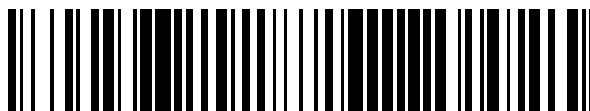


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 057**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2005 E 05812237 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1802586**

54 Título: **Compuestos de alquilo sustituidos con heteroarilo y método de uso**

30 Prioridad:

**18.10.2004 US 620100 P**

**14.10.2005 US 251490**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.06.2013**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
ONE AMGEN CENTER DRIVE M/S 28-2-C  
THOUSAND OAKS CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**CHAFFEE, STUART C.;  
ALBRECHT, BRIAN K.;  
HODOUS, BRIAN L.;  
MARTIN, MATTHEW W.;  
MCGOWAN, DAVID C.;  
DIMAURO, ERIN F.;  
REDDY, GADE;  
CEE, VICTOR J.;  
OLIVIERI, PHILIP R.;  
REED, ANTHONY y  
ROMERO, KARINA**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 409 057 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**

Compuestos de alquino sustituidos con heteroarilo y método de uso.

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere de manera general al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, a compuestos, métodos para preparar los compuestos, composiciones y usos para modular proteína cinasas y para tratar enfermedades mediadas por proteína cinasas.

10 Las proteína cinasas representan una gran familia de enzimas, que catalizan la fosforilación de sustratos proteicos diana. La fosforilación es habitualmente una reacción de transferencia de un grupo fosfato del ATP al sustrato proteico. Los puntos de unión comunes para el grupo fosfato al sustrato proteico incluyen, por ejemplo, un residuo tirosina, serina o treonina. Por ejemplo, las proteína tirosina cinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos tirosina específicos en proteínas celulares. Los ejemplos de cinasas en la familia de proteína cinasas incluyen, sin limitación, ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, Tie, Tie-2, TRK, Yes y Zap70. Debido a su actividad en numerosos procesos celulares, las proteína cinasas han surgido como importantes dianas terapéuticas.

20 Las proteína cinasas desempeñan un papel central en la regulación y el mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y funciones celulares. Por ejemplo, la actividad cinasa actúa como interruptores moleculares que regulan la proliferación, activación y/o diferenciación celular. Se ha observado actividad cinasa descontrolada o excesiva en muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos de proliferación benignos y malignos así como enfermedades resultantes de activación inapropiada del sistema inmunitario (trastornos autoinmunitarios), rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped. Además, PTK receptoras específicas de células endoteliales, tales como VEGF-2 y Tie-2, median los procesos angiogénicos y están implicados en soportar la progresión de cánceres y otras enfermedades que implican vascularización descontrolada.

25 La angiogénesis es el proceso de desarrollar nuevos vasos sanguíneos, particularmente capilares, a partir de vasculatura preexistente y es un componente esencial de la embriogénesis, el crecimiento fisiológico normal, la reparación y la expansión tumoral. La angiogénesis remodela pequeños vasos para dar vasos de conductos mayores, un aspecto fisiológicamente importante del crecimiento vascular en tejidos adultos. Se requiere crecimiento vascular para procesos beneficiosos tales como reparación tisular, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia tisular y ciclo menstrual. Determinadas enfermedades y/o estados patológicos se desarrollan como resultado de, o se sabe que están asociados con, la regulación y/o desregulación de la angiogénesis. Por ejemplo, se ha encontrado que la neovascularización ocular tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma y arteriosclerosis están provocadas, en parte, debido a la pérdida de regulación y/o mantenimiento de crecimiento vascular. Se han asociado enfermedades inflamatorias tales como a enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, y especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide) en la que nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago, con la angiogénesis. Además, se ha encontrado que trastornos inflamatorios crónicos tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas incluyendo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (por ejemplo, leucemias), están asociados con la regulación y el control de la angiogénesis.

40 La implicación de la angiogénesis en enfermedades principales ha conducido a la identificación y al desarrollo de diversas dianas para inhibir la angiogénesis. Estas dianas se refieren a diversos receptores, enzimas y otras proteínas en el proceso angiogénico o la cascada de acontecimientos que conducen a la angiogénesis, tales como, por ejemplo, activación de células endoteliales mediante una señal angiogénica, síntesis y liberación de enzimas degradantes, migración de células endoteliales, proliferación de células endoteliales y formación de tubos capilares.

45 Una diana identificada en la cascada de acontecimientos que conducen a la angiogénesis es la familia de receptores Tie. Los receptores Tie-1 y Tie-2 son tirosina cinasas receptoras, transmembrana individuales (Tie significa tirosina cinasas receptoras con dominios de homología con inmunoglobulina y EGF). Tie-2 es una tirosina cinasa receptora específica de células endoteliales que participa en procesos angiogénicos, tales como ramificación, brote, remodelación, maduración y estabilidad de vasos. Tie-2 es el primer receptor de mamífero para el que se han identificado tanto ligando(s) agonista(s) (por ejemplo, angiopoyetina 1 ("Ang1") que se une a, y estimula la fosforilación y transducción de señales de, Tie-2), como ligando(s) agonista(s)/antagonista(s) dependiente(s) de contexto (por ejemplo, angiopoyetina 2 ("Ang2")). La desactivación y manipulación transgénica de la expresión de Tie-2 y sus ligandos indica que un estrecho control espacial y temporal de la señalización de Tie-2 es importante para el desarrollo apropiado de nueva vascularización.

50 Los modelos biológicos sugieren que la estimulación de Tie- 2 mediante el ligando Ang1 está directamente implicada en la ramificación, brote y evaginación de nuevos vasos, y la inclusión e interacción de células de soporte periendotheliales importantes en el mantenimiento de la integridad de vasos y la inducción de quiescencia. La

ausencia de estimulación mediante Ang1 de Tie-2 o la inhibición de autofosforilación de Tie-2 mediante Ang2, que se produce a altos niveles en sitios de regresión vascular, pueden provocar una pérdida de contactos de matriz y estructura vascular dando como resultado la muerte endotelial, especialmente en ausencia de estímulos de crecimiento/supervivencia.

5 Recientemente, se ha encontrado regulación por incremento de la expresión de Tie-2 en el paño sinovial vascular de articulaciones artríticas en seres humanos, lo que concuerda con el papel en la neovascularización inapropiada. Este hallazgo sugiere que Tie-2 desempeña un papel en la progresión de la artritis reumatoide. Se han identificado mutaciones puntuales que producen formas constitutivamente activadas de Tie-2 en asociación con trastornos de malformación venosa humanos. Por tanto, inhibidores de Tie-2 serían útiles en el tratamiento de tales trastornos, así como en otros casos de neovascularización inapropiada. Sin embargo, con el reciente reconocimiento de Ang3 y Ang4 como ligandos de unión a Tie-2 adicionales, la selección como diana de una interacción ligando-receptor de Tie-2 como enfoque terapéutico antiangiogénico es menos favorable. Por consiguiente, un enfoque de inhibición de cinasa receptora Tie-2 se ha convertido en la estrategia de elección.

10 La angiogénesis se considera un prerrequisito absoluto para que los tumores crezcan más allá de un diámetro de aproximadamente 1-2 mm. Hasta ese tamaño, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante difusión. Todos los tumores, independientemente de su origen y de su causa, dependen por tanto de la angiogénesis para su crecimiento tras haber alcanzado un determinado tamaño.

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

20 La inhibición del crecimiento vascular en este contexto también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido de paño patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de la angiogénesis.

25 La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene posible utilidad para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. El brote de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos previene la muerte de tejidos isquémicos e induce reparación tisular. Por tanto, la regulación de la angiogénesis inhibiendo determinadas rutas reconocidas en este proceso sería útil en el tratamiento de enfermedades, tales como neovascularización ocular, incluyendo retinopatía, degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, trastornos inflamatorios crónicos tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas tales como leucemias, que por lo demás se sabe que están asociadas con angiogénesis desregulada. El tratamiento de malaria y enfermedades virales relacionadas también puede mediar mediante HGF y cMet.

Un reciente trabajo sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral muestra grandes promesas en el tratamiento del cáncer (*Nature*, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un único inhibidor.

30 Las tirosina cinasas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de actividad extracelular y secuencias transmembrana. Los ejemplos de tirosina cinasas no receptoras identificadas incluyen más de veinticuatro cinasas individuales, que comprenden once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, jak, Ack y LIMK). Se piensa que Src es la mayor familia, incluyendo Src, Lck, Fyn(B), Fyn(T), Lyn, Yes, Hck, Fgr y Blk (para una revisión, véase: Bolen, JB, y Brugge, *JS Annu. Rev. Immunol*, 15, 371, 1997). La subfamilia Src se ha asociado con oncogénesis y respuestas inmunitarias (véase Bohlen, *Oncogene*, 8:2025-2031, 1993). También se ha encontrado que estas cinasas participan en rutas de señalización celular en numerosos estados patogénicos, incluyendo cáncer, psoriasis y otros trastornos hiperproliferativos o respuestas hiperinmunitarias. Por tanto, sería útil inhibir también la actividad de cinasas no receptoras.

35 Se ha mostrado que miembros de la familia Src de tirosina cinasas, en particular, son importantes en la transducción de señales celulares ya que se refiere a estados relacionados con inflamación y respuesta inflamatoria. Estudios de alteración génica sugieren que la inhibición de algunos miembros de la familia src de cinasas conducirá posiblemente a un beneficio terapéutico. Ratones Src(-/-) tienen anomalías en la remodelación ósea u osteopetrosis (Soriano, P. *Cell* 1991, 64, 693), lo que sugiere que la inhibición de esta cinasa podría ser útil en enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis. Ratones Lck(-/-) tienen defectos en la maduración y activación de células T (Anderson, SJ *et al. Adv. Immunol.* 1994, 56, 151), lo que sugiere que la inhibición de esta cinasa podría ser útil en

enfermedades de inflamación mediada por células T. Además, se han identificado pacientes humanos con mutaciones que afectan a la actividad cinasa Lck (Goldman, FD *et al.* J. Clin. Invest. 1998, 102, 421). Estos pacientes padecen un trastorno de inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

5 Las células T desempeñan un papel fundamental en la regulación de respuestas inmunitarias y son importantes para establecer inmunidad frente a patógenos. Además, las células T se activan con frecuencia durante enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, enfermedad de Sjogren, miastenia grave, psoriasis y lupus. La activación de células T también es un componente importante de rechazo de trasplante, reacciones alérgicas y asma.

10 Las células T se activan mediante antígenos específicos a través del receptor de células T (TCR), que se expresa sobre la superficie celular. Esta activación desencadena una serie de cascadas de señalización intracelulares mediadas por enzimas expresadas dentro de la célula (Kane, LP *et al.* Current Opinion in Immunol. 12, 242, 2000). Estas cascadas conducen a acontecimientos de regulación génica que dan como resultado la producción de citocinas, tales como interleucina 2 (IL-2). IL-2 es una citocina necesaria en la activación de células T, que conduce a la proliferación y amplificación de respuestas inmunitarias específicas.

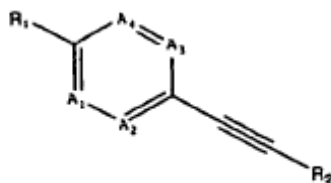
15 Las cinasas de la familia Src también son importantes para la señalización posterior a otros receptores de células inmunitarias. Fyn, como Lck, participa en la señalización de TCR en células T (Appleby, MW *et al.* Cell, 70, 751, 1992). Hck y Fgr participan en la señalización de receptor  $Fc\gamma$  que conduce a la activación de neutrófilos (Vicentini, L. *et al.* J. Immunol. 2002, 168, 6446). Lyn y Src también participan en la señalización de receptor  $Fc\gamma$  que conduce a la liberación de histamina y otros mediadores alérgicos (Turner, H. y Kinet, J-P Nature 1999, 402, B24). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de cinasas de la familia Src pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas y asma.

20 Las cinasas de Src también se activan en tumores incluyendo sarcoma, melanoma, cánceres de mama y de colon, lo que sugiere que inhibidores de cinasas de Src pueden ser agentes anticancerígenos útiles (Abram, CL y Courtneidge, SA Exp. Cell Res., 254, 1, 2000). También se ha notificado que inhibidores de cinasas de Src son eficaces en un modelo animal de isquemia cerebral (R. Paul *et al.* Nature Medicine, 7, 222, 2001), lo que sugiere que los inhibidores de cinasas de Src pueden ser eficaces en limitar el daño cerebral tras accidente cerebrovascular.

