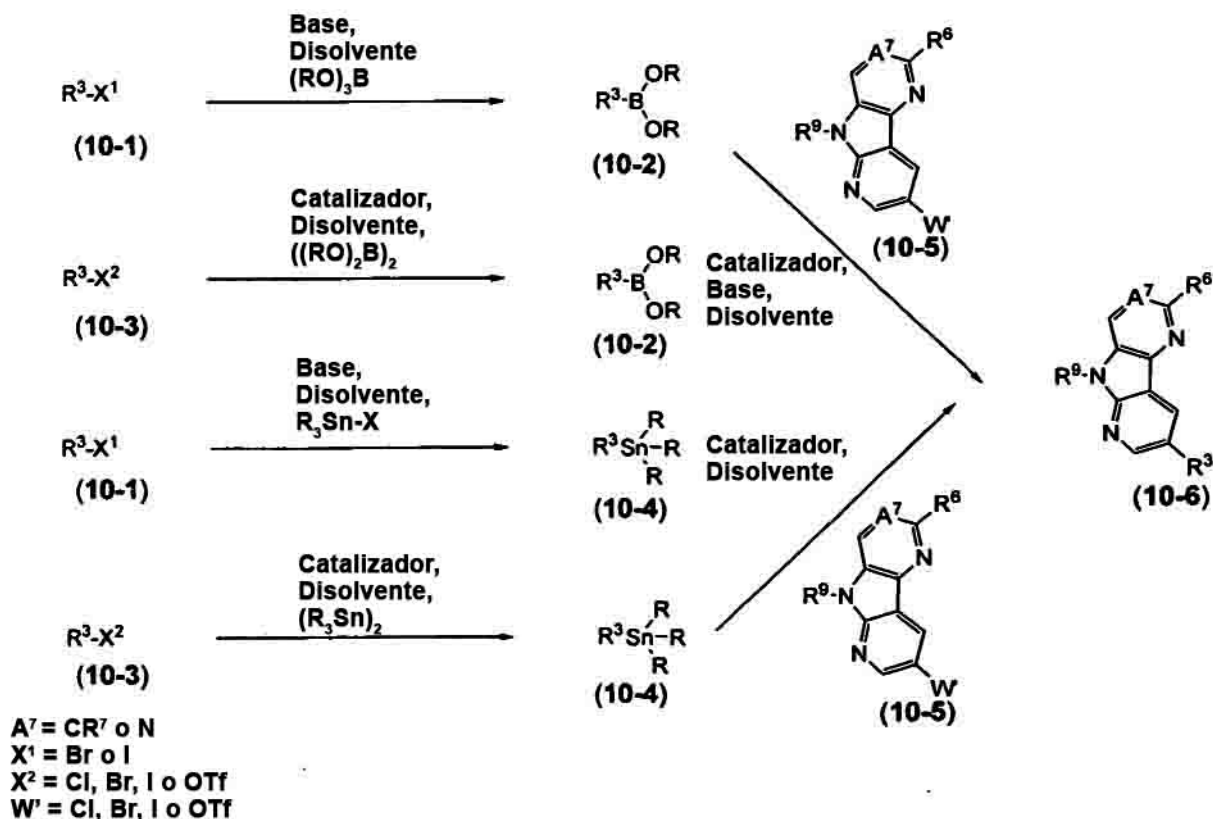
Esquema 9

10 **[0126]** Los compuestos de fórmula general (9-2) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (9-1) por
 15 reacción con compuestos de fórmula general (HX'-R³) en presencia de reactivos tales como yoduro de cobre (II) o
 cobre en polvo en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF, a
 una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas
 a una temperatura de 70 °C a 240 °C, que puede ser similar a las condiciones descritas en la bibliografía por
 Ullmann.

20 **[0127]** Los compuestos de fórmula general (9-2) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (9-1) por
 reacción con compuestos de fórmula general (HX'-R³) en presencia de un catalizador tal como [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en presencia de una base tal como *tert*-butóxido potásico en un
 disolvente adecuado tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes adecuados, a una temperatura entre
 temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una
 temperatura entre 70 °C y 160 °C, que puede ser similar a las condiciones descritas en la bibliografía por Buchwald y
 Hartwig.

25 **[0128]** Los ácidos borónicos, ésteres de boronato y estannanos adecuados se pueden preparar usando
 procedimientos descritos en la bibliografía o la ruta sintética descrita en el esquema 10.

Esquema 10



5 [0129] Los compuestos de fórmula general (10-2) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (10-1) por reacción con un reactivo tal como *n*-butil-litio en un disolvente polar aprótico tal como THF o éter dietílico, a una temperatura entre -100 °C y 0 °C e inactivación con un éster borónico tal como trimetilborato o triisopropilborato.

10 [0130] Los compuestos de fórmula general (10-2) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (10-3) por reacción con un reactivo tal como bis(pinacolato)diborano en presencia de un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en presencia de una base tal como acetato potásico en un disolvente adecuado tal como dioxano, una mezcla de dos o más disolventes adecuados, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 160 °C.

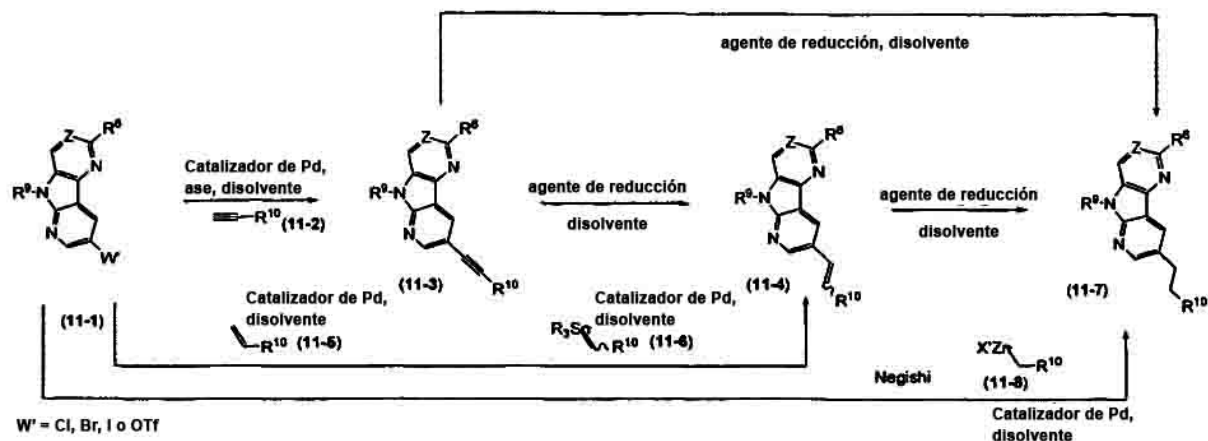
15 [0131] Los compuestos de fórmula general (10-4) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (10-1) por reacción con un reactivo tal como hexametildiestaño o cloruro de trietilestaño, en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como DMF, o una mezcla de dos o más disolventes adecuados, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 160 °C. alternativamente, estos compuestos de fórmula general (10-4) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (10-3) por reacción con un reactivo tal como *n*-butil-litio en un disolvente aprótico adecuado tal como THF, a temperaturas entre -100 °C y 25 °C y después se hace reaccionar con un reactivo tal como hexametildiestaño o cloruro de trietilestaño, en un disolvente aprótico adecuado tal como THF a temperaturas entre 20 25 -100 °C y 50 °C.

30 [0132] Los compuestos de fórmula general (10-6) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (10-5) por reacción con un ácido borónico o éster de boronato de fórmula (10-2) (que incorpora los sustituyentes R³ adecuados), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), una base acuosa tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 150 °C. Alternativamente, los compuestos de fórmula (10-6) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (10-5) por reacción con un compuesto de aril- o alquil-estaño fórmula (10-4) (que incorpora los sustituyentes R³ adecuados), en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), con o sin una base acuosa tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una 35

temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 150 °C.

Esquema 11

5



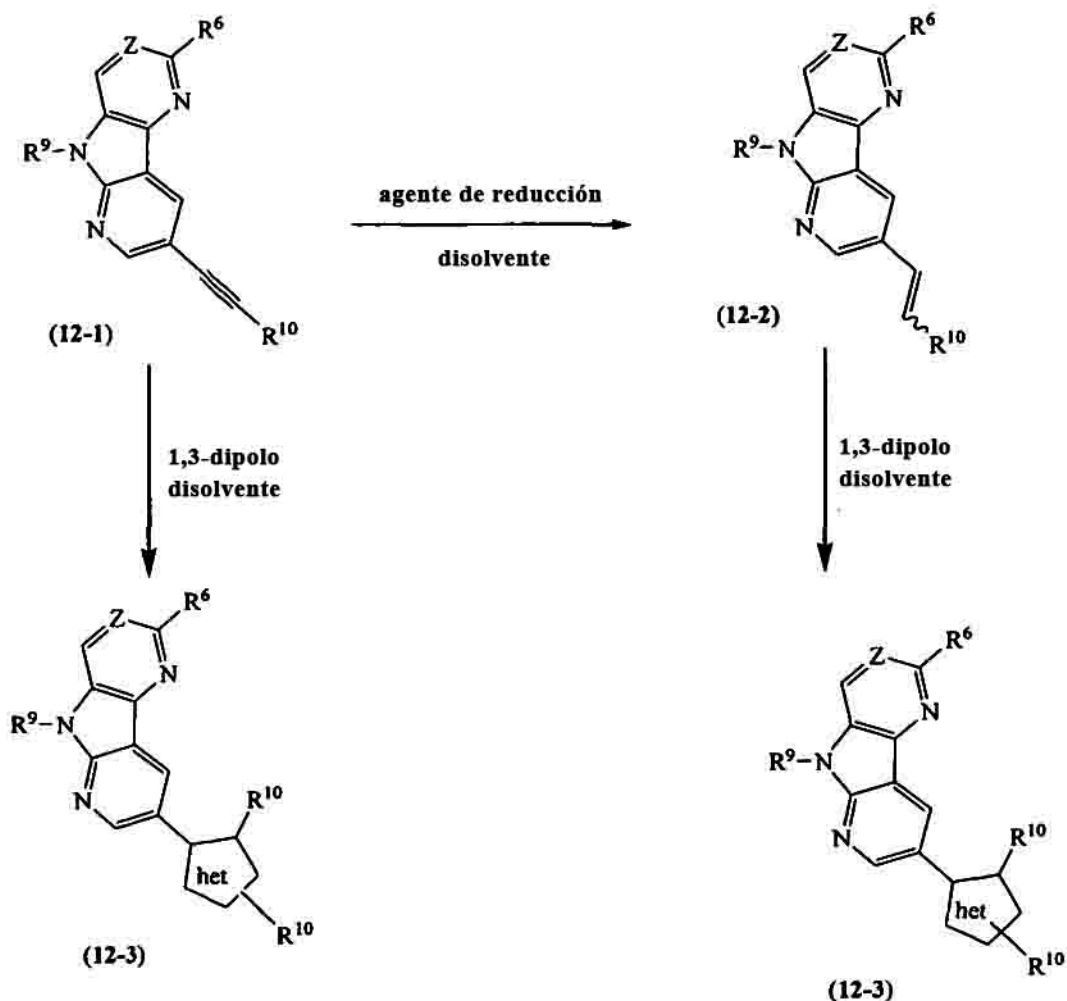
[0133] Los compuestos de fórmula general (11-7) se pueden preparar usando procedimientos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (11-7) también se pueden preparar usando las rutas sintéticas descritas en el esquema 11. Los compuestos de fórmula general (11-3) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (11-1) y un alquino adecuado (11-2) (que incorpora un grupo R^{10} que se puede mantener sin modificación después del acoplamiento, o que más tarde se puede modificar para dar otros grupos R^{10}) por reacción en presencia de un sistema catalítico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y yoduro de cobre (I) en presencia de una base tal como trietilamina y un disolvente adecuado tal como DMF, a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Dicha reacción de acoplamiento también se puede llevar a cabo en presencia de paladio sobre carbón, trifenilfosfina, yoduro de cobre (I) y trietilamina, en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 °C y 160 °C.

[0134] Los compuestos de fórmula general (11-4) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (11-3) e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como catalizador de Lindlar o paladio sobre sulfato de bario en presencia de quinolina y un disolvente adecuado tal como metanol o etanol. Los compuestos de fórmula general (11-4) también se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general (11-1) con un alqueno adecuado (11-5) (que incorpora un grupo R^{10} que se puede mantener sin modificación después del acoplamiento, o que más tarde se puede modificar para dar otros grupos R^{10}) en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato potásico, una fosfina tal como trifenilfosfina, una especie metálica tal como acetato de paladio y un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de fórmula general (11-4) también se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general (11-1) por reacción con un vinilestannano (11-6) (que incorpora un grupo R^{10} que se puede mantener sin modificación después del acoplamiento, o que más tarde se puede modificar para dar otros grupos R^{10}) en presencia de una especie metálica tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente adecuado tal como tolueno.

[0135] Los compuestos de fórmula general (11-7) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (11-4) o (11-3) por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón u óxido de platino (IV) monohidrato en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol.

[0136] También se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (11-1) por reacción con un reactivo de alquilzinc adecuado (11-8) en presencia de un catalizador tal como dímero de cloruro de alilpaladio (II) o bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) y un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Esquema 12



5 [0137] Los compuestos de fórmula general (12-3) se pueden preparar a partir compuestos de fórmula general (12-1) por reacción con un 1,3-dipolo adecuado (que incorpora un grupo R¹⁰ que se puede mantener sin modificación después del acoplamiento, o que más tarde se puede modificar para dar otros grupos R¹⁰), tal como trimetilsililazida en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

10 [0138] Los compuestos de fórmula general (12-2) se pueden obtener por reducción de un compuesto de fórmula (12-1) usando un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como catalizador Lindlar o paladio sobre sulfato de bario en presencia de quinolina y un disolvente adecuado tal como metanol o etanol.

15 [0139] Los compuestos de fórmula general (12-3) se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (12-2) con un 1,3-dipolo adecuado (o su precursor, que incorpora un grupo R¹⁰ que se puede mantener sin modificación después del acoplamiento, o que más tarde se puede modificar para dar otros grupos R¹⁰) tal como *N*-metoximetil-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina y fluoruro de litio en un disolvente tal como acetonitrilo, con o sin tratamiento con ultrasonidos, o nitroetano e isocianato de fenilo, en un disolvente adecuado tal como tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente.

20 [0140] Los expertos en la materia apreciarán que cuando se preparan compuestos intermedios halogenados adecuados, pueden participar en las reacciones de acoplamiento compuestos de diferentes fórmulas como se muestra en los esquemas 7, 8, 9, 10, 11 y 12, para dar compuestos en los que el sustituyente R⁸ es un grupo funcional distinto de hidrógeno, que después se puede modificar además químicamente.

25 [0141] El sustituyente R⁹ se puede manipular en cualquier etapa de la síntesis. Por ejemplo, en los compuestos en los que R⁹ es H se pueden añadir grupos protectores tales como SEM (trimetilsililetoxi), usando un agente de alquilación como cloruro de SEM, en un disolvente tal como DMF, en presencia de una base tal como hidruro sódico.

30

Además, los compuestos de diferentes fórmulas en las que R⁹ es un grupo protector tal como SEM se pueden desproteger usando un reactivo tal como fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente tal como THF, a una temperatura de -20 °C a 50 °C, para proporcionar compuestos en los que R⁹ es H.

5 **[0142]** Se apreciará que cuando existen grupos funcionales adecuados, los compuestos de diferentes fórmulas o cualquiera de los compuestos intermedios usados en su preparación se pueden derivatizar más por uno o más procedimientos sintéticos estándar usando sustitución, oxidación, reducción o reacciones de escisión. Los procedimientos de sustitución particulares incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

10 **[0143]** En un ejemplo más, los grupos amina primaria o amina secundaria se pueden convertir en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') por acilación. La acilación se puede llevar a cabo por reacción con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o por reacción con un ácido carboxílico adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Igualmente, los grupos amina se pueden convertir en grupos sulfonamida (-NH₂SO₂R' o -NR''SO₂R') por reacción con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos urea (-NHCONR'R'' o -NRCONR'R'') por reacción con un isocianato adecuado en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

20 **[0144]** Una amina (-NH₂) se puede obtener por reducción de un grupo nitro (-NO₂), por ejemplo por hidrogenación catalítica, usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte tal como carbón, en un disolvente tal como acetato de etilo o un alcohol, p. ej. metanol. Alternativamente, la transformación se puede llevar a cabo por reducción química, usando por ejemplo un metal, p. ej., estaño o hierro, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico.

25 **[0145]** En un ejemplo más, los grupos amina (-CH₂NH₂) se pueden obtener por reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo por hidrogenación catalítica, usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte tal como carbono o níquel Raney, en un disolvente tal como un éter, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

30 **[0146]** En un ejemplo más, los grupos amina (-NH₂) se pueden obtener a partir de grupos ácido carboxílico (-CO₂H) por conversión a la correspondiente acilazida (-CON₃), transposición de Curtius e hidrólisis del isocianato (-N = C = O) resultante.

35 **[0147]** Los grupos aldehído (-CHO) se pueden convertir en grupos amina (-CH₂NR'R'') por aminación reductora usando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol tal como etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido tal como ácido acético, aproximadamente a temperatura ambiente.

40 **[0148]** En un ejemplo más, los grupos aldehído se pueden convertir en grupos alqueno (-CH = CHR') usando una reacción de Wittig o de Wadsworth-Emmons, usando un fosforano o fosfonato adecuado en condiciones estándar conocidos para los expertos en la materia.

45 **[0149]** Los grupos aldehído se pueden obtener por reducción de grupos éster (tales como -CO₂Et) o nitrilos (-CN) usando hidruro de isobutilaluminio en un disolvente adecuado tal como tolueno. Alternativamente, los grupos aldehído se pueden obtener por oxidación de grupos alcohol usando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los expertos en la materia.

50 **[0150]** Los grupos éster (-CO₂R') se pueden convertir en el correspondiente grupo ácido (-CO₂H) por hidrólisis catalizada por ácido o por base, dependiendo de la naturaleza de R. Si R es *t*-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido se puede lograr, por ejemplo, por tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o por tratamiento con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

55 **[0151]** Los grupos ácido carboxílico (-CO₂H) se pueden convertir en amidas (CONHR' o -CONR'R'') por reacción con una amina adecuada, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

60 **[0152]** En un ejemplo más, se pueden formar los homólogos en un carbono de ácidos carboxílicos (es decir de -CO₂H a -CH₂CO₂H) por conversión en el correspondiente cloruro de ácido (-COCl) seguido de síntesis de Arndt-Eistert.