25 Se han dado a conocer muchas clases de compuestos para modular o, más específicamente, inhibir la actividad cinasa para su uso para tratar estados relacionados con cinasas u otros trastornos. Por ejemplo, la publicación PCT, WO 01/81311, publicada el 1 de noviembre de 2001, describe amidas de ácido benzoico sustituidas y el uso de las mismas para la inhibición de la angiogénesis; la patente estadounidense n.º 6.440.965, concedida el 27 de agosto de 2002, describe derivados de pirimidina sustituidos y su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o neurológicos del sistema nervioso central; la publicación PCT, WO 02/08205, publicada el 13 de enero de 2001, describe pirimidinas sustituidas que tienen actividad neurotrófica; la publicación PCT, WO 03/014111, publicada el 20 de febrero de 2003, describe arilpiperazinas y arilpiperidinas y su uso como agentes inhibidores de metaloproteinasas; la publicación PCT, WO 03/024448, publicada el 27 de marzo de 2003, describe compuestos como inhibidores de actividad enzimática histona desacetilasa; la publicación PCT, WO 04/058776, publicada el 15 de julio de 2004, describe compuestos que presentan actividad antiangiogénica; y la publicación PCT, WO 04/062601, publicada el 29 de julio de 2004, describe compuestos como agentes antibacterianos para tratar generalmente infecciones provocadas por bacterias gram-negativas.

30 El documento WO-A-153274 da a conocer compuestos de amida, útiles como moduladores y/o inhibidores de actividad de proteína cinasa receptora para tratar, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades virales, enfermedades fúngicas y trastornos neurodegenerativos. El documento WO-A-04062601 da a conocer derivados de fenilamina que son inhibidores de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa útiles para tratar infecciones. La síntesis de inhibidor de PDE IV, SB 222618, se da a conocer en Tetrahedron Letters, vol. 41, 2000, páginas 811-814.

35 La presente invención proporciona nuevos compuestos de alquino sustituido con heteroarilo útiles en el tratamiento de estados patológicos y/o estados de enfermedad relacionados con actividad cinasa. Particularmente, los compuestos son útiles para tratar diversas enfermedades, tales como cáncer, inflamación y trastornos y estados relacionados incluyendo artritis reumatoide. Los compuestos son útiles gracias a su capacidad para regular angiogénesis activa, transducción de señales celulares y rutas relacionadas, por ejemplo, mediante modulación de cinasas. Los compuestos proporcionados por la invención, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen por la fórmula general I



I

en la que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son tal como se describe a continuación.

La invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula I.

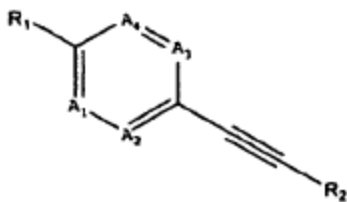
5 Los compuestos proporcionados por la invención pueden modular diversas actividades cinasa. Por ejemplo, en una realización, los compuestos pueden modular una o ambas de las enzimas cinasas Tie-2 o Lck. En particular, los compuestos pueden inhibir la actividad de Tie-2 y Lck.

10 Para ello, la invención proporciona además el uso de estos compuestos para tratamiento terapéutico, profiláctico, a corto plazo y/o crónico de enfermedades mediadas por cinasas Tie-2 y/o Lck, tales como las descritas en el presente documento. Por ejemplo, la invención proporciona el uso y la preparación de un medicamento, que contiene uno o más de los compuestos, útil para atenuar, aliviar o tratar trastornos mediante inhibición de Tie-2 y/o Lck. Estos compuestos también son útiles en el tratamiento de un estado o enfermedad mediado por angiogénesis o activación o proliferación de células T. Por consiguiente, estos compuestos son útiles en la preparación de medicamentos anticancerígenos y antiinflamatorios. En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmula I en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Además, la invención proporciona un método de tratamiento de trastornos mediados por cinasas, tales como tratamiento de trastornos relacionados con angiogénesis o relacionados con activación de células T en un sujeto afectado por, o sensible a, tal trastorno. El método comprende administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmula I. En otras realizaciones, la invención proporciona métodos de reducción del tamaño tumoral, flujo sanguíneo hacia y desde un tumor y tratamiento o alivio de diversas respuestas inflamatorias, incluyendo artritis, rechazo o trasplante de órganos, y muchos otros tal como se describe en el presente documento.

20 En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de alquino sustituidos con heteroarilo útiles para tratar trastornos relacionados con angiogénesis y/o proliferación de células T, incluyendo cáncer e inflamación.

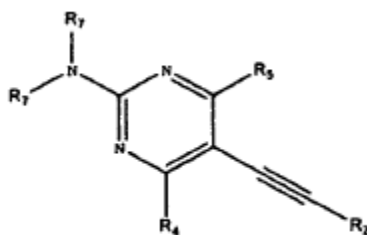
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

25

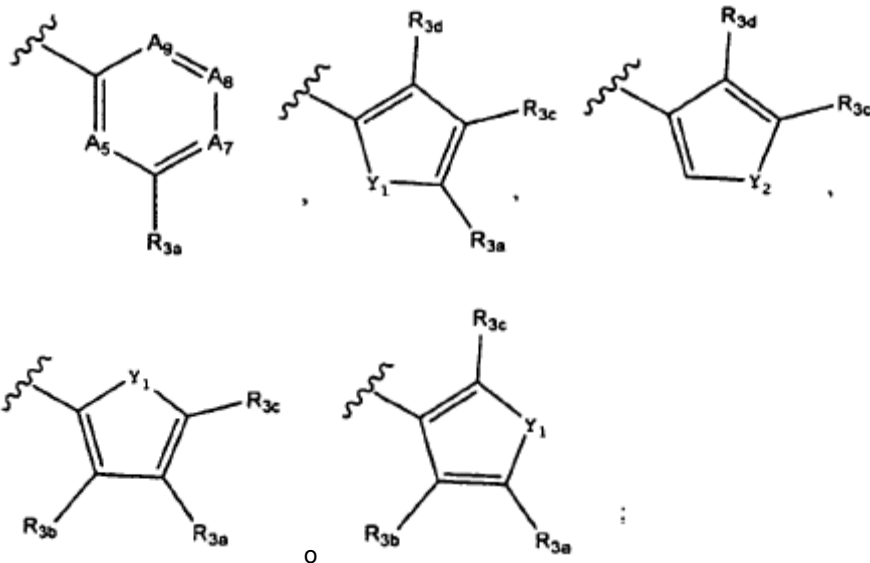
tal como se define por la fórmula II



II

o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R<sup>2</sup> es



en el que cada uno de A<sup>5</sup> y A<sup>7</sup> es, independientemente, CR<sup>3b</sup> o N;

5 A<sup>8</sup> es CR<sup>3c</sup> o N; y

A<sup>9</sup> es CR<sup>3d</sup> o N;

Y<sup>1</sup> es O o S;

Y<sup>2</sup> es NR<sup>3a</sup>;

10 R<sup>3a</sup> es COOR<sup>10</sup>, COOR<sup>11</sup>, C(O)SR<sup>10</sup>, C(O)SR<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>3b</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>3c</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>3d</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

15 alternativamente, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos de tetrahydrofurano o fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub> u O-alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub> u O-alquilo C<sub>1-10</sub>;

20 R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;

25 R<sup>10</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o cicloalquenilo C<sub>4-10</sub>, comprendiendo cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y cicloalquenilo C<sub>4-10</sub> opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> o R<sup>16</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, OR<sup>12</sup>, SR<sup>12</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, OC(O)R<sup>12</sup>, COOR<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>(COOR<sup>11</sup>), NR<sup>12</sup>(COOR<sup>12</sup>), OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> o NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

30 R<sup>11</sup> es un sistema de anillos de fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, dihidro-indenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, oxo-tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, oxo-tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, tetrahidropentapirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo,

2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  o  $R^{16}$ ;

5 alternativamente,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  tomados juntos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  o  $R^{16}$ ;

$R^{12}$  es H, alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalqueno  $C_{4-10}$ , (alquil  $C_{1-10}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-10}$ )-amino, alcoxilo  $C_{1-10}$  o tioalquilo  $C_{1-10}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  o  $R^{16}$ ;

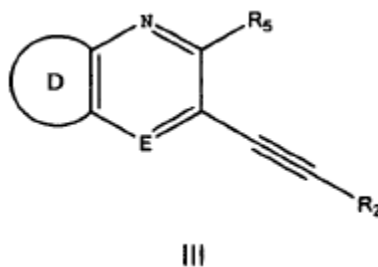
10  $R^{13}$  es  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{15}R^{15}$ ,  $OR^{14}$ ,  $SR^{14}$ ,  $OR^{15}$ ,  $SR^{15}$ ,  $C(O)R^{14}$ ,  $OC(O)R^{14}$ ,  $COOR^{14}$ ,  $C(O)R^{15}$ ,  $OC(O)R^{15}$ ,  $COOR^{15}$ ,  $C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $C(O)NR^{15}R^{15}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{14}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ ,  $NR^{15}(COOR^{14})$ ,  $NR^{15}(COOR^{15})$ ,  $OC(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $OC(O)NR^{15}R^{15}$ ,  $S(O)_2R^{14}$ ,  $S(O)_2R^{15}$ ,  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ,  $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ ,  $NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ ,  $NR^{14}S(O)_2R^{14}$  o  $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ;

15  $R^{14}$  es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de  $R^{15}$  o  $R^{16}$ ;

20  $R^{15}$  es H o alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalqueno  $C_{4-10}$ , (alquil  $C_{1-10}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-10}$ )-amino, alcoxilo  $C_{1-10}$  o tioalcoxilo  $C_{1-10}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de  $R^{16}$ ; y

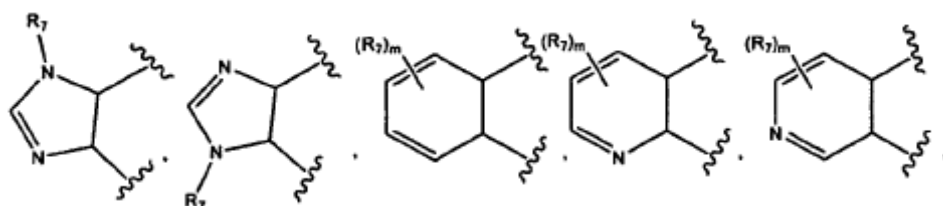
25  $R^{16}$  es H, halo, haloalquilo, CN, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos bicíclico de 6-12 miembros o monocíclico de 5-8 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

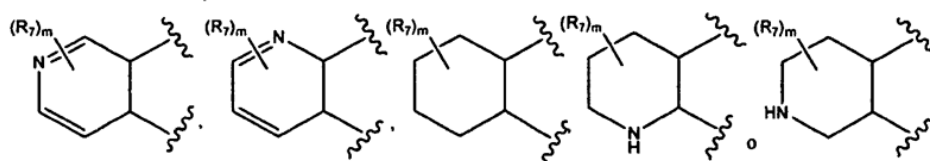
La presente invención también proporciona un compuesto que tiene la fórmula general III



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 en la que es

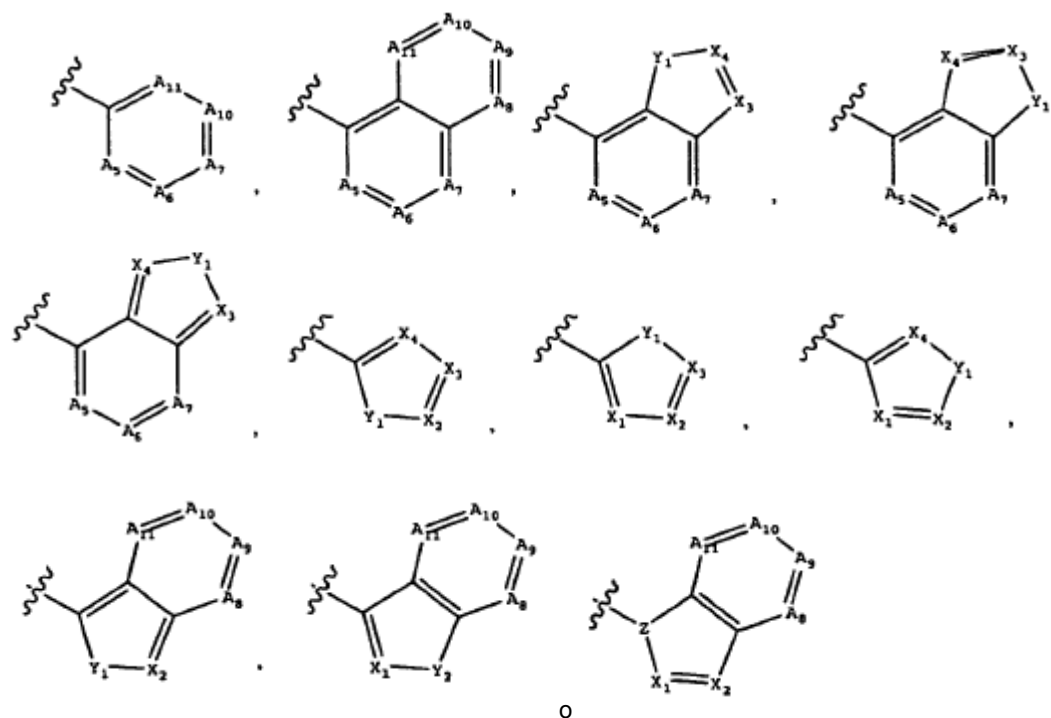




en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

E es CR<sup>4</sup> o N;