65 **[0153]** En un ejemplo más, los grupos -OH se pueden generar a partir del correspondiente éster (p. ej. -CO₂R'), o aldehído (-CHO) por reducción, usando por ejemplo, un complejo de hidruro metálico tal como hidruro de litio y

aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro sódico en un disolvente tal como metanol. Alternativamente, un alcohol se puede preparar por reducción del correspondiente ácido (-CO₂H) usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, o usando borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

[0154] Los grupos alcohol se pueden convertir en grupo salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfoniloxi tales como un grupo alquilosulfoniloxi, p. ej. trifluorometilsulfoniloxi, o arilosulfoniloxi, p. ej. p-toluenosulfoniloxi, usando condiciones conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, un alcohol se puede hacer reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (p. ej. diclorometano) para dar el correspondiente cloruro. También se puede usar una base (p. ej. trietilamina) en la reacción.

[0155] En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida se pueden alquilar por acoplamiento de un fenol o amida con un alcohol en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una fosfina, p. ej., trifenilfosfina y un activador tal como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo o dimetilo. Alternativamente, la alquilación se puede lograr por desprotonación usando una base adecuada, p. ej. hidruro sódico, seguido de la posterior adición de un agente alquilante, tal como haluro de alquilo.

[0156] Los sustituyentes halógeno aromáticos en los compuestos se pueden someter a un intercambio de halógeno-metal por tratamiento con una base, por ejemplo una base de litio tal como n-butil- o t-butil-litio, opcionalmente a una temperatura baja, p. ej., aproximadamente -78 °C, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y después inactivar con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Así, por ejemplo, un grupo formilo se puede introducir usando *N,N*-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes halógeno aromáticos se pueden someter, alternativamente, a reacciones catalizadas por metal (p. ej., paladio o cobre), para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, tio o amino. Los procedimientos adecuados que se pueden usar incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

[0157] Los sustituyentes halógeno aromáticos también se pueden someter a desplazamiento nucleófilo después de reacción con un nucleófilo adecuado tal como una amina o un alcohol. Ventajosamente, dicha reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada, en presencia de irradiación con microondas.

[0158] En los compuestos de la presente invención se ensaya su capacidad para inhibir la actividad de chk1 y la activación (ensayos primarios) y sus efectos biológicos en las células en crecimiento (ensayos secundarios) como se describe más adelante. Los compuestos que tienen CI₅₀ menor que 10 μM (más preferiblemente menor que 5 μM, incluso más preferiblemente menor que 1 μM, lo más preferiblemente menor que 0,5 μM) en los ensayos de la actividad de chk1 y activación del ejemplo i, y CE₅₀ menor que 10 μM (más preferiblemente menor que 5 μM, lo más preferiblemente menor que 1 μM) en el ensayo celular del ejemplo ii, son útiles como inhibidores de chk1.

[0159] La presente invención incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico tal como los descritos en el presente documento. La presente invención también incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico tal como un agente que daña el ADN, incluyendo los descritos en el presente documento. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como el cáncer en un mamífero (p. ej., ser humano). Por ejemplo, los presentes compuestos y composiciones son útiles para tratar el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (p. ej., ser humano).

[0160] La presente invención incluye un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como el cáncer en un mamífero (p. ej., ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo. Por ejemplo, la presente invención incluye un procedimiento para tratar el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (p. ej., ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo.

[0161] La presente invención incluye un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como cáncer en un mamífero (p. ej., ser humano) que comprende administrar a dicho

5 mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como los descritos en el presente documento. La presente invención también incluye un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo tal como el cáncer en un mamífero (p. ej., ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como un agente que daña el ADN, incluyendo los descritos en el presente documento. Por ejemplo, la presente invención incluye un procedimiento para tratar el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (p. ej., ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como los descritos en el presente documento. La presente invención incluye un procedimiento para tratar el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (p. ej., ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y/o (I-h) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como un agente que daña el ADN, incluyendo los descritos en el presente documento.

[0162] La presente invención incluye un procedimiento de uso de los presentes compuestos para el diagnóstico in vitro, in situ e in vivo, o tratamiento de células, organismos o afecciones patológicas asociadas, en mamíferos.

25 [0163] La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo, el o los “compuestos activos” se puede realizar por cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos en el sitio de acción. Estos procedimientos incluyen la administración por rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, inhalación y rectal.

30 [0164] La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una sola dosis o dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente de 0,05 a 70 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos se pueden usar dosis todavía mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

40 [0165] El compuesto activo se puede aplicar como una terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

45 [0166] La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas farmacéuticas unitarias para la administración individual de dosificaciones exactas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros medicamentos o agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

50 [0167] Los ejemplos de formas de administración parenteral incluyen disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo, disoluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas farmacéuticas pueden estar adecuadamente tamponadas, si se desea.

55 [0168] Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diferentes disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como agentes de sabor, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral se pueden usar comprimidos que contienen diferentes excipientes tales como ácido cítrico, junto con diferentes disgregantes tales como almidón, ácido alginico y algunos silicatos complejos y agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco, a menudo son útiles con el propósito de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar en cápsulas de gelatina cargadas duras o blandas. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o sacarosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o

elixires para la administración oral, el compuesto activo de los mismos, se puede combinar con diferentes agentes edulcorantes o de sabor, materias colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

[0169] Los procedimientos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cantidad específica del compuesto activo, son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la materia. Para los ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15th Edition (1975).

EJEMPLOS

10 Abreviaturas

[0170]

DCM - Diclorometano

15 DIPEA - Diisopropiletilamina

DMSO.- metilsulfóxido

DMF - Dimetilformamida

EtOH - Etanol

HCl - Ácido clorhídrico

20 HM-N - Isolute® HM-N es una forma modificada de la tierra de diatomeas que puede absorber eficazmente muestras acuosas

IMS - alcoholes metilados industriales

MeOH - Metanol

POCl₃ - Oxicloruro de fósforo

25 NaHCO₃ - Bicarbonato sódico

NaOH - Hidróxido sódico

Pd(PPh₃)₄ - Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

NEt₃ - Trietilamina

Pd₂dba₃ - Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

30 Si-SPE - Cartucho de cromatografía ultrarrápida de sílice preempaquetada Isolute®

Si-ISCO - Cartucho de cromatografía ultrarrápida de sílice preempaquetada ISCO®

THF - Tetrahidrofurano

Condiciones experimentales generales

35 **[0171]** Los espectros de RMN¹H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: an. = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete.

40 **[0172]** Los experimentos de Cromatografía líquida de alta presión - Espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (R_T) y las masas de iones asociadas se llevaron a cabo usando uno de los siguientes procedimientos.

45 **[0173]** Procedimiento A: experimentos realizados en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Micromass ZQ ligado a un sistema de LC de Hewlett Packard HP1100 con detector de matriz de diodos. Este sistema usa una columna Higgins Cliepus 5 μm, C18 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/min. El sistema de disolvente inicial era 95 % de agua que contiene ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y 5 % acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) para el primer minuto, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B, a lo largo de los siguientes 14 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 5 min más.

50 **[0174]** Procedimiento B: experimentos realizados en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Platform ligado a un sistema de LC de Hewlett Packard HP1100 con detector de matriz de diodos y un automuestreador de 100 posiciones usando una columna Phenomenex Luna C18 (2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/min. El sistema de disolvente era 95 % de agua que contiene ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) para los primeros 0,50 min seguido de un gradiente de hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 0,50 min más.

60 **[0175]** Los experimentos con microondas se llevaron a cabo usando un Biotage Initiator 60™ que usa un resonador simple y ajuste de campo dinámico. Se pueden alcanzar temperaturas de 40-250 °C, y se pueden alcanzar presiones de hasta 30 bar.

[0176] EJEMPLO i Ensayos de Chk1 y Chk2 (ensayos primarios de chk)

65

[0177] Se usa la proteína recombinante mutante humana de longitud completa, histidina marcada y expresada en células de insecto, como fuente de actividad enzimática (Invitrogen, chk1 del producto PV3982 y chk2 del producto PV3983).

5 **[0178]** Se lleva a cabo el ensayo AlphaScreen de chk1 durante 30 min en presencia de ATP 10 μ M usando péptido sustrato de Akt 1 biotinilado (Cell Signalling Technology, producto nº 1065) como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y cuantifica usando la tecnología de AlphaScreen. Esta consiste en un anticuerpo dirigido contra el fosfosustrato de Akt 1 (Cell Signalling technology Producto nº 9611) y dos perlas de AlphaScreen (Perkin Elmer), un producto recubierto con proteína A que se une a la cadena del anticuerpo Ig (Producto 6760137), y uno recubierto con estreptavidina que se une a la biotina en el péptido sustrato de Akt 1 biotinilado (Producto 6760002). La actividad de chk1 da como resultado la producción de péptido sustrato de Akt 1 fosforilado, un suceso que hace que las dos especies de perlas se acerquen mucho en presencia del anticuerpo, conduciendo a la generación de luminiscencia que es detectada con un lector Perkin Elmer (Fusion).