R<sup>2</sup> es



5

en los que

uno de A<sup>6</sup> y A<sup>7</sup> es CR<sup>3a</sup> y el otro de A<sup>6</sup> y A<sup>7</sup> es CR<sup>3b</sup> o N;

cada uno de A<sup>5</sup>, A<sup>8</sup>, A<sup>9</sup>, A<sup>10</sup> y A<sup>11</sup> es, independientemente, CR<sup>3b</sup> o N;

10 X<sup>2</sup> es CR<sup>3a</sup>;

cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es, independientemente, CR<sup>3b</sup> o N;

Y<sup>1</sup> es CR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>, NR<sup>3c</sup>, O o S;

Y<sup>2</sup> es CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> o NR<sup>3a</sup>; y

Z es CH o N;

15 R<sup>3a</sup> es C(O)O(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, C(O)S(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, C(O)SR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>10</sup>)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, C(S)N(R<sup>10</sup>)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)N(R<sup>10</sup>)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)O(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>(COOR<sup>11</sup>), OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>(alquil C<sub>1-3</sub>)R<sup>11</sup> o NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

20 R<sup>3b</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; y

R<sup>3c</sup> es H, CN o alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>4</sup> es H, halo, haloalquilo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-10</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;



R<sup>5</sup> es H, halo, haloalquilo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

5 cada R<sup>7</sup>, independientemente, es H, R<sup>8</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, o alquino C<sub>2-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, R<sup>8</sup> o R<sup>9</sup>;

10 R<sup>8</sup> es un sistema de anillos seleccionado de fenilo, piridilo, piperazino, tiofenilo, furilo, pirrolo, imidazolo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolidino, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolino, piperidino, pirano, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>, oxo, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup> o C(O)R<sup>9</sup>;

15 R<sup>9</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> o un sistema de anillos seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, piperazino, triazino, quinolino, isoquinolino, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolo, imidazolo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurano, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahydrofurano, pirrolidino, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolino, piperidino, piperazino, pirano, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-10</sub> y sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

25 R<sup>10</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, comprendiendo cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y cicloalqueno C<sub>4-10</sub> opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> o R<sup>16</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, OR<sup>12</sup>, SR<sup>12</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, OC(O)R<sup>12</sup>, COOR<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>(COOR<sup>11</sup>), NR<sup>12</sup>(COOR<sup>12</sup>), OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> o NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

30 R<sup>11</sup> es un sistema de anillos de fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, dihidro-indenilo, piridilo, pirimidino, triazino, quinolino, tetrahydroquinolino, oxo-tetrahydroquinolino, isoquinolino, oxo-tetrahydroisoquinolino, tetrahydroisoquinolino, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurano, pirrolo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, tetrahydro-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurano, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridino, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidino, pirazolinilo, morfolino, piperidino, piperazino, pirano, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>16</sup>;

40 alternativamente, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tomados juntos forman un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>16</sup>;

R<sup>12</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o tioalquilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>;

45 R<sup>13</sup> es NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, COOR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>15</sup>, OC(O)R<sup>15</sup>, COOR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>(COOR<sup>14</sup>), NR<sup>15</sup>(COOR<sup>15</sup>), OC(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup> o NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

50 R<sup>14</sup> es fenilo, piridilo, pirimidino, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurano, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidino, pirazolinilo, morfolino, piperidino, piperazino, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>;

55 R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>16</sup>, y

R<sup>16</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos bicíclico de 6-12 miembros o monocíclico de 5-8 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

10 Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

En otras realizaciones, las fórmulas I, II y III incluyen varios de los compuestos a modo de ejemplo descritos en la sección de métodos experimentales a continuación en el presente documento.

### Definiciones

Las siguientes definiciones deben ayudar a entender la invención descrita en el presente documento.

15 Los términos “agonista” y “agonístico” cuando se usan en el presente documento se refieren a, o describen, una molécula que puede, directa o indirectamente, inducir, promover o potenciar sustancialmente una actividad biológica de una molécula biológica, tal como una enzima o receptor, incluyendo Tie-2 y Lck.

Se pretende que la expresión “que comprende” sea abierta, incluyendo el/los componente(s) indicado(s), pero sin excluir otros elementos.

20 El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

El término “alquilo C<sub>α-β</sub>”, cuando se usa o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen un número de α a β de átomos de carbono (tal como C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

25 El término radicales “alquilo” incluye radicales “alquilo inferior” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. El término “alquilenilo” abarca radicales alquilo divalentes de puente tales como metilenilo y etilenilo.

30 El término “alquenilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en un resto que tiene entre dos y diez átomos de carbono. Dentro de radicales alquenilo se incluyen radicales “alquenilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, los radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o como alternativa, orientaciones “E” y “Z”, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

35 El término “alquinilo”, cuando se usa solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a diez átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen radicales “alquinilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares.

40 El término “alcoxi” o “alcoxilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno o más átomos de carbono. El término radicales alcoxi incluye radicales “alcoxi inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi. Los radicales alcoxi pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxi”. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

45 El término “arilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. No se necesita que cada anillo de un sistema de anillos “arilo” sea aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) al anillo aromático puede(n) estar parcial o completamente insaturado(s) e incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por tanto, el término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, antracenilo, indanilo, benzodioxazinilo, y similares. El grupo “arilo” puede estar sustituido, tal como con de 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi y alquilamino inferior, y similares. Fenilo sustituido con -O-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- forma un sustituyente benzodioxolilo de arilo.

55

El término “carbocíclico”, también denominado en el presente documento “cicloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene un (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada y formados por átomos de carbono. Los ejemplos de radicales carbocíclicos saturados incluyen grupos monocíclicos de 3 a 6 miembros saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término “cicloalqueno”, cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en una estructura que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en la estructura. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, tales como compuestos que incluyen, sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno. El término también incluye grupos carbocíclicos que tienen dos o más dobles enlaces carbono-carbono tales como compuestos de “cicloalquidieno”. Los ejemplos de grupos cicloalquidieno incluyen, sin limitación, ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término “halo”, cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo están sustituidos con halo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de radicales halo diferentes. “Haloalquilo inferior” abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono y, por ejemplo, radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno remplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “sistema de anillos” se refiere generalmente a un resto que comprende uno o más anillos que tienen colectivamente el número indicado de átomos, siendo los átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede estar unido a cualquier átomo que permita formar un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillos “no aromático” se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, de los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no es aromático.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, o bien solo o bien en combinación, significa un resto de anillo completamente insaturado (aromático) formado por átomos de carbono y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillos puede contener un (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos, en el que tales anillos están unidos entre sí de manera condensada. No se necesita que todos los anillos de un sistema de anillos “heteroarilo” sean aromáticos, y el/los anillo(s) condensado(s) al mismo (al anillo heteroaromático) puede(n) estar parcial o completamente saturado(s) e incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heteroarilo” no incluye anillos que tienen miembros de anillo de -O-O-, -O-S- o -S-S-.

Los ejemplos de radicales heteroarilo insaturados incluyen grupos heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo] y tetrazol; grupos heterobicíclico de 7 a 10 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, aza-quinazolinilo, y similares; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término “heterocíclico”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada, formado por átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y

dihidrotiazolilo.

5 El término “heterociclo” también abarca radicales en los que los radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo o heteroarilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales de cinco a diez miembros condensados o no condensados.

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

20 El término “alquilamino” incluye “N-alquilamino” en el que radicales amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales “alquilamino inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N-metilamino, y N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino y similares.

25 El término “dialquilamino” incluye “N,N-dialquilamino” en el que radicales amino están independientemente sustituidos con dos radicales alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales “alquilamino inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, y similares.

Los términos “carboxi” o “carboxilo”, tanto si se usan solos como con otros términos, tales como “carboxialquilo”, indican  $-CO_2H$ .

30 El término “carbonilo”, tanto si se usa solo como con otros términos, tales como “aminocarbonilo”, indica  $-(C=O)-$ .

El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de la fórmula  $-C(=O)NH_2$ .

El término “alquiltio” abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio,  $(CH_3S)-$ .

35 El término “haloalquiltio” abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “haloalquiltio” es trifluorometiltio.

40 El término “aminoalquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Los ejemplos de radicales aminoalquilo incluyen radicales “aminoalquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohehexilo. Se prefieren incluso más radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

45 El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Los ejemplos de radicales alquilaminoalquilo incluyen radicales “alquilaminoalquilo inferior” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

El término “alquilaminoalcoxi” abarca radicales alcoxi sustituidos con radicales alquilamino. Los ejemplos de radicales alquilaminoalcoxi incluyen radicales “alquilaminoalcoxi inferior” que tienen radicales alcoxi de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxi adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminoetoxi, N,N-dimetilaminoetoxi, N,N-dietilaminoetoxi y similares.

50 Se pretende que el término “farmacéuticamente aceptable” cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmulas I - III se refiera a una forma del compuesto que es segura para su administración. Por ejemplo, una forma de sal, una forma de solvato o de hidrato de un compuesto de fórmula I, II o III, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, mediante ingestión oral u otras vías de administración, por un organismo gubernamental o agencia normativa, tal como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.

En los compuestos de fórmulas I -III se incluyen las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. Tal como aprecian los expertos habituales en la técnica, pueden formarse sales a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, enlaces covalentes, complejación, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - III a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de clases alifática, cicloalifática, aromática, arilalifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxietanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tiocianico, undecanoico, esteárico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - III incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, disopropiletilamina y trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiada con el compuesto de fórmulas I, II o III.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De este modo se obtienen productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido cítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido esteárico y salicílico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido medrónico, ácido napsílico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio o magnesio, o con bases orgánicas.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de tales sales en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977). Pueden usarse métodos convencionales para formar las sales. Por ejemplo, puede prepararse una sal de fosfato de un compuesto de la invención combinando la base libre del compuesto deseado en un disolvente deseado, o combinación de disolventes, con ácido fosfórico en una cantidad estequiométrica deseada, a una temperatura deseada, normalmente con calentamiento (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse tras enfriamiento (lento o rápido) y puede cristalizarse (es decir, si es de naturaleza cristalina), tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Además, también se contemplan en el presente documento formas de hemi, mono, di, tri y poli-sales de los compuestos de la presente invención. De manera similar, también se contemplan en el presente documento formas hemi, mono, di, tri y poli-hidratadas de los compuestos, sales y derivados de los mismos.

El/los compuesto(s) de fórmula I, II o III puede(n) usarse para tratar a un sujeto administrando el/los compuesto(s) como una composición farmacéutica. Para ello, el/los compuesto(s) puede(n) combinarse con uno o más portadores, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe con más detalle en el presente documento.

El término "portador", tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, excipiente, adyuvante farmacéuticamente aceptable u otro componente adecuado, distinto del principio activo farmacéutico (API), que se incluye normalmente para fines de formulación y/o administración. "Diluyente" y "adyuvante" se definen a continuación en el presente documento.

Los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo, sin limitación, sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien prevenir totalmente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de una fase evidente de manera preclínica de trastornos en individuos.

- Se pretende que la frase “cantidad de dosificación eficaz” cuantifique la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencias con respecto al tratamiento de cada agente en sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas. Como tal, este término no se limita a una dosis unitaria individual para ser eficaz. Por consiguiente, en el presente documento se contempla que una “cantidad de dosificación eficaz” puede incluir más de una dosis unitaria que va a administrarse al sujeto. Por ejemplo, personal médico cualificado puede recetarle o pedirle al sujeto que ingiera 2 comprimidos, que comprenden un compuesto de la invención, para obtener una cantidad de dosificación eficaz.
- El término “grupos salientes” se refiere de manera general a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH<sub>3</sub>), N-hidroxsuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los nucleófilos son especies que pueden atacar a una molécula en el punto de unión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.
- El término “angiogénesis” se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura que beneficia a la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos mediante brote de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar el tamaño, madurez, dirección y/o propiedades de flujo para mejorar la perfusión de sangre al tejido.
- Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento se refieren a, o describen, el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término “cáncer” tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los métodos dados a conocer en la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se encuentra que están acompañados por niveles no regulados de Tie-2, y cinasas similares, en el sujeto.

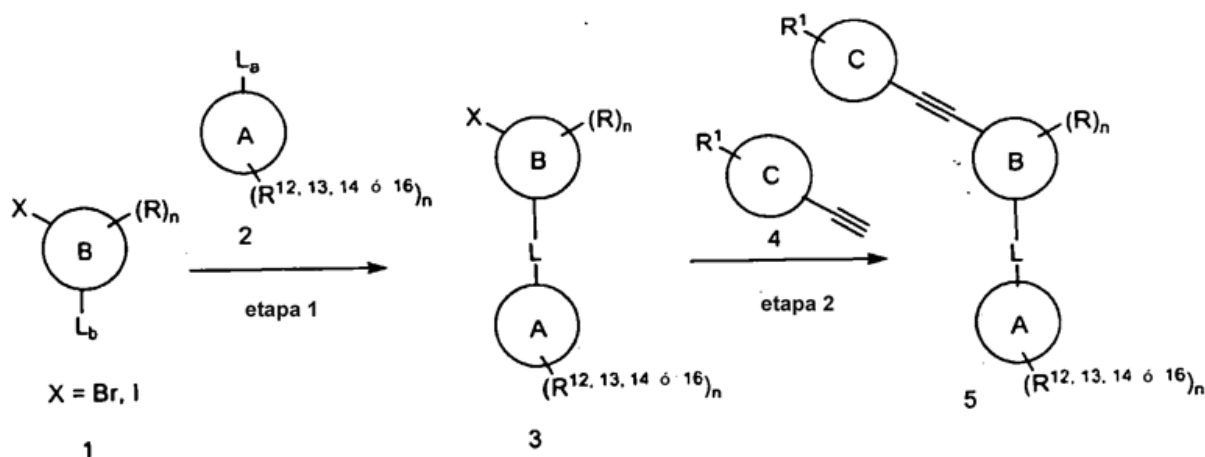
#### Procedimientos sintéticos generales

- La presente invención comprende además procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmulas I - III. Los compuestos de fórmulas I - III pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes esquemas 1-6, en los que los sustituyentes son generalmente tal como se definieron para las fórmulas I - III anteriores, excepto cuando se indique lo contrario. Los métodos sintéticos descritos a continuación son meramente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica.
- La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de toda la memoria descriptiva representan lo siguiente y debe ayudar a entender la invención:
- |                                       |   |                                    |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| ACN, MeCN                             | - | acetonitrilo                       |
| BSA                                   | - | albúmina sérica bovina             |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>       | - | carbonato de cesio                 |
| CHCl <sub>3</sub>                     | - | cloroformo                         |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM | - | diclorometano, cloruro de metileno |
| CuBr                                  | - | bromuro de cobre                   |
| CuI                                   | - | yoduro de cobre                    |
| DIBAL                                 | - | hidruro de diisobutilaluminio      |
| DIC                                   | - | 1,3-diisopropilcarbodiimida        |
| DIEA, (iPr) <sub>2</sub> NEt          | - | diisopropiletilamina               |
| DME                                   | - | dimetoxietano                      |
| DMF                                   | - | dimetilformamida                   |
| DMAP                                  | - | 4-dimetilaminopiridina             |
| DMSO                                  | - | dimetilsulfóxido                   |

	EDC	-	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et <sub>2</sub> O	-	dietil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
5	G, g	-	gramo
	h	-	hora
	H <sub>2</sub>	-	hidrógeno
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBr	-	ácido bromhídrico
10	HCl	-	ácido clorhídrico.
	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
	IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	carbonato de potasio
15	KI	-	yoduro de potasio
	MgSO <sub>4</sub>	-	sulfato de magnesio
	MeOH	-	metanol
	N <sub>2</sub>	-	nitrógeno
	NaCNBH <sub>3</sub>	-	cianoborohidruro de sodio
20	NaHCO <sub>3</sub>	-	bicarbonato de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
	NaOCH <sub>3</sub>	-	metóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	sulfato de sodio
25	NH <sub>4</sub> Cl	-	cloruro de amonio
	NH <sub>4</sub> OH	-	hidróxido de amonio
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	P(t-bu) <sub>3</sub>	-	tri(terc-butil)fosfina
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
30	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0)
	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	dicloro-difenilfosfina-paladio
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	acetato de paladio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
35	TA	-	temperatura ambiente
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA, Et <sub>3</sub> N	-	triethylamina

TFA	-	ácido trifluoroacético
THF	-	tetrahidrofurano

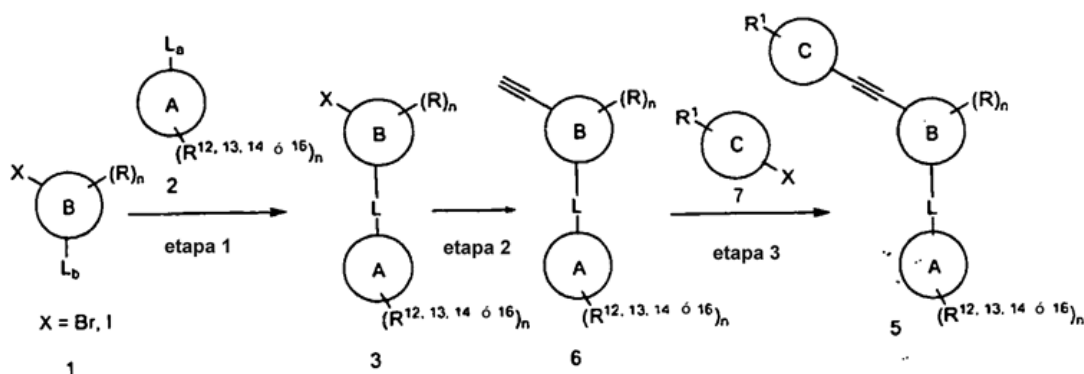
Esquema 1



- 5 Pueden prepararse alquinos sustituidos con heteroarilo 5 según el método descrito generalmente en el esquema 1, en el que el heteroarilo se designa como C, mientras que A y B son sistemas de anillos independientes, respectivamente, y "L" es un grupo de unión que conecta el anillo A al anillo B. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar un sistema de anillos B sustituido con halógeno 1, que tiene una parte de grupo de unión  $L_b$  con un sistema de anillos A sustituido 2 que tiene una parte de grupo de unión correspondiente  $L_a$ . Las partes de grupo de unión  $L_a$  y  $L_b$  pueden reaccionar entre sí para formar un compuesto 3 que tiene el grupo de unión "L" deseado. "L" puede ser cualquier grupo de unión generalmente definido por las sustituciones  $R^2$  en las fórmulas I, II y III, y particularmente, incluye, sin limitación, una amida, una urea, una tiourea, una tioamida, un carbamato, un anhídrido, una sulfonamida y similares, permitiendo átomos espaciadores o bien entre el anillo B y L y/o bien entre el anillo A y L, tal como se describe en el esquema 3 a continuación. Por consiguiente, pueden formarse diversos grupos de unión deseables "L" a partir de partes de grupo de unión adecuadas  $L_a$  y  $L_b$ , respectivamente.

- 15 Pueden acoplarse productos intermedios de halógeno-B-A 3 a alquinos sustituidos con heteroarilo 4 adecuados usando métodos de química de metalación convencionales, tales como los dados a conocer por Stefen Buchwald. Por ejemplo, puede acoplarse compuesto 3 en el que X = yoduro a un alquino 4 en presencia de paladio y cobre en condiciones de disolución básicas adecuadas. Generalmente, los reactivos de paladio adecuados incluyen  $PdCl_2(PPh_3)_2$  y similares. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares tales como ACN o DMF y las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias débiles tales como TEA. Las condiciones de reacción adecuadas pueden implicar calentar la reacción hasta una temperatura adecuada para permitir el acoplamiento completo entre el producto intermedio de halógeno 3 y alquino 4.

Esquema 2



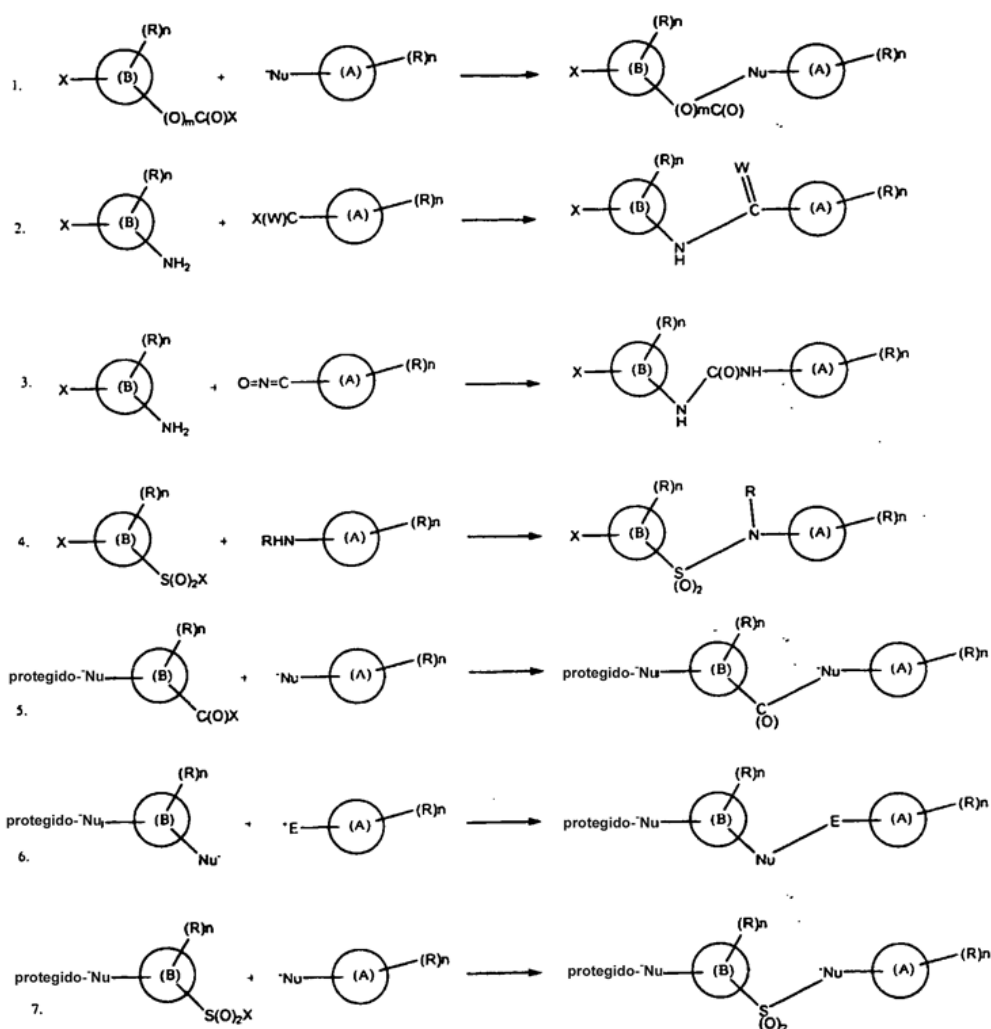
- 25 Alternativamente, pueden prepararse alquinos sustituidos con heteroarilo 5 según el método descrito generalmente en el esquema 2. Tal como se muestra y se describe en el esquema 1, puede prepararse un producto intermedio de sistema de anillos B sustituido con halógeno unido a sistema de anillos A 3. Puede convertirse el grupo halógeno del



5 compuesto 3 en el acetiluro 6 correspondiente, tal como se muestra en la etapa 2, mediante reacción con un donador de acetileno adecuado, tal como un acetiluro de sililo, en condiciones de reacción adecuadas. Tales reacciones tienen lugar generalmente con catalizadores de metal adecuados, tales como paladio y cobre. La reacción puede avanzar a temperatura ambiental, o puede requerir calor, dependiendo del producto intermedio 3 particular, reactivo de acetileno, concentración de reactivos, disolvente y otros factores, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

Entonces puede hacerse reaccionar el acetiluro 6 con un haluro de heteroarilo 7 deseado para proporcionar el alquino 5 sustituido con heteroarilo deseado.

Esquema 3



10

Los sistemas de anillos R<sup>2</sup>, generalmente designados y a los que se hace referencia en el esquema 3 y a lo largo de toda la memoria descriptiva, como anillo "B", pueden sustituirse con diversas sustituciones incluyendo sistemas de anillos R<sup>11</sup>, generalmente designados y a los que se hace referencia en el esquema 3 y a lo largo de toda la memoria descriptiva, como sistema de anillos "A", mediante diversos métodos de acoplamiento tal como se describe en el esquema 3. Cada uno de los siete subesquemas, numerados 1-7 anteriormente y descritos a continuación, utilizan los siguientes significados para (R)<sub>n</sub>, X, Nu<sup>-</sup>, E<sup>+</sup>, W y m: (R)<sub>n</sub> se refiere a un número n de sustituciones R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>16</sup> en el que n es un entero de desde 0-9; X se refiere de manera general a un "grupo saliente" tal como un haluro (bromo, cloro, yodo o flúor), alquilsulfonato y otros grupos conocidos (véanse también las definiciones en el presente documento); Nu<sup>-</sup> se refiere de manera general a una especie nucleófila tal como una amina primaria o secundaria, un oxígeno, un azufre o una especie de carbono aniónico (los ejemplos de nucleófilos incluyen, sin limitación, aminas, hidróxidos, alcóxidos y similares); E<sup>+</sup> se refiere de manera general a una especie electrófila, tal como el átomo de carbono de un carbonilo, que es susceptible de ataque nucleófilo o que se elimina fácilmente (los ejemplos de especies de carbonilo electrófilas adecuadas incluyen, sin limitación, haluros de ácido, anhídridos mixtos, aldehídos, cloruros de carbamoilo, cloruros de sulfonilo, ácidos activados con reactivos de activación tales como

15

20

TBTU, HBTU, HATU, HOBT, BOP, PyBOP, carbodiimidas (DCC, EDC y similares), pentafluorofenilo y otras especies electrófilas incluyendo haluros, isocianatos, iones diazonio y similares); W es o bien O o bien S; y m es o bien 0 o bien 1.