15 **[0179]** El ensayo de Chk1 radiométrico con ATP se lleva a cabo por incubación durante 30 min en presencia de ATP 10 μ M que contiene ^{33}P -ATP 0,3 μ Ci por muestra y usando ChKTide (secuencia peptídica KKKVSRSGLYRSPMPENLRPR) como sustrato. Después de acidificación con ácido fosfórico al 1 % y lavado para eliminar el ATP no incorporado, la fosforilación del sustrato se detecta y cuantifica midiendo la radiactividad incorporada usando un dispositivo Perkin Elmer Topcount.

20 **[0180]** El ensayo de chk2 se lleva a cabo durante 30 min en presencia de ATP 30 μ M usando el péptido tirosina hidroxilasa biotinilado (ser 40) (Cell Signalling Technology, producto nº 1132) como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y cuantifica usando la tecnología de AlphaScreen. Esta consiste en un anticuerpo dirigido contra el péptido fosfo-tirosina hidroxilasa (ser 40) (Cell Signalling technology Producto nº 2791) y dos perlas de AlphaScreen (Perkin Elmer), un producto recubierto con proteína A que se une a la cadena del anticuerpo Ig (Producto 6760137), y uno recubierto con estreptavidina que se une a la biotina del péptido tirosina hidroxilasa biotinilado (ser 40) (Producto 6760002). La actividad de chk2 da como resultado la producción de péptido tirosina hidroxilasa fosforilado, un suceso que hace que las dos especies de perlas se acerquen mucho en presencia del anticuerpo, conduciendo a la generación de luminiscencia que es detectada con un lector Perkin Elmer (Fusion).

30 **[0181]** El ensayo de Chk2 radiométrico con ATP se lleva a cabo por incubación durante 30 min en presencia de ATP 30 μ M que contiene ^{33}P -ATP 0,3 μ Ci por muestra y usando ChKTide (secuencia peptídica KKKVSRSGLYRSPMPENLRPR) como sustrato. Después de acidificación con ácido fosfórico al 1 % y lavado para eliminar el ATP no incorporado, la fosforilación del sustrato se detecta y cuantifica midiendo la radiactividad incorporada usando un dispositivo Perkin Elmer Topcount.

35 **[0182]** Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO antes de añadir el tampón de ensayo, la concentración final de DMSO en el ensayo es 1 %.

40 **[0183]** La CI_{50} se define como la concentración a la que un compuesto de ensayo dado alcanza 50 % de inhibición del control. Los valores de CI_{50} se calculan usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

45 **[0184]** Los compuestos de los títulos de los ejemplos 1-25 ensayados presentaban una CI_{50} menor de 5 μ M en los ensayos descritos en el ejemplo i contra chk1.

[0185] **EJEMPLO ii** Ensayo celular (eliminación de control)

50 **[0186]** Los compuestos se ensayan en un ensayo celular usando la línea celular HT-29 derivada de adenocarcinoma colorrectal humano (ATCC HTB-38).

[0187] La línea celular se mantiene en medio DMEM/F12 (1: 1) (Invitrogen Gibco, nº 31331) complementado con FCS al 10 % a 37 °C en un incubador humidificado con CO_2 al 5 %.

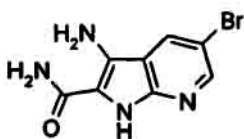
55 **[0188]** Las células se siembran en placas de 96 pocillos con 30.000 células/pocillo y después de 24 h se exponen a SN-38 20 nM en DMSO al 0,4 %. Se usó una columna de 8 pocillos en cada placa para generar un control de señal máxima. Estas células se tratan con DMSO sin SN-38 al 0,4 %. Las células se cultivan durante 16 h más, y después se separa el medio que contiene DMSO con o sin SN-38 y se sustituye por medio que contiene nocodazol 300 nM solo (para determinar el valor inicial) o en combinación con 10 concentraciones de inhibidor de chk1 (la concentración final de DMSO es 0,4 %). Las células se cultivan durante 24 h más. El medio se separa y se sustituye por 50 μ l de tampón de lisis que contiene inhibidores de proteasa e inhibidores de fosfatasa. Este tampón contiene detergente para llevar a cabo la rotura celular. Después de la rotura celular completa, se transfieren 25 μ l de lisato a una placa de 4 tiras de 96 pocillos MesoScale recubierta con un anticuerpo contra la histona H3 (MesoScale Discovery (MSD) Producto K110WA-3) que previamente se ha bloqueado con albúmina de suero bovino al 3 % en disolución salina tamponada con Tris. Después de la transferencia del lisato a la placa MSD, la histona H3 en el lisato es capturada sobre el anticuerpo en el recubrimiento por incubación a temperatura ambiente durante 2 h.

Después de la etapa de captura, la placa se lava y después se incuba con un anticuerpo para fosforilar la histona H3 que se conjuga con un marcador Sulfo. Este marcador da una señal cuando está cerca del electrodo en la base de la placa MSD. La unión del anticuerpo marcado a la proteína capturada permite la detección en un lector de MSD.

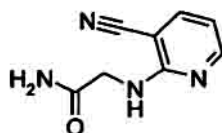
5 **[0189]** La CE_{50} se define como la concentración a la que un compuesto dado logra 50 % de disminución de los niveles medidos de fosfo-histona H3 dentro del intervalo de una curva de dosis-respuesta sigmoideal normal, comparado con la señal generada con nocodazol 300 nM solo. Los valores de CE_{50} se calculan usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5) o Graphpad Prism, (versión 3.03) que ajusta una curva sigmoideal con una pendiente variable.

10 **[0190]** Los compuestos de los títulos de los ejemplos 1-25 ensayados presentaban una CE_{50} menor que 10 μ M en el ensayo descrito en el ejemplo ii.

15 **[0191]** Amida del ácido 3-amino-5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carboxílico

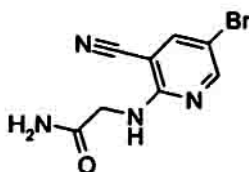


[0192] Etapa 1: 2-(3-Ciano-piridin-2-ilamino)-acetamida



20 **[0193]** Siguiendo el procedimiento de Kaspersen, Frans M. y col., *Journal of Labelled Compounds y Radiopharmaceuticals* (1989), 27(9), 1055-68, se suspendieron glicinamida (8,8 g, 79,4 mmol) y carbonato sódico (4,6 g, 43,3 mmol) en DMSO (200 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido se separó por filtración a través de Celita, el filtrado se trató con 2-cloronicotinonitrilo (10,0 g, 72,2 mmol) y fluoruro potásico (10,0 g, 173,3 mmol) y se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (800 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml), después se trituró con éter dietílico (100 ml), se filtró y se dejó secar al aire, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6,7 g, 53 %). RMN 1 H (DMSO- D_6 , 400 MHz) 8,26 (dd, J = 4,9Hz, 1,8Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6Hz, 1,8Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (t, J = 4,9Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 7,6Hz, 4,9Hz, 1H), 3,34 (s, 2H).

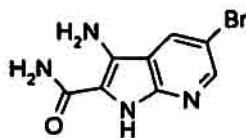
30 **[0194]** Etapa 2: 2-(5-Bromo-3-ciano-piridin-2-ilamino)-acetamida



35 **[0195]** Una disolución de *N*-bromosuccinamida (7,1 g, 38,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 25 min a una suspensión de 2-(3-ciano-piridin-2-ilamino)-acetamida en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). Después completarse la adición, la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h y después se vertió en agua (400 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se dejó secar al aire, lo que dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,35 g, 96 %). RMN 1 H (DMSO- D_6 , 300 MHz) 8,35 (d, J = 2,5Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,85 (d, J = 5,6Hz, 1H). LCMS (procedimiento B): R_T = 2,23 min, $M + H^+$ = 255/257.

40 **[0196]** Etapa 3: Amida del ácido 3-amino-5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carboxílico

45

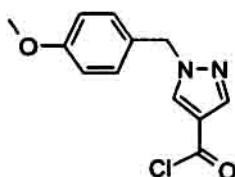


[0197] Una suspensión de 2-(5-bromo-3-ciano-piridin-2-ilamino)-acetamida (8,35 g, 32,7 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (5,5 g, 65,5 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 66 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió más en un baño de hielo/agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol (15 ml), agua (2 x 20 ml), etanol (20 ml) y éter dietílico (20 ml) y se dejó secar al aire para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5,9 g, 71 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz) 8,38 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,82 (s, 2H). LCMS (procedimiento B): R_T = 2,38 min, M + H⁺ = 255/257.

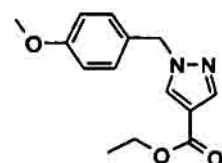
Preparación general del cloruro de ácido

[0198] Los cloruros de ácido intermedios, salvo que se indique lo contrario, están disponibles en el comercio, se preparan usando procedimientos de la bibliografía, o los pueden preparar fácilmente los expertos en la materia.

[0199] Cloruro de 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo

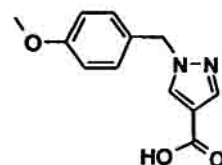


[0200] Etapla 1: Éster de etilo del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



[0201] Una disolución de éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,55 g, 3,95 mmol), bromuro de 4-metoxibencilo (0,74 g, 4,74 mmol) y carbonato potásico (1,64 g, 11,9 mmol) en acetona (20 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro amónico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en sílice (ISCO, 40 g) eluyendo con pentano en un gradiente de acetato de etilo (0-30 %). Las recolección de las fracciones adecuadas proporcionaba el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,33-7,15 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1Hz, 3H). LCMS (procedimiento B): R_T = 3,27 min, M + H⁺ = 261.

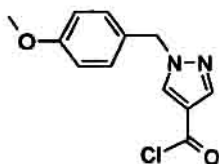
[0202] Etapla 2: Ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



[0203] Una mezcla del éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,50 g, 1,91 mmol) e hidróxido sódico 1 M (5,7 ml, 5,7 mmol) en IMS (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la

mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen original. El pH del concentrado se ajustó a 4 por adición de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,44 g, 99 %). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,11 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,30-7,17 (m, 2H); 6,93-6,85 (m, 2H); 5,26 (s, 2H); 3,77 (s, 3H). LCMS (procedimiento B): R_T = 2,52 min, M + H⁺ = 233.

[0204] Etapa 3: Cloruro de 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo

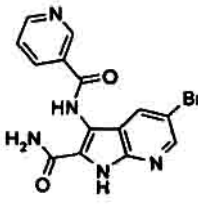
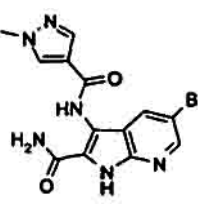

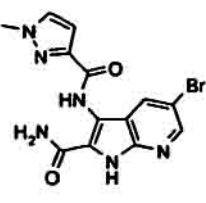


10
[0205] Una mezcla de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,45 g, 1,94 mmol), cloruro de oxalilo (1,2 ml) y DMF (1 gota) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,48 g, 99 %). El material se usó en la siguiente
 15 etapa sin más purificación.

Procedimiento general 1

20 **[0206]** Una suspensión de amida del ácido 3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (1,0 eq.) y el cloruro de ácido adecuado (1,2 eq.) en piridina (15 ml/mmol), se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en agua. El sólido precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó a 60 °C con alto vacío para dar el compuesto del título.

TABLA 1: Ejemplos de 3-carbonilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

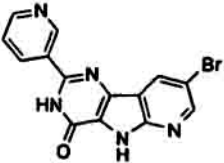
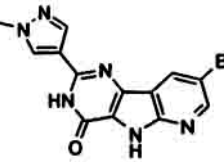
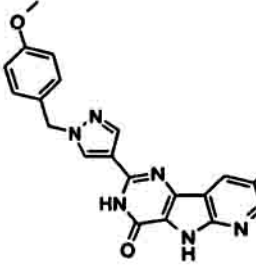
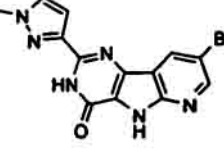
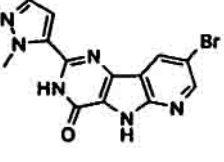
Compuesto intermedio	Estructural/ Nombre	LCMS R _T , M + H ⁺ , Procedimient o	RMN ¹ H (ppm)
1	 <p>Amida del ácido 5-bromo-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico</p>	2,41, 360/362, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,26 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8Hz, 1,5Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,35 (ddd, J = 8,0Hz, 2,1Hz, 2,1Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (ddd, J = 7,9Hz, 7,9Hz, 0,8Hz, 1H).
2	 <p>Amida del ácido 5-bromo-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico</p>	2,54, 363/365, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 10,79 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,9Hz, 2H), 7,93 (d, J = 0,8Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).
3	 <p>Amida del ácido 5-bromo-3-[[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico</p>	3,14, 469/471, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,13 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).
4	 <p>Amida del ácido 5-bromo-3-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico</p>	2,76, 363/365, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,09 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,65-7,85 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,3Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).
5		2,83, 363/365, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,24 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,02-7,66 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,13 (s, 3H).

	 <p data-bbox="258 481 667 560">Amida del ácido 5-bromo-3-[(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico</p>		
--	--	--	--

Procedimiento general 2

- 5 **[0207]** Una suspensión de la amida del ácido 5-bromo-3-carbonilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico adecuada (1,0 eq.) en hidróxido potásico acuoso al 10 % p/p (3 ml/mmol) y etanol (1,5 ml/mmol) se calentó con irradiación de microondas a 170 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el sólido precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, metanol: éter dietílico y éter dietílico, y se dejó secar al aire.

TABLA 2: Ejemplos de 3-bromo-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona

Ejemplo	Estructura/ Nombre	LCMS R _T , M + H ⁺ , Procedimiento	RMN ¹ H (ppm)
1	 <p>3-Bromo-6-piridin-3-il-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	2,54, 342/344, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 11,75 (s, 1H), 9,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (dt, J = 8,0Hz, 2,0Hz, 1H), 8,54-8,48 (m, 2H), 8,43 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0Hz, 4,8Hz, 1H).
2	 <p>3-Bromo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	6,98, 345/347, A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 8,40-8,35 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).
3	 <p>3-Bromo-6-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	3,50, 451/453, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 8,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,2Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,2Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).
4	 <p>3-Bromo-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	2,80, 345/347, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 8,41-8,36 (m, 2H), 7,67-7,66 (m, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).
5	 <p>3-Bromo-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	2,83, 345/347, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,85-12,76 (m, 1H), 8,71 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1Hz, 1H), 4,29 (s, 3H).

Procedimiento general de preparación del ácido borónico/éster de boronato

5 **[0208]** Los ácidos borónicos y ésteres de boronato se prepararon a partir del haluro de arilo intermedio adecuado usando el procedimiento general de acoplamiento descrito a continuación. Todos los haluros de arilo intermedios
 10 estaban disponibles en el comercio, se prepararon usando procedimientos de la bibliografía o los podría preparar fácilmente el experto en la materia. En algunos casos, los compuestos intermedios no se aislaron, y la reacción de acoplamiento se llevó a cabo en el ácido borónico/éster de boronato bruto. Las reacciones de Suzuki se llevaron a
 15 cabo usando ácidos borónicos/ésteres de boronato disponibles en el comercio o a partir de compuestos preparados usando los procedimientos detallados antes. Si era necesario, después se eliminaron cualesquiera grupos protectores usando una de las condiciones de desprotección descritas a continuación. Las reacciones de Stille se
 llevaron a cabo usando estannanos disponibles en el comercio o a partir de compuestos preparados usando los procedimientos descritos antes. Si es necesario, después se eliminaron cualesquiera grupos protectores usando una
 de las condiciones de desprotección descritas a continuación.

20 **[0209]** Procedimiento A: El haluro de arilo adecuado (1 – 3 eq.) se suspendió en una mezcla de THF en atmósfera inerte y después se añadió *n*-butil-litio (1 – 3 eq.) a -78 °C. Después de 5 – 30 min a esta temperatura, se añadió trialquilborato (1 – 3 eq.), después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se inactivó por adición de cloruro amónico. La mezcla resultante se purificó por uno de los procedimientos generales de purificación
 descritos a continuación o se usó bruto en la siguiente etapa.

25 **[0210]** Procedimiento B: El haluro de arilo adecuado (1-3 eq.) se suspendió en una mezcla de dioxano y DMSO antes de añadir bis(pinacolato)diboro (1-2 eq.), disolución acuosa de acetato potásico y 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio(II) (5 – 10 % en moles) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas (100 – 160 °C) durante entre 1 y 20 min. La mezcla resultante se purificó por uno de los procedimientos
 generales de purificación descritos a continuación o se usó bruto en la siguiente etapa.

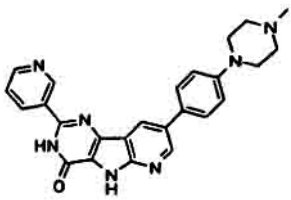
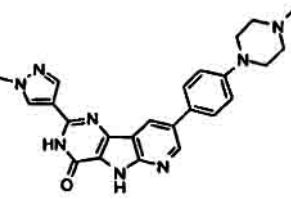
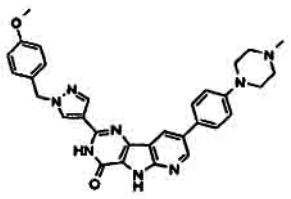
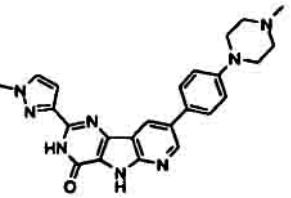
30 **[0211]** Procedimiento C: El electrófilo adecuado (1-2 eq.) y carbonato potásico (3 – 5 eq.) se añadieron a 4,4,5,5-tetrametil-2(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano en acetonitrilo y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 a 7 días. La mezcla se purificó por uno de los procedimientos generales de purificación descritos más adelante.