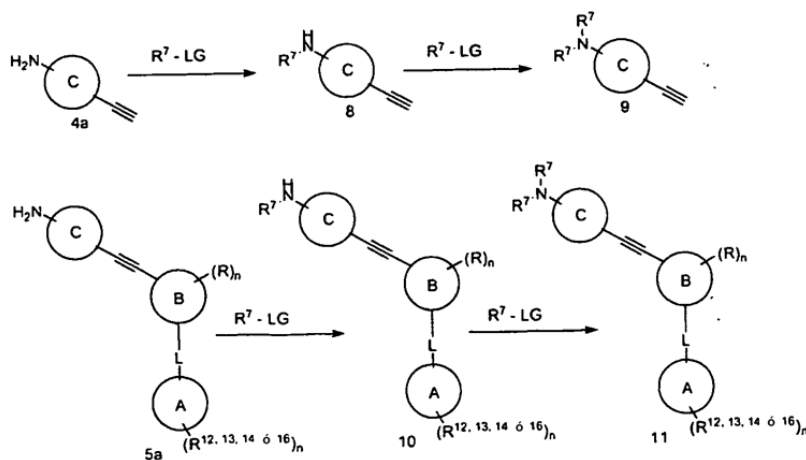
5 El acoplamiento de anillos B y A, tal como se muestra como productos en los subesquemas 1-7, puede provocarse usando diversos métodos convencionales para unir anillos B y A entre sí. Por ejemplo, puede prepararse un enlace amida o uno sulfonamida, tal como se muestra en los subesquemas 2 y 4, y 5 y 7 en los que Nu<sup>-</sup> es una amina, respectivamente, usando una amina en los anillos o bien B o bien A y un cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo en el otro de los anillos o bien B o bien A. La reacción avanza generalmente en presencia de un disolvente y/o base adecuados. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, un disolvente generalmente no nucleófilo tal como 10 tolueno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, DMF, DMSO, N,N-dimetilacetamida y similares, incluyendo combinaciones de disolventes de los mismos. La polaridad del disolvente puede oscilar, tal como aprecian los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, bases de amina terciaria tales como DIEA, TEA, bases de carbonato tales como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hidruros tales como NaH, KH, borohidruros, cianoborohidruros y similares, alcóxidos tales como NaOCH<sub>3</sub> y similares. La propia base puede también servir como disolvente. La reacción puede realizarse 15 opcionalmente en estado puro, es decir, sin ninguna base y/o disolvente. Estas reacciones de acoplamiento son generalmente rápidas y la conversión se produce normalmente en condiciones ambientales. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, la concentración y otros factores estequiométricos, tales reacciones pueden requerir calor, tal como aprecian los expertos en la técnica.

20 De manera similar, carbamatos tal como se ilustra en el subesquema 1 en el que Nu<sup>-</sup> es una amina, anhídridos tal como se ilustra en el subesquema 1 en el que Nu<sup>-</sup> es un oxígeno, amidas inversas tal como se ilustra de manera general en el subesquema 6 en el que Nu<sup>-</sup> es una amina y E<sup>+</sup> es un cloruro de ácido, ureas tal como se ilustra en el subesquema 3, tioamidas y tioureas en las que el oxígeno de carbonilo respectivo es un azufre, tiocarbamatos en los que el oxígeno de carbonilo y/u oxígeno de carbamato respectivo es un azufre, y similares. Aunque los métodos 25 anteriores se describen de ese modo, no son exhaustivos, y pueden usarse otros métodos para unir los anillos A y B entre sí tal como aprecian los expertos en la técnica.

Aunque los subesquemas 1-7 se ilustran como que tienen los grupos de acoplamiento nucleófilos y electrófilos, tales como el grupo amino y los grupos cloruro de ácido ilustrados en el subesquema 2, fijados directamente al sustrato, el anillo o bien A o bien B, en cuestión, la invención no se limita de ese modo. Se contempla en el presente 30 documento que estos grupos de acoplamiento nucleófilos y/o electrófilos pueden anclarse a su anillo respectivo. Por ejemplo, el grupo amina en el anillo B, y/o el grupo haluro de ácido en el anillo A, tal como se ilustra en el subesquema 2, pueden estar alejados de la fijación directa al anillo por un espaciador de uno o más átomos, tal como por un espaciador de metileno, etileno, propileno o similar. Tal como aprecian los expertos en la técnica, tal espaciador puede afectar o no a las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente, y por consiguiente, puede necesitarse modificar tales condiciones de reacción para realizar la transformación deseada.

35 Los métodos de acoplamiento descritos en los subesquemas 1-7 del esquema 3 también son aplicables para el acoplamiento de anillos A deseados a productos intermedios C-B deseados, para sintetizar compuestos deseados de fórmulas I, II y III. Por ejemplo, en primer lugar puede acoplarse un anillo halo-B-NH<sub>2</sub> a un producto intermedio de alquino sustituido con heteroarilo 4 (esquema 1, también denominado anillo C) para formar el producto intermedio C-B. Entonces puede convertirse el grupo amina del anillo B de este producto intermedio C-B en un isocianato, por 40 ejemplo, o cualquier otro grupo deseado para el acoplamiento del anillo A mediante el grupo de unión deseado. Además, puede protegerse la amina del anillo B, tal como con BOC-ON, mientras se acoplan sustituyentes adicionales al anillo B y/o al anillo C, antes de acoplar el producto intermedio C-B a un anillo A (véase el esquema 5 a continuación).

Esquema 4

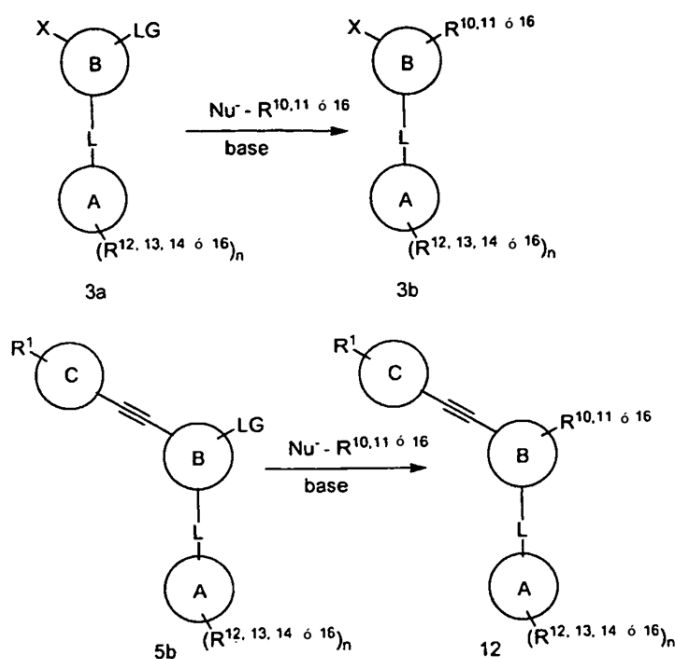


5 Pueden instalarse diversas sustituciones  $R^7$  y/o sustituciones  $R^8$  (no mostradas) en la parte de anillo C, en una ubicación deseada en el anillo C de los compuestos de fórmulas I, II y III, con o sin el sistema de anillos B-A fijado, tal como se describe en el esquema 4. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos 8, 9, 10 y 11 mediante el método descrito en el esquema 4. Tal como se muestra, pueden prepararse sustituciones de amino  $R^7$  haciendo reaccionar el compuesto de alquino sustituido con amino-heteroarilo 4a con un grupo R deseado que tiene un grupo saliente ("LG"), adecuado para la reacción con un  $NH_2$  de arilo. Por ejemplo, puede unirse covalentemente un grupo metilo a la amina mediante reacción con yoduro de metilo. De manera similar, puede obtenerse una sustitución de 2-dimetilamino mediante yoduro de metilo en exceso, o reactivo de metilación similar. Puede necesitarse o no una base, tal como aprecian los expertos en la técnica. De manera similar, pueden obtenerse grupos de unión amida o sulfonamida en los que  $R^7$  (o  $R^8$ ) es una especie de carbonilo o sulfonilo activada, tales como un cloruro de ácido o de sulfonilo y similares. Puede necesitarse proteger el grupo acetileno en el compuesto 4a tal como con un grupo sililo o similar, para prevenir la reacción en ese sitio durante la reacción para instalar los grupos  $R^7$  y/o  $R^8$ , y posteriormente desprotegerse para acoplar el sistema de anillos C deseado al sistema de anillos B-A deseado, usando métodos descritos en el esquema 3. Tal como aprecian fácilmente los expertos en la técnica, tal protección puede ser necesaria o no mientras se funcionaliza un grupo amino fuera del anillo C en el compuesto 10, dependiendo de las sustituciones particulares en los anillos A y B.

10

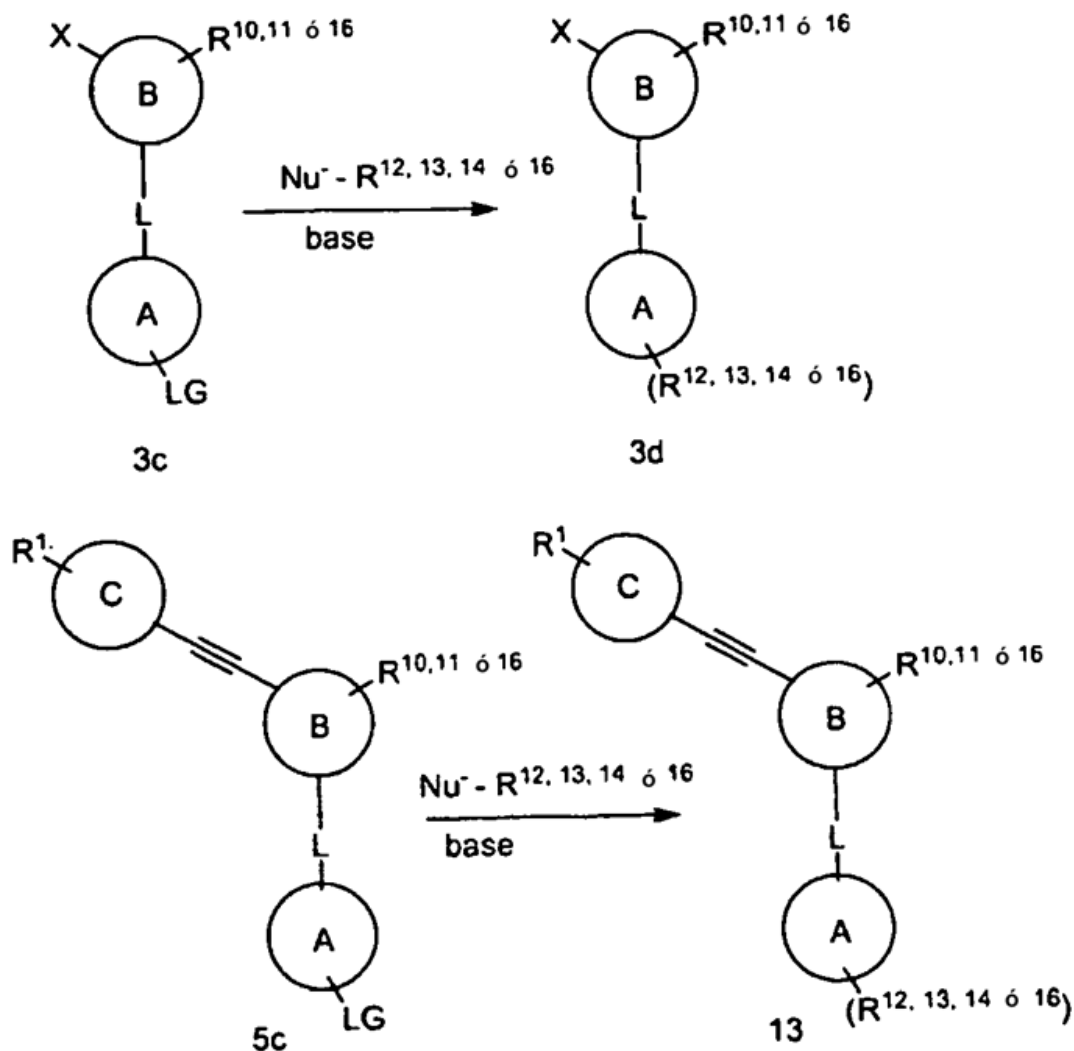
15

Esquema 5



5 Pueden instalarse diversas sustituciones  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{16}$ , tal como se muestra en los compuestos 3b y 12, en el anillo B de las fórmulas I - III, con o sin el sistema de anillos C fijado, tal como se describe en el esquema 5. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos 3b y 12 mediante el método descrito en el esquema 5. Tal como se muestra, los compuestos yodados 3a ( $X = I$ ) y los compuestos 5b pueden contener grupos salientes adecuados, tales como un fluoruro, en una posición deseada en el anillo B para su sustitución. Pueden hacerse reaccionar productos intermedios 3a y 5b con grupos R nucleófilos deseables (sustituciones  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{16}$ ), tales como alcóxidos, aminas y similares, en presencia de una base adecuada, tal como un hidruro o borohidruro, para unir covalentemente el grupo R al anillo B. Alternativamente, el anillo B puede tener un nucleófilo (no mostrado), tal como un hidróxido o una amina, que puede funcionalizarse adicionalmente según se desee mediante metodología química convencional, tal como aprecian los expertos en la técnica.