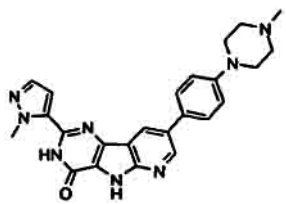
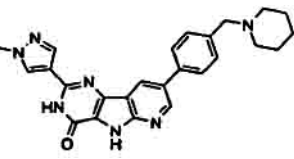
35 **[0212]** Procedimiento D: El ácido (bromometil)fenilborónico (1 eq.) se agitó con yoduro sódico (0,05 eq.), carbonato potásico (3,0 eq.) en acetonitrilo y se añadió la amina adecuada. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente y después los componentes volátiles se separaron a vacío y el residuo se volvió a suspender en MeOH. El sólido restante se separó por filtración y después la disolución metanólica se recogió y se volvió a concentrar hasta sequedad a presión reducida. El ácido borónico resultante se usó sin
 purificación adicional.

Procedimiento general 3

40 **[0213]** Una suspensión desgasificada del ácido borónico/éster de boronato adecuado (1 – 3 eq.) y el 6-sustituido-3-bromo-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona adecuado (1,0 eq) en acetonitrilo anhidro (2 ml/mmol) y disolución acuosa de carbonato sódico 1 M (2,5 ml/mmol), se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5 – 10 % en moles) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas (100 – 160 °C) entre 1 y 30 minutos. El
 45 residuo resultante se purificó por uno de los procedimientos generales de purificación descritos más adelante.

TABLA 3: Ejemplos de 3-sustituido-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Procedimiento de preparación general del ácido borónico/éster	Procedimiento(s) de purificación	LCMS R _T , M + H ⁺ , Procedimiento	RMN ¹ H (ppm)
6	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-piridin-3-il-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	Comercial	I	4,86, 438, A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,94 (s, 2H), 9,50 (s, 1H), 8,96-8,87 (m, 3H), 8,66 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5Hz, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).
7	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	Comercial	I	5,05, 441, A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,55 (s, 2H), 8,81 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,51-8,47 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,3Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).
8	 <p>6-[1-(4-Metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	Comercial	I	2,26, 547, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,52 (s, 2H), 8,80 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,3Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31-3,14 (m, 4H), 2,63-2,43 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).
9	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	Comercial	J, ³	2,07, 441, B	

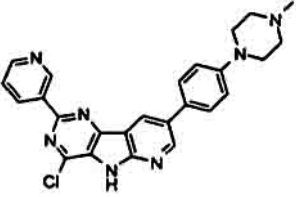
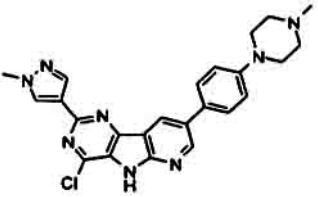
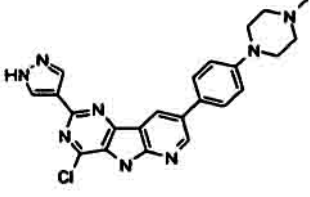
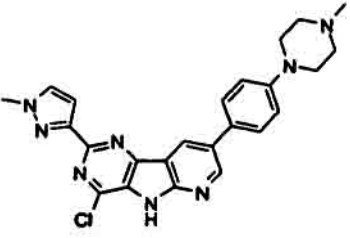
10	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	Comercial	J	2,07, 441, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,84 (s, 2H), 8,88 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 3H), 4,33 (s, 3H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H).
11	 <p>6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona</p>	D	J	2,10, 440, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,5 (s, 2H), 8,85 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,9Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 4H), 1,43-1,38 (m, 2H).

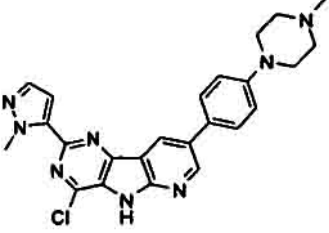
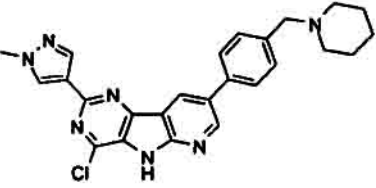
Procedimiento general 4

- 5 **[0214]** Se suspendió la 7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona (1 eq.) adecuada en POCl₃ solo en una atmósfera inerte, después se calentó a reflujo entre 30 min y 18 h, o con irradiación de microondas entre 120 °C y 180 °C, durante 20 a 60 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo resultante se trató con hielo y el pH de la fase acuosa se ajustó entre 7 y 9 por adición de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se usó en forma bruta en la siguiente etapa.

10

TABLA 4: Ejemplos de 8-cloro-9H-1,5,7,9-tetraazafluoreno

Ejemplo	Estructura/ Nombre	LCMS R _T , M + H ⁺ , Procedimiento	RMN ¹ H (ppm)
12	 <p data-bbox="261 763 724 815">8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-piridin-3-il-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	5,64, 456, A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 9,72 (d, J = 2,0Hz, 1H), 9,29 (d, J = 8,2Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,98 (d, J = 5,4Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,2Hz, 5,4Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,8Hz, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,88 (s, 3H).
13	 <p data-bbox="261 1072 724 1155">8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	6,01, 459, A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 8,88 (d, J = 1,5Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,5Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,5Hz, 2H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,52-2,33 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).
14	 <p data-bbox="261 1413 724 1487">8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	2,14, 445, B	
15	 <p data-bbox="261 1785 703 1868">8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	2,19, 459, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,95 (s, 1H), 9,04-9,00 (m, 1H), 8,83-8,75 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,2Hz, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 4H), 2,54-2,43 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).
16		2,34, 459, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 13,12 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,55 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,03 (d, J = 2,1Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,39-3,21 (m, 4H), 2,66-2,51 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

	 <p>8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>		
17	 <p>8-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	2,27, 458, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,96 (s, 1H), 9,09-9,06 (m, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,2Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,2Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,40-2,35 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,45-1,39 (m, 2H).

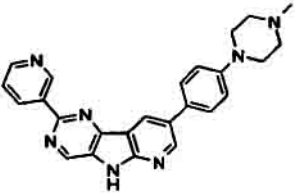
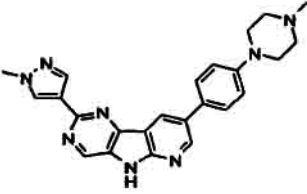
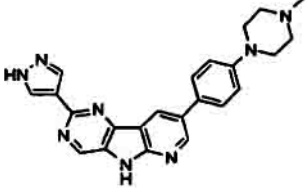
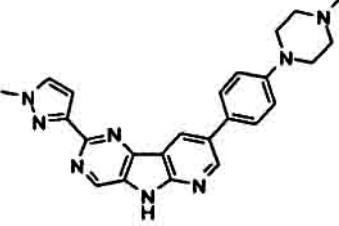
Procedimiento general 5: Reducción de los compuestos intermedios de cloro

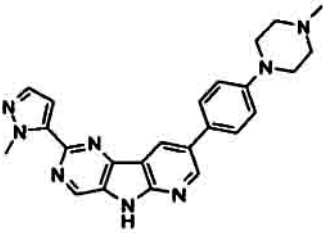
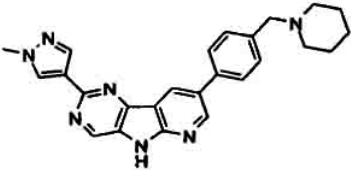
5 **[0215]** Procedimiento A: El 8-cloro-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno (1,0 eq.) adecuado y Pd/C (10 % p/p, 0,2 eq.) se suspendieron en DMF/EtOH/NEt₃ (20 – 40 ml/mmol) y se hidrogenaron en atmósfera de hidrógeno entre 1 h y 18 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo. El residuo resultante se purificó por uno de los procedimientos generales de purificación descritos más adelante.

10 **[0216]** Procedimiento B: Se añadió borohidruro sódico (3,0 eq.) al 8-cloro-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno (1,0 eq.) adecuado en metanol (300 – 400 ml/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, con más adición de borohidruro sódico si era necesario, hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostraba que la reacción se había completado. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por uno de los procedimientos generales de purificación descritos más adelante.

15

TABLA 5: Ejemplos de 9H-1,5,7,9-tetraazafluoreno

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Procedimiento(s) de purificación final	Procedimiento general de reducción	LCMS R _T , M + H ⁺ , Procedimiento	RMN ¹ H (ppm)
18	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-piridin-3-il-9H-1,5,7,9-tetraazafluoreno</p>	5	5A	4,90, 422, A	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,59 (s, 1H), 9,69 (d, J = 2,2Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,82 (dt, J = 8,0Hz, 2,0Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 4,8Hz, 1,7Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,0Hz, 4,8Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4Hz, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 4H), 2,87 (s, 3H).
19	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraazafluoreno</p>	3,5	5A	5,39, 425, A	(MeOH-D ₄ , 300 MHz) 9,03 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70-3,10 (m, 8H), 3,00 (s, 3H).
20	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraazafluoreno</p>	1,5	5A	2,10, 411, B	(DMSO-D ₆ , 300 MHz) 12,24 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,24-8,26 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0Hz, 2H), 3,70-3,10 (m, 8H).
21	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraazafluoreno</p>	B, ³	5B	5,22, 425, A	(CDCl ₃ /MeOH-D ₄ , 400 MHz) 9,03 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,46 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,48-3,41 (m, 4H), 3,15-3,02 (m, 4H), 2,62 (s, 3H).

22	 <p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	B	5B	5,75, 425, A	(DMSO-D ₆ , 400 MHz) 12,54 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1,9Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,46-2,84 (m, 8H), 2,74 (s, 3H).
23	 <p>6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno</p>	B	5B	5,55, 424, A	(CD ₃ OD, 300 MHz) 8,91 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 0,7Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,9Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H).