Esquema 6



15 Pueden instalarse diversas sustituciones  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{16}$ , tal como se muestra en los compuestos 3d y 13, en el anillo A de las fórmulas I - III, con o sin el sistema de anillos C fijado, tal como se describe en el esquema 6. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos 3d y 13 mediante el método descrito en el esquema 6. Tal como se muestra, los compuestos de anillo B de anillo yodado 3c ( $X = I$ ; o protegido con amina, que no se muestra) y compuestos 5c pueden contener grupos salientes adecuados en el anillo A, tal como un haluro, sulfonato, ácido activado, anhídrido, éster, hidróxido y similares, en una posición deseada para su sustitución. Pueden hacerse reaccionar productos intermedios 3c y 5c con grupos R nucleófilos deseables (sustituciones  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{16}$ ), tales como alcóxidos, aminas y similares, en presencia de una base adecuada, tal como una base de amina terciaria, bases de carbonato o bicarbonato, bases de hidruro o borohidruro, bases de hidróxido y alcóxido, y bases

5 más fuertes según sea necesario, para unir covalentemente el grupo R al anillo A. Pueden fijarse otros grupos R tales como anillos de arilo, grupos acetileno y similares usando métodos de Suzuki u otra química de metales tal como aprecia el experto en la técnica. Alternativamente, el anillo A puede tener un nucleófilo, tal como un hidróxido o una amina, que puede funcionalizarse adicionalmente según se desee mediante metodología química convencional, tal como aprecian los expertos en la técnica.

Para facilitar la comprensión y apreciación de la presente invención, se exponen los siguientes métodos a modo de ejemplo y ejemplos específicos (reactivos de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I, II y III).

#### Métodos analíticos:

10 A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se realizaron con un sistema de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa de Agilent Technologies Zorbax SB-C<sub>8</sub> (5 μ) (4,6 x 150 mm; pieza n.º 883975-906) empleada a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H<sub>2</sub>O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (ACN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 11 min. de desde el 5% hasta el 100% de ACN. El gradiente fue seguido por un retorno de 2 min. al 5% de ACN y un nuevo equilibrado de aproximadamente 2,5 min. (lavado).

#### 15 Método de CL-EM:

Se ejecutaron muestras en un sistema de CL-DSM de Agilent modelo 1100 CL-DSM con una columna de fase inversa de Agilent Technologies XDB-C<sub>8</sub> (3,5 μ) (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló entre aproximadamente 0,75 ml/min. y aproximadamente 1,0 ml/min.

20 La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H<sub>2</sub>O/el 0,1% de HOAc) y disolvente B (ACN/el 0,1% de HOAc) con un periodo de tiempo de 9 min. para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un periodo de 0,5 min. para volver al 10% de disolvente B y un nuevo equilibrado de 2,5 min. al 10% de disolvente B (lavado) de la columna.

#### Método de HPLC preparativa:

25 Cuando se indique, se purificaron los compuestos de interés mediante HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo de Gilson usando una de las dos columnas y métodos siguientes:

30 (A) Usando una columna de 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5 micras) a 50 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H<sub>2</sub>O/carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10, ajustado con NH<sub>4</sub>OH conc.) y disolvente B (ACN/agua 85:15, carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10 ajustado con NH<sub>4</sub>OH conc.). Cada ejecución de purificación usó un gradiente de 10 minutos de desde el 40% hasta el 100% de disolvente B seguido por un flujo de 5 minutos del 100% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un retorno de 2 min. al 40% de disolvente B.

(B) Usando una columna de 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H<sub>2</sub>O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (ACN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 10 min. de desde el 5% hasta el 100% de disolvente B. El gradiente va seguido por un retorno de 2 min. al 5% de ACN.

#### 35 Espectros de RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se ejecutaron en un instrumento de 300 MHz de Varian de la serie Mercury o un instrumento de 400 MHz de la serie Bruker. Cuando se caractericen de ese modo, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

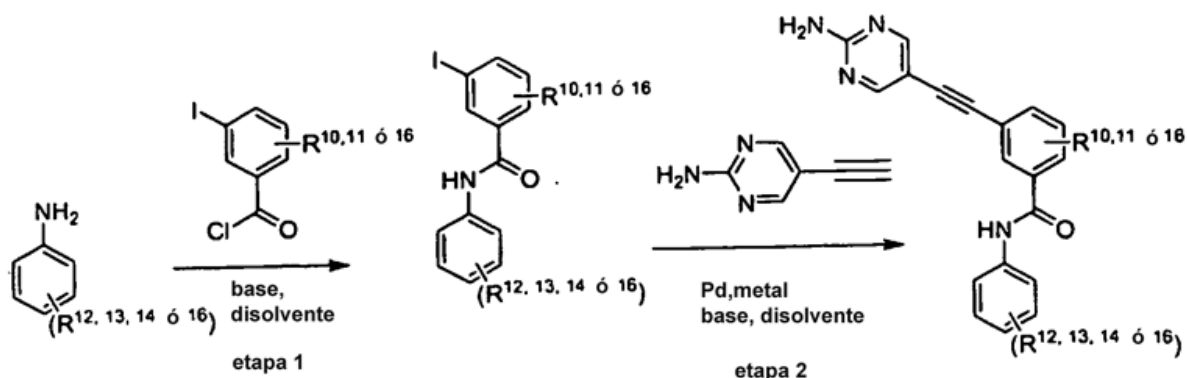
#### 40 Espectros de masas (EM)

45 A menos que se indique lo contrario, todos los datos de espectros de masas para materiales de partida, productos intermedios y/o compuestos a modo de ejemplo se notifican como masa/carga (m/z), que tiene un ión molecular (M+H<sup>+</sup>). El ión molecular notificado se obtuvo mediante método de detección por electrospray. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, se notifican según el patrón isotópico detectado, tal como aprecian los expertos en la técnica.

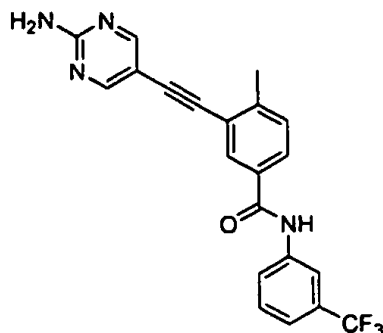
Los siguientes ejemplos representan diversos materiales de partida y productos intermedios, lo que ayudará a entender y apreciar mejor los métodos a modo de ejemplo para sintetizar compuestos de fórmulas I, II y III.

50 Se han empleado diversos métodos experimentales para sintetizar compuestos de fórmulas I - III, tal como se describió más generalmente en los esquemas 1-6 anteriores, y se describe adicionalmente con más detalle en los ejemplos representativos a continuación.

## Método experimental A1



## Ejemplo 1



5 Síntesis de 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamid.

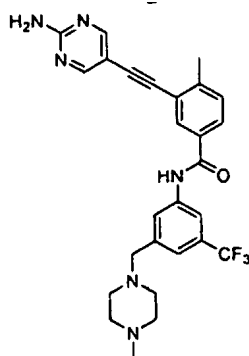
Etapa 1. Preparación de 3-yodo-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamid

Se llevó ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (2,0 g, 7,6 mmol) a  $\text{SOCl}_2$  (4 ml). Se dejó a reflujo la suspensión espesa resultante durante 2 h, tiempo tras el cual se concentró la reacción a presión reducida para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente, que se usó sin purificación adicional. Se llevó el cloruro de ácido sólido de color blanquecino a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) seguido por la adición de DIEA (1,5 ml, 8,4 mmol) y 3-(trifluorometil)anilina (0,86 ml, 6,9 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) y se lavó con HCl ac. (1 M, 25 ml),  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-yodo-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamid como un sólido de color blanquecino. EM  $m/z = 406$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{INO}$ : 405.

Etapa 2: preparación de 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamid

A un tubo sellable que contenía 5-etnilpirimidin-2-amina (172 mg, 1,44 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (25 mg, 0,036 mmol), 3-yodo-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamid (292 mg, 0,72 mmol) se le añadieron MeCN (10 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 ml) seguido por CuI (6,8 mg, 0,036 mmol). Se selló el tubo y se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se reconstituyó el sólido de color marrón resultante en MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 10 ml) y se añadió gel de sílice y se reconcentró. Se purificó la mezcla en bruto combinada con gel de sílice mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, del 0 al 5% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , elución en gradiente) para proporcionar 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamid. EM  $m/z = 397$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ : 396.

25 Ejemplo 2



Síntesis de 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida:

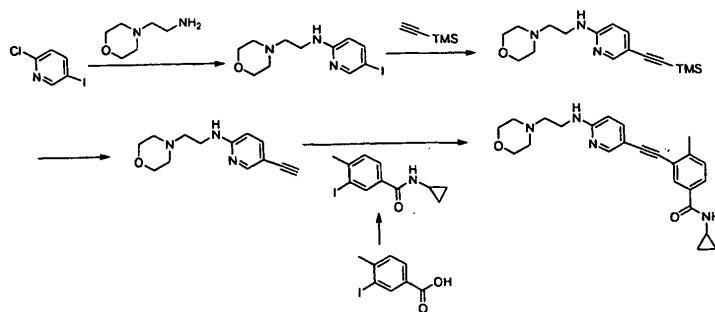
Etapa 1: preparación de 3-yodo-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 5 A una disolución de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-bencenamida (0,274 g, 1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (0,267 g, 0,95 mmol). Se dejó agitar la mezcla durante 20 h. Se concentró la reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (del 0 al 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-yodo-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida. EM  $m/z$  = 518. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ : 517,33.

10 Etapa 2: preparación de 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 15 Se pusieron yoduro de arilo (0,113 g, 0,22 mmol), 2-amino-5-etnilpirimidina (0,53 g, 0,44 mmol), dicloro-bis-trifenilfosfina-paladio (0,008 g, 0,011 mmol) y yoduro de cobre (I) en un vial. Se añadieron acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (2 ml) y se calentó la mezcla con agitación a  $90^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida de la mezcla preadsorbida (eluyendo con del 0 al 20% de metanol en diclorometano) proporcionó 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida como un semisólido de color amarillo. EM  $m/z$  = 509. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ : 508,54.

Ejemplo de referencia 2a



20

Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)etnil)benzamida

Etapa 1: 5-yodo-N-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina

- 25 Se disolvió 2-cloro-5-yodopiridina (2,21 g, 9,25 mmol) en 2-morfolinoetanamina (10 ml) y se puso en el microondas durante 30 min. a aproximadamente  $180^\circ\text{C}$ . Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras la purificación mediante cromatografía se obtuvo el compuesto del título. EM (ES+): 334 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: N-(2-morfolinoetil)-5-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina

- 30 Se disolvieron 5-yodo-N-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina (0,82 g, 2,46 mmol), TMS-acetileno (1,70 ml, 12,3 mmol) y trietilamina (0,69 ml, 4,92 mmol) en dioxano (20 ml) y con nitrógeno durante aproximadamente 15 min. Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (142 mg, 0,12 mmol) y yoduro de cobre (I) (47 mg, 0,25 mmol) antes de calentar la mezcla de reacción hasta  $80^\circ\text{C}$  durante 3,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras la purificación mediante cromatografía se

obtuvo el compuesto del título. EM (ES+): 304 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: 5-etinil-N-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina

5 Se disolvió N-(2-morfolinoetil)-5-(2-(trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina (2,0 g, 6,60 mmol) en metanol (30 ml) antes de enfriar hasta 0°C y se añadió carbonato de potasio (1,0 g, 7,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiental, entonces se diluyó con 50 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para dar el compuesto del título. EM (ES+): 232 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: N-ciclopropil-3-yodo-4-metilbenzamida

10 Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (3,5 g, 13 mmol) antes de calentar la mezcla a reflujo durante 1,5 h. Se concentró a vacío la mezcla de reacción y se disolvió en DCM (50 ml) y base de Hünigs (4,6 ml, 27 mmol). Tras la adición de ciclopropilamina (1,87 ml, 27 mmol) a -78°C, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante aproximadamente 3 h. Se diluyó la mezcla con 100 ml de DCM, se lavó con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y 20 ml de HCl 3 N y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se suspendió el sólido obtenido en EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título. EM (ES+): 302 (M+H)<sup>+</sup>.

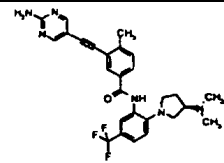
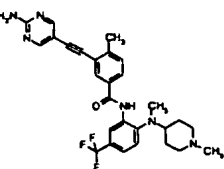
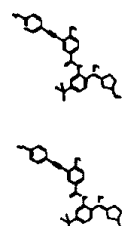
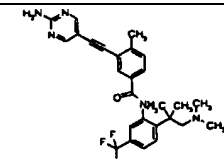
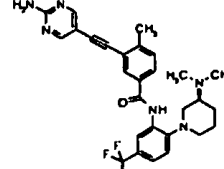
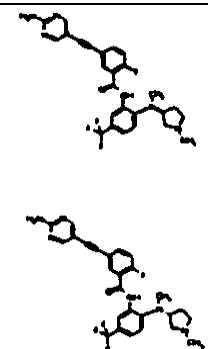
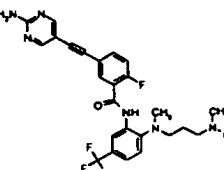
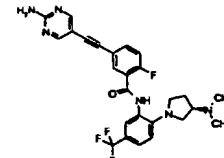
Etapa 5: N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)etinil)benzamida

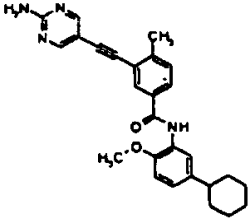
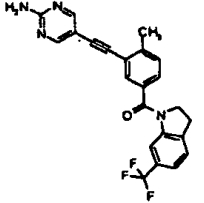
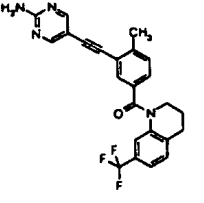
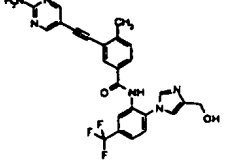
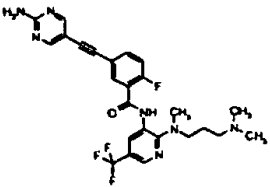
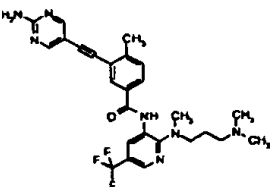
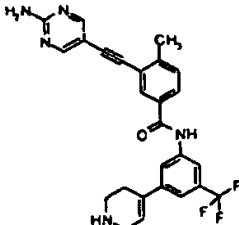
15 Se disolvieron 5-etinil-N-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina (0,54 g, 2,36 mmol), N-ciclopropil-3-yodo-4-metilbenzamida (0,71 g, 2,36 mmol) y trietilamina (0,49 ml, 3,54 mmol) en dioxano (10 ml) antes de burbujearlos con nitrógeno durante 15 min.; se añadieron dicloro-bis-trifenilfosfina-paladio (83 mg, 0,12 mmol) y yoduro de cobre (I) (45 mg, 0,24 mmol) antes de calentar la mezcla de reacción hasta 90°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la purificación mediante cromatografía se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM (ES+): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

Se prepararon los siguientes ejemplos 3-75 mediante un método similar al descrito en el método experimental A1 y los ejemplos 1, 2 y 2a.

Ejemplo n.º	Estructura	Método	PM	Datos EM M+1	Datos EM M-1
3		A1	383,33	384	
4		A1	400,33	401	
5		A1	494,52	495	
6		A1	510,56	511	
7		A1	439,44	440	



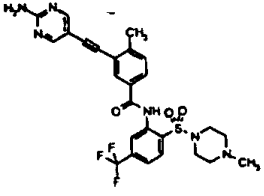
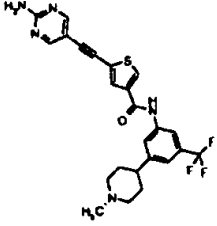
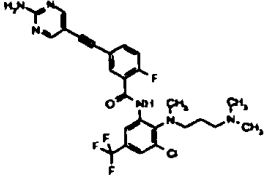
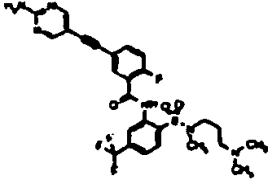
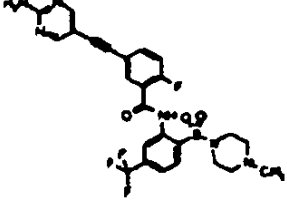
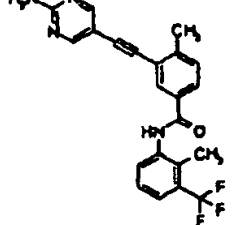
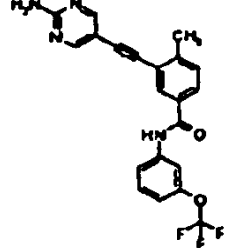
8		A1	508,55	509	
9		A1	522,57	523	
10		A1	508,5	509	
11		A1	495,55	496	
12		A1	522,57	523	
13		A1	512,5	513	
14		A1	514,52	515	
15		A1	512,51	513	

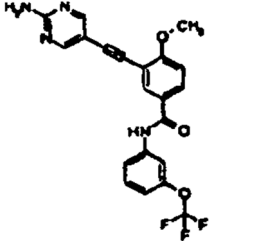
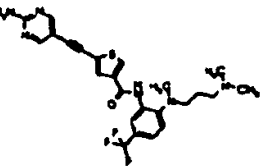
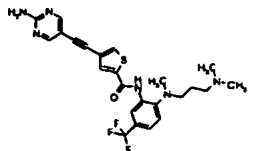
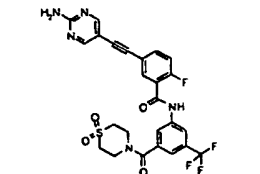
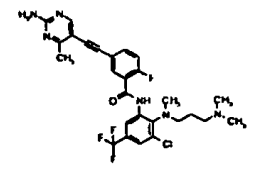
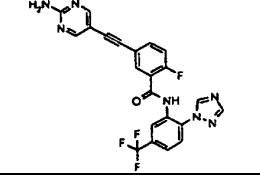
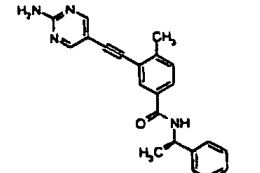
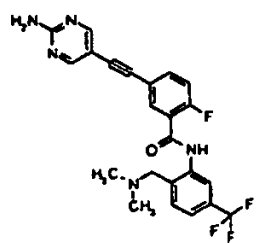
16		A1	440,54	441	
17		A1	422,41	423	
18		A1	436,44	437	
19		A1	492,46	493	
20		A1	515,51	516	
21		A1	511,55	512	
22		A1	477,49	478	

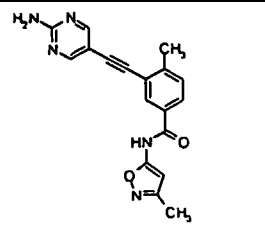
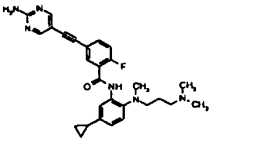
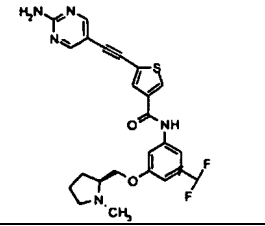
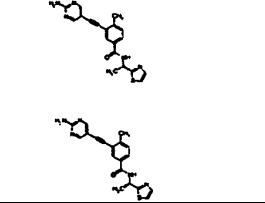
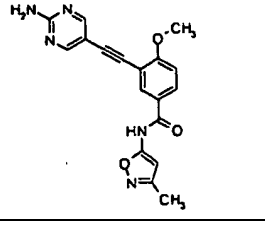
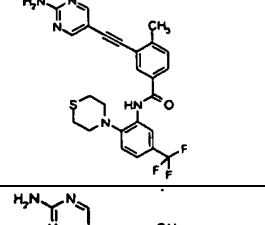
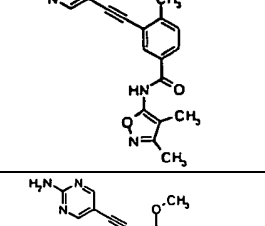
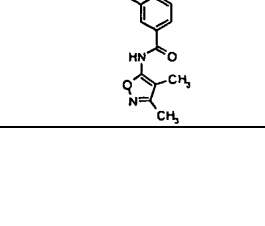
23		A1	493,53	494	
24		A1	388,37	389	
25		A1	502,56	503	
26		A1	384,48	385	
27		A1	498,67	500	
28		A1	490,67	491	
29		A1	464,37	465	
30		A1	416,79	417	

31		A1	545,01	545	
32		A1	404,9	405	
33		A1	404,9	405	
34		A1	524,59	525	
35		A1	574,63	575	
36		A1	388,37	389	
37		A1	526,5	527	
38		A1	477,01	477	

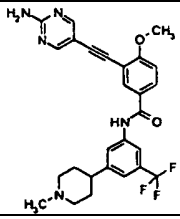
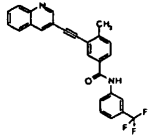
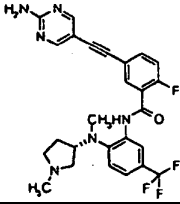
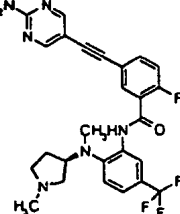
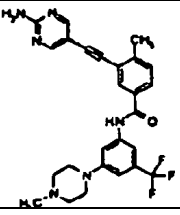
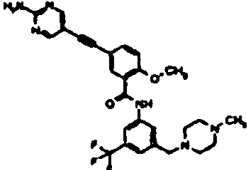
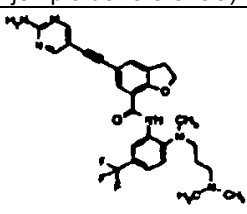
39		A1	430,82		429
40		A1	384,48		383
41		A1	512,5	513	
42		A1	512,51	513	
43		A1	522,53	523	
44		A1	526,49	527	
45		A1	426,4		425

46		A1	558,58	559	
47		A1	485,53	486	
48		A1	548,97	549	
49		A1	578,59	579	
50		A1	562,55	563	
51		A1	410,4	409	
52		A1	412,37	411	

53	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>		428,37		427
54		A1	502,56	503	
55		A1	502,56	503	
56		A1	561,51	562	
57		A1	563	563	
58		A1	467,38	468	
59		A1	356,43	357	
60		A1	457,43	458	

61		A1	333,35		332
62		A1	486,59	487	
63		A1	501,53	502	
64		A1	363,4	364	
65		A1	349,35		348
66		A1	497,54	498	
67		A1	347,38		346
68		A1	363,38		362



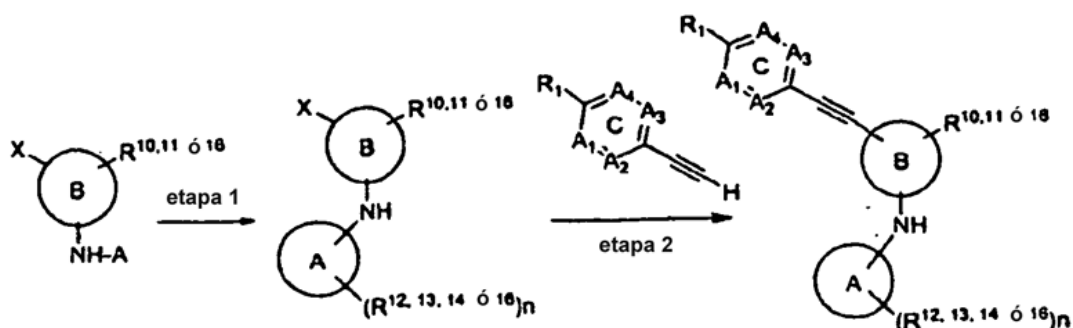
69		A1	509,53		508
70		A1	430,43	431	
71		A1	512,51	513	
72		A1	512,51	513	
73		A1	494,52	493	
74	 (Ejemplo de referencia)	A1	524,54	525	
75		A1	538,57	539	

Se prepararon los siguientes ejemplos 76-77 mediante un método (método A2) similar al descrito en el método experimental A1 y ejemplo 2, utilizando un reactivo de acoplamiento de ácido a amina convencional, tal como HOBT, HATU, HBTU, éster pentafluorofenílico y similares, en la etapa 1.