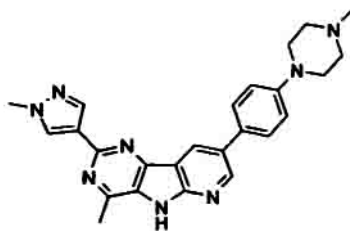
Procedimientos generales de purificación

[0217]

- 5 Procedimiento A: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de acetato de etilo/DCM.
- Procedimiento B: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de metanol/DCM.
- 10 Procedimiento C: Se cargó una disolución del sustrato en metanol en un cartucho Isolute® SCX-2. Después el cartucho se lavó con metanol antes de eluir el producto deseado usando amoniaco 2 M en MeOH.
- Procedimiento D: HPLC de fase inversa Phenomenex Gemini C18, trietilamina 20 mM en agua en un gradiente de acetonitrilo.
- 15 Procedimiento E: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de NH₃ 2 M en metanol/DCM.
- Procedimiento F: recristalización en acetato de etilo/metanol.
- 20 Procedimiento G: Sólido aislado de la mezcla de reacción y lavado bien con agua.
- Procedimiento H: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de amoniaco 2 M en metanol/DCM.
- Procedimiento I: La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró y el sólido resultante se lavó con THF.
- 25 Procedimiento J: La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró y el sólido resultante se lavó con agua y éter dietílico.
- Desviaciones de los procedimientos generales:
- 30 **[0218]** ¹Triturado en metanol; ² triturado en acetato de etilo, ³triturado en acetonitrilo; ⁴ recristalizado en DMSO-agua; ⁵triturado en éter dietílico.

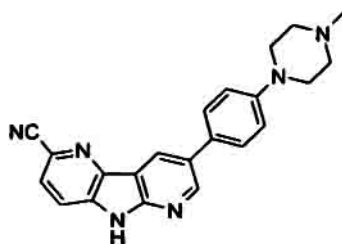
[0219] Ejemplo 24: 8-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno

35

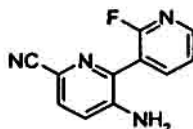


5 **[0220]** Se añadió tetrametilestaño (0,023 ml, 0,168 mmol) a una suspensión desgasificada de 8-cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno [13] (70 mg, 0,153 mmol), cloruro de litio (19 mg, 0,458 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (11 mg, 0,015 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), el sólido precipitado se separó por filtración, y después se lavó con agua y éter dietílico. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se trituró con éter dietílico y después metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (29 mg, 43 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz) 12,35 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,21 (t, J = 4,9Hz, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,47-2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). LCMS (procedimiento A): R_T = 5,55 min, M + H⁺ = 439.

10 **[0221]** Ejemplo 25: 8-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo

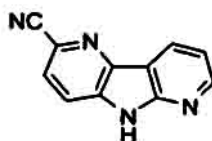


15 **[0222]** Etapla 1: 3-Amino-2'-fluoro-[2,3']bipiridinil-6-carbonitrilo



20 **[0223]** Una suspensión desgasificada de 5-amino-6-bromo-piridina-2-carbonitrilo (293 mg, 1,48 mmol), ácido 2-fluoropiridinaborónico (250 mg, 1,77 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (104 mg, 0,15 mmol) en carbonato sódico acuoso 1 N (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml), se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 25 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en sílice (ISCO, 40 g) eluyendo con ciclohexano en un gradiente de acetato de etilo (20 – 100 %). La recolección de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190 mg, 60 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz) 8,35 (ddd, J = 4,9Hz, 2,0Hz, 1,1 Hz, 1H), 8,03 (ddd, J = 9,4Hz, 7,4Hz, 2,0Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 7,4Hz, 4,9Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4Hz, 1H). LCMS (procedimiento B): R_T = 2,27 min, M + H⁺ = 215.

25 **[0224]** Etapla 2: 5H-Dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo

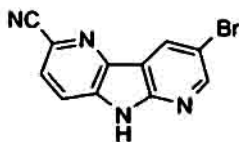


30 **[0225]** Se añadió gota a gota hexametildisilazano sódico (1 M en THF, 1,33 ml, 1,33 mmol) a lo largo de 5 min a una disolución de 3-amino-2'-fluoro-[2,3']bipiridinil-6-carbonitrilo (190 mg, 0,89 mmol) en THF (10 ml). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente

y después se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y éter dietílico (20 ml) y se dejó secar al aire, lo cual proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón (95 mg, 55 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz) 8,70-8,66 (m, 2H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,7Hz, 4,9Hz, 1H). LCMS (procedimiento B): R_T = 2,43 min, M + H⁺ = 195.

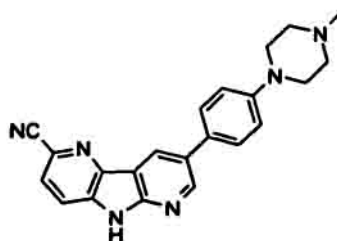
5

[0226] Etapa 3: 8-Bromo-5H-dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo



10 **[0227]** Se añadió gota a gota bromo (0,06 ml, 1,16 mmol) a una suspensión de 5H-dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo (75 mg, 0,39 mmol) y acetato sódico (98 mg, 1,19 mmol) en ácido acético (10 ml). Tras completarse la adición, la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo resultante se trató con disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (2 ml) seguido de agua (5 ml) y el pH de la fase acuosa después se ajustó a 9 por adición de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y éter dietílico (10 ml), y después se secó a 50 °C a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (95 mg, 89 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz) 8,91 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H). LCMS (procedimiento B): R_T = 3,08 min, M + H⁺ = 274/276.

20 **[0228]** Etapa 4: 8-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo



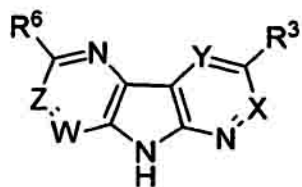
25 **[0229]** Una suspensión desgasificada de 8-bromo-5H-dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo (92 mg, 0,34 mmol), éster de pinacol del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico (122 mg, 0,40 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (12 mg, 0,02 mmol) en carbonato sódico acuoso 1 N (2 ml) y acetonitrilo (2 ml), se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 20 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (2 ml), agua (2 ml) y éter dietílico (5 ml) y se dejó secar al aire. El sólido se preadsorbió sobre HM-N y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en sílice (ISCO, 12 g) eluyendo con diclorometano en un gradiente con metanol (0-20 %). La recolección de las fracciones adecuadas seguido de trituración con metanol caliente, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (65 mg, 52 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz) 8,93 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5Hz, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,53-2,45 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). LCMS (procedimiento A): R_T = 5,74 min, M + H⁺ = 369.

35

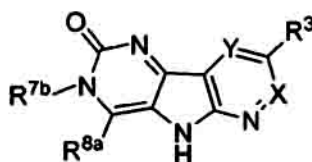
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), o (I-h), o un solvato, hidrato o sal del mismo:

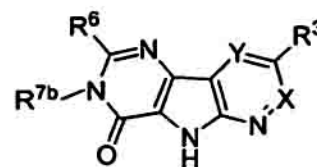
5



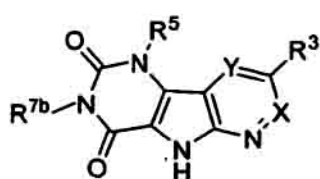
(I)



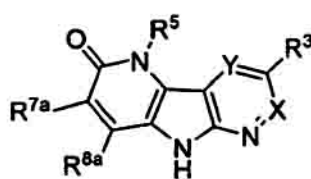
(I-a)



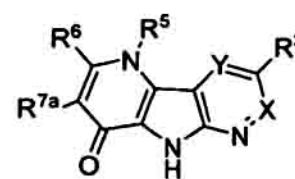
(I-b)



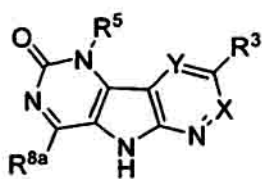
(I-c)



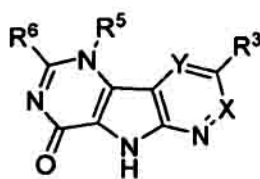
(I-d)



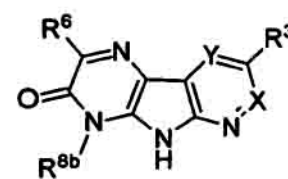
(I-e)



(I-f)



(I-g)



(I-h)

X es CR² o N;

10 Y es CR⁴ o N;

Z es CR^{7a} o N;

15 W es CR^{8a} o N; con la condición de que (i) Z y W no son ambos N al mismo tiempo, y (ii) X e Y no son ambos N al mismo tiempo;

R² es H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, -NO₂, alquilo C₁-C₅, -O(alquilo C₁-C₅), -S(alquilo C₁-C₅), o N(R²²)₂;

20 R³ es H, halógeno, -O-R⁹, -N(R²²)-R⁹, -S(O)_p-R⁹, o R⁹;

p es 0, 1 ó 2;

25 R⁴ es H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, OH, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)_pR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R¹³;

30

cada n es independientemente 0-5;

R⁵ es H, CN, CF₃, OH, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹,

5 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$,
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo
monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo,
heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y
heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} ;

10 R^6 es H, CN, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, halógeno, $-\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$,
 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$,
 $-\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$, $-\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$, $-\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$,
heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el
anillo, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo,
arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^{13} ;

15 R^{7a} es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en el que cada uno de dichos alquilo está
opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ o OR^{22} ;

20 R^{7b} es H, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en el que cada uno de dichos alquilo está opcionalmente
sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, $\text{N}(\text{R}^{22})_2$ o OR^{22} ;

R^{8a} es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, en el que cada uno de dichos alquilo
está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halógeno;

25 R^{8b} es H, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, en el que cada uno de dichos alquilo está opcionalmente
sustituido con 1 a 3 grupos halógeno;

30 cada R^9 es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo
monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo,
heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que cada miembro de R^9 está independientemente sustituido con 1 a 3 grupos
 R^{10} ;

35 cada R^{10} es independientemente H, CN, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, R^{11} , $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$,
 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, oxo, $-\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$,
 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

cada q es independientemente 1 ó 2;

40 R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7
miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en
los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos
 R^{13} , en los que dos grupos R^{13} geminales se consideran opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para
formar un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho
anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^{18} ;

45 R^{11} y R^{12} se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 4-7
miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente
sustituido con 1 a 4 grupos R^{13} ;

50 cada R^{13} es independientemente halógeno, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SR}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, o R^{16} ;

55 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo monocíclico que
tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6
miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con
1 a 4 grupos R^{18} ;

60 R^{16} y R^{17} son independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7
miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en
los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos
 R^{18} ;

65 R^{16} y R^{17} se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6

miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R¹⁸;

5 cada R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR²³R²⁴, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²³R²⁴, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y')R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴C(=Y')OR²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²²C(=Y')NR²³R²⁴, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR²⁴SO₂R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(-Y')R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR²³R²⁴, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R²³, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R²³, o -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR²³R²⁴, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R²¹;

15 R¹⁹ y R²⁰ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R²⁵;

20 R²³ y R²⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R²¹;

25 R²³ y R²⁴ se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R²¹;

30 cada R²¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -C(=Y')R²⁵, -C(=Y')OR²⁵, -C(=Y')NR²⁵R²⁶, -NR²⁵R²⁶, -OR²⁵, -SR²⁵, -NR²⁶C(=Y')R²⁵, -NR²⁶C(=Y')OR²⁵, -NR²²C(=Y')NR²⁵R²⁶, -NR²⁶SO₂R²⁵, -OC(=Y')R²⁵, -OC(=Y')NR²⁵R²⁶, -S(O)R²⁵, -S(O)₂R²⁵, o -S(O)₂NR²⁵R²⁶, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R²⁵;

35 cada R²⁵ y R²⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

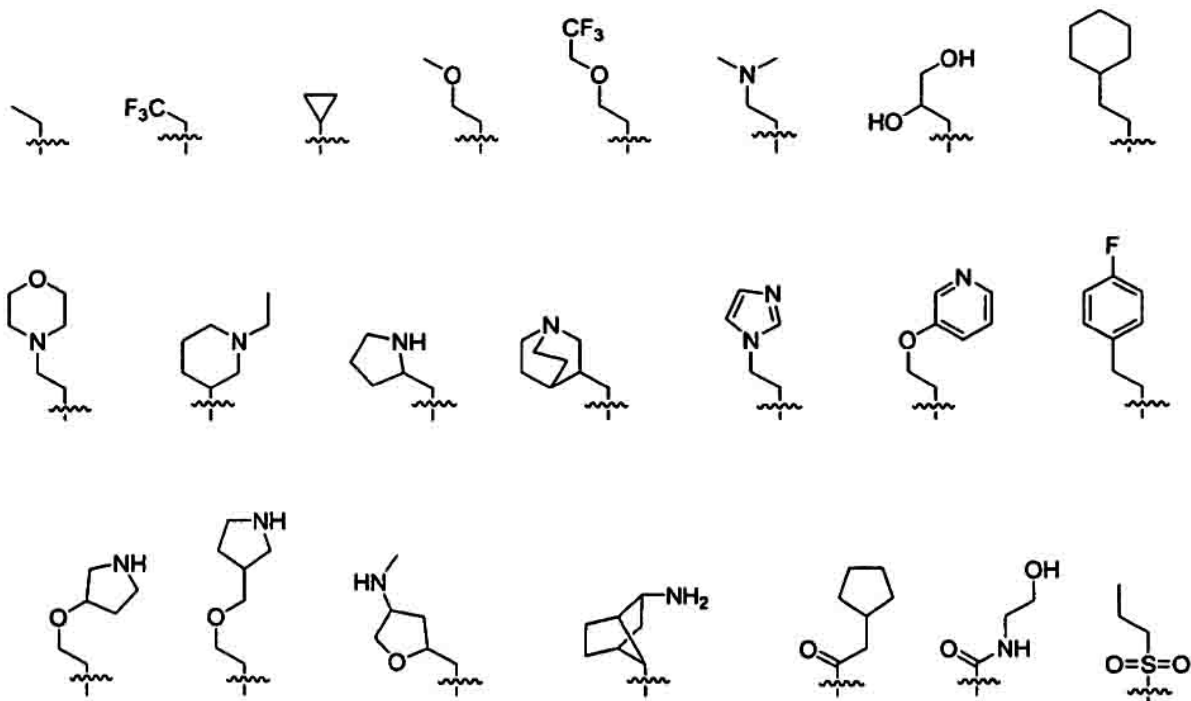
45 R²⁵ y R²⁶ se consideran opcionalmente junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

55 Y' es independientemente O, NR²², o S; y

cada R²² es independientemente H o alquilo C₁-C₅.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CR².
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R² es H.
4. El compuesto de la reivindicación 2 ó 3, en el que Y es CR⁴.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R⁴ es H.

6. El compuesto de la reivindicación 4 ó 5, en el que Z es CR^{7a}.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^{7a} es H.
8. El compuesto de la reivindicación 4 ó 5, en el que Z es N.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6 – 8, en el que W es CR^{8a}.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{8a} es H.
11. El compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en el que R³ es Br.
12. El compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en el que R³ es R⁹.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R⁹ es alquínilo C₂-C₃, arilo C₆, o heteroarilo monocíclico de 5 - 6 miembros o bicíclico de 8 – 10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados de N, O y S; y en el que cada miembro de R⁹ está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R¹⁰.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R⁹ es propínilo, fenilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, o benzotienilo, en el que cada miembro de R⁹ está independientemente sustituido con 1 a 2 grupos R¹⁰.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R⁹ es fenilo sustituido con 1 a 2 grupos R¹⁰.
16. El compuesto de la reivindicación 14 ó 15, en el que R¹⁰ es halógeno, R¹¹, -OR¹¹, CN, -CF₃, -OCF₃, -NR¹²C(=O)R¹¹, -NR¹²S(O)_qR¹¹, -SR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -S(O)_qR¹¹, o -S(O)₂NR¹¹R¹², en los que R¹¹ y R¹² opcionalmente se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R¹³.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R¹⁰ es R¹¹.
18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R¹¹ es alquilo C₁-C₆, o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, en el que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R¹³, en el que 2 grupos R¹³ geminales opcionalmente se consideran junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R¹⁸.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R¹¹ es alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R¹³ y en el que cada R¹³ es independientemente halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, oxo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, o R¹⁶.
20. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R¹¹ es heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, en el que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos R¹³ y en el que cada R¹³ es independientemente halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, oxo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, o R¹⁶.
21. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R¹⁰ es -OR¹¹.
22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que R¹¹ es H, alquilo C₁-C₄, o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que dicho alquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R¹³, en el que cada R¹³ es independientemente halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, oxo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, o R¹⁶.
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-22, en el que R⁵ es H.
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-22, en el que R⁵ es



25. El compuesto de la reivindicación 23, en el que R^6 es CN, halógeno, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, arilo C_6 , o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos; en el que dicho alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} excepto H; y dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} ; en el que los heteroátomos se seleccionan de N, O y S; en el que cada R^{12} es H o alquilo C_1-C_3 y cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R^{13} .
26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que R^6 es CN.
27. El compuesto de la reivindicación 25, en el que R^6 es piridilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo.
28. Los compuestos de la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:
- 3-Bromo-6-piridin-3-il-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-Bromo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-Bromo-6-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-Bromo-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-Bromo-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-piridin-3-il-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 6-[1-(4-Metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraazafluoren-8-ona,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7,9-dihidro-1,5,7,9-tetraaza-fluoren-8-ona,
 8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-piridin-3-il-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 8-Cloro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 8-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-piridin-3-il-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,
 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno,

8-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-1,5,7,9-tetraaza-fluoreno, y
8-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-5H-dipirido[2,3-b;2',3'-d]pirrol-2-carbonitrilo.

- 5 29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, que comprende además un segundo agente quimioterapéutico.
- 10 31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en el que dicho segundo agente quimioterapéutico es un agente que daña el ADN.
- 15 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 30, para usar en un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 30, para usar en un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero.
- 20 34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y leucemia.
- 25 35. El compuesto de la reivindicación 31, en el que dicho segundo agente quimioterapéutico se administra a dicho mamífero de forma secuencial o simultánea con dicho o dichos compuestos.
36. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 30 37. El uso de la reivindicación 36, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y leucemia.