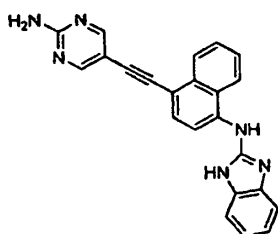
Ejemplo n.º	Estructura	Método	PM	Datos EM M+1	Datos EM M-1
-------------	------------	--------	----	--------------	--------------

76		A1	383,33	384	
77		A1	383,33	384	

Método experimental A3



Ejemplo 77-V



(Ejemplo de referencia)

5 N-(4-(2-(2-Aminopirimidin-5-il)etynil)naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

Etapa 1: 1-bromo-4-isotiocianatonaftaleno

10 A una disolución de 1-bromo-4-aminonaftaleno (2,6 g, 12 mmol) en diclorometano (45 ml) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotioina (2,1 g, 12 mmol). Se dejó agitar la reacción durante 16 h, momento en el cual se concentró la reacción para dar un sólido de color gris. Se formó una suspensión espesa del sólido en el 50% de EtOAc/hexanos y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, aclarando con 400 ml del 50% de EtOAc/hexanos. Se concentró la disolución para dar 1-bromo-4-isotiocianatonaftaleno como un sólido de color gris, que se usó sin purificación adicional.

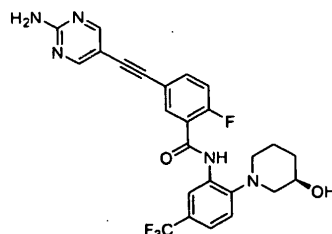
Etapa 2: N-(4-bromonaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

15 Se calentó una suspensión espesa de 1-bromo-4-isotiocianatonaftaleno (1,0 g, 3,8 mmol), o-fenilendiamina (0,45 g, 4,2 mmol) y carbodiimida soportada por polímero (9,0 g, 11 mmol, 1,27 mmol/g) en 72 ml de THF hasta 70°C con un condensador de reflujo enfriado con agua durante 3 h. Se filtró la reacción, aclarando con diclorometano. Se concentró la disolución para dar un sólido de color amarillo, se suspendió en diclorometano y se filtró, aclarando con una pequeña cantidad de dietil éter para dar N-(4-bromonaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido de color blanco. EM m/z = 338 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>: 337.

20 Etapa 3: N-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etynil)naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el procedimiento experimental A1, etapa 2. EM m/z = 377 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>: 376

## Ejemplo 77-V-1



## 5 Síntesis de (R)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-yl)etynil)-2-fluoro-N-(2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamid

Etapa 1: preparación de (R)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ol

10 A un matraz de fondo redondo (RBF) de 100 ml se le añadió clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (1,29 g, 9,37 mmol), bicarbonato de sodio (2,76 g, 32,8 mmol), THF y 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,31 ml, 9,37 mmol). Se calentó la mezcla de color amarillo hasta 75°C con un condensador de reflujo enfriado con agua y se dejó agitar durante 14 h. Se filtró la reacción a través de una frita de vidrio, aclarando con EtOAc, y se concentró a vacío para dar (R)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ol como un aceite de color naranja.

Etapa 2: preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina

15 A una disolución de (R)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ol (3,35 g, 11,5 mmol) e imidazol (1,02 g, 15,0 mmol) en DMF a temperatura ambiental bajo nitrógeno se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1,91 g, 12,7 mmol). Se dejó agitar la reacción durante 24 h, momento en el cual se añadieron 0,3 g adicionales de cloruro de terc-butildimetilsililo. Se dejó agitar la reacción durante 14 h adicionales, y entonces se vertió en Et<sub>2</sub>O/NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica 2x H<sub>2</sub>O, 1x salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. Se trató el material en bruto con hexanos y se adsorbió sobre gel de sílice y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (80 g) eluyendo con el 0-20% de EtOAc/hexano. Se concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina como un aceite de color amarillo. EM m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: 404.

Etapa 3: preparación de (R)-2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenamina

25 Se cargó un RBF de 200 ml con (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina (4,10 g, 10,1 mmol) y paladio, al 10% en peso sobre carbono activo húmedo (0,179 ml, 2,03 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió MeOH mediante jeringa y se sustituyó la atmósfera por hidrógeno mediante uno o más globos. Se agitó rápidamente la reacción durante 60 h. Se purgó la reacción con nitrógeno, se filtró a través de Celite aclarando con 100 ml de MeOH y se concentró a vacío. Se trató el material en bruto con hexanos y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (80 g) eluyendo con el 0-40% de EtOAc/hexano. Se concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar (R)-2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenamina como un aceite de color marrón. EM m/z = 375 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: 374.

Etapa 4: preparación de (R)-N-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-yodobenzamida.

35 En un vial, se llevó (R)-2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenamina (0,517 g, 1,4 mmol) a THF. Se añadieron trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) y cloruro de 2-fluoro-5-yodobenzilo (0,43 g, 1,5 mmol). Se selló el vial y se agitó la reacción durante 48 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc/NaOH 1 N. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se trató el material en bruto con hexanos y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g) eluyendo con el 0-10% de EtOAc/hexano. Se concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar (R)-N-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-yodobenzamida como una espuma de color blanco.

Etapa 5: preparación de (R)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-yl)etynil)-N-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida

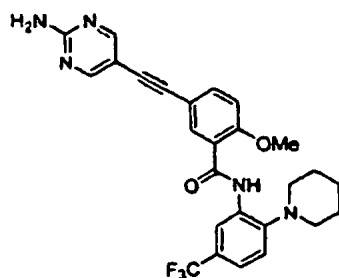
45 En un tubo de Pyrex resellable de 16x120 mm, se llevaron 5-etinilpirimidin-2-amina (0,080 g, 0,67 mmol), (R)-N-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-yodobenzamida (0,210 g, 0,34 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,012 g, 0,017 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0032 g, 0,017 mmol) a CH<sub>3</sub>CN y se añadió trietilamina (0,71 ml, 5,1 mmol) y se purgó el tubo con nitrógeno. Se selló el tubo y se calentó la

reacción hasta 70°C durante la noche. Se enfrió la reacción y se transfirió a un RBF de 50 ml con EtOAc. Se concentró a vacío la mezcla y se trató el sólido resultante con el 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se adsorbió sobre 1,5 g de gel de sílice y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g) eluyendo con el 0-60% de EtOAc/hexano. Se concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar (R)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-N-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida como un sólido de color blanquecino.

Etapa 6: preparación de (R)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)

A una disolución de color amarillo de (R)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-N-(2-(3-(terc-butildimetilsililoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida (0,162 g, 0,264 mmol) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,688 ml, 2,38 mmol). Se dejó agitar la reacción durante 6 h, momento en el cual se encontró mediante análisis de CCF que se había completado. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó una vez con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, el 0-10% de MeOH/MC para dar (R)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido de color blanquecino. EM m/z = 500 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 499.

Ejemplo 77-V-2

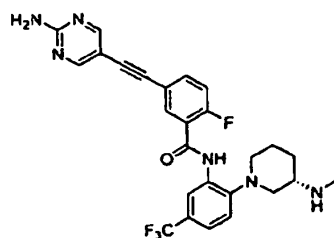


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-metoxi-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

Se calentó a reflujo una mezcla de 5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluoro-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (0,14 g, 0,29 mmol) y NaOMe (disolución 0,5 M en metanol, 2,0 ml, 1,0 mmol) en un tubo sellado. Tras 16 h se enfrió la reacción y se repartió entre EtOAc y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el material mediante CCF preparativa, eluyendo con el 30% de acetona/diclorometano para dar 5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-metoxi-N-(2-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido de color blanco. EM m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 495.

Ejemplo 77-V-3



Síntesis de (S)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

Etapa 1: preparación de (S)-metil(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo

A una disolución de color naranja de (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,50 g, 3,9 mmol) en DMF a 0°C se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,19 g, 4,8 mmol). Se observó burbujeo y la disolución se volvió de color naranja más oscuro. Tras aproximadamente 20 min., se añadió gota a gota yodometano (0,30 ml, 4,8 mmol) mediante jeringa. Se dejó calentar la mezcla de color naranja hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Se añadió agua, seguido por dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas 1 x H<sub>2</sub>O, 1 x salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para dar (S)-metil(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un semisólido de color naranja que se usó sin

purificación adicional. EM m/z = 404 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 403.

Etapa 2: preparación de (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo

5 A un RBF de 100 ml se le añadieron (S)-metil(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,75 g, 4,34 mmol) y paladio, al 10% en peso sobre carbono activo húmedo (0,923 g, 0,868 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió MeOH mediante jeringa y se purgó la atmósfera con hidrógeno de un globo. Se dejó agitar la reacción rápidamente bajo hidrógeno durante 8 h. Se purgó el matraz con nitrógeno, se filtró a través de Celite, aclarando con 100 ml de MeOH, y se concentró para dar (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido de color gris. EM m/z = 374 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 373.

10 Etapa 3: preparación de (S)-1-(2-(2-fluoro-5-yodobenzamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo

15 En un vial, se llevó (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,500 g, 1,3 mmol) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadieron trietilamina (0,24 ml, 1,7 mmol) y cloruro de 2-fluoro-5-yodobenzóilo (0,42 g, 1,5 mmol). Se selló el tubo y se agitó la reacción durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc/NaOH 1 N. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se usó la espuma resultante de color blanquecino, (S)-1-(2-(2-fluoro-5-yodobenzamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo, usó sin purificación adicional. EM m/z = 622 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 621.

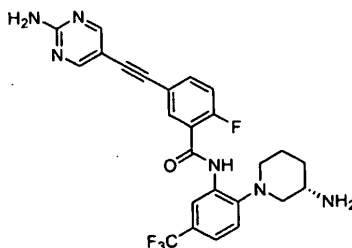
Etapa 4: preparación de (S)-1-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluorobenzamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo

20 En un RBF de 25 ml se llevaron (S)-1-(2-(2-fluoro-5-yodobenzamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,496 g, 0,80 mmol), 5-etnilpirimidin-2-amina (0,19 g, 1,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,028 g, 0,040 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0076 g, 0,040 mmol) a CH<sub>3</sub>CN y se añadió trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) y se purgó el tubo con nitrógeno. Se selló el tubo y se calentó la reacción hasta 70°C durante 16 h. Se enfrió la reacción y se transfirió a un matraz más grande con EtOAc y se concentró a vacío. 25 Se adsorbió el sólido sobre 4 g de gel de sílice a partir del 10% de MeOH/MC, se purificó mediante Isco {columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (80 g); eluyente del 0-75% de EtOAc/hexanos a lo largo de 30 min.}. Se concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar (S)-1-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluorobenzamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma de color naranja. EM m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 612.

30 Etapa 5: preparación de (S)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

35 A una disolución de color amarillo de (S)-1-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluorobenzamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (0,397 g, 0,65 mmol) en 3 ml de dioxano a 0°C se le añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1,6 ml, 6,5 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiental, ya que el grumo que se formó no se disolvía. Se añadieron 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido por 5 ml de MeOH para dar una disolución homogénea de color amarillo. Tras 30 min. se concentró a vacío la disolución para dar un sólido de color amarillo, que se trató con NaOH 1 N y EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con NaOH 1 N, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar (S)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O: 512.

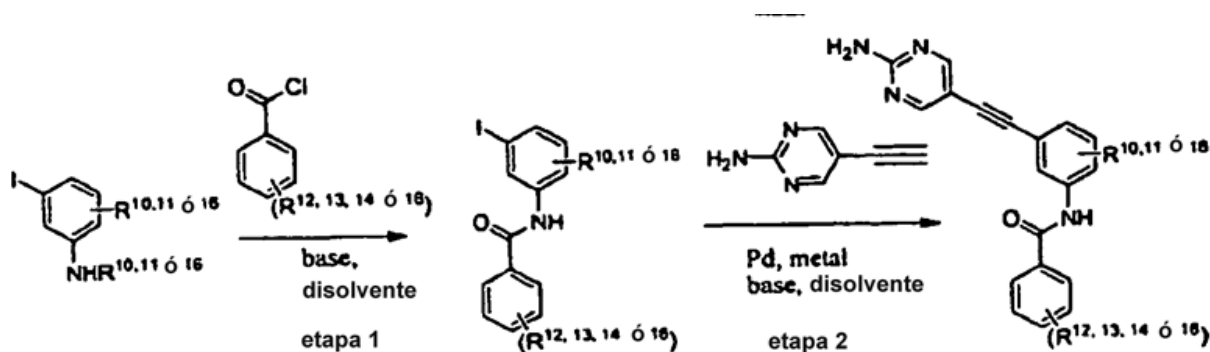
Ejemplo 77-V-4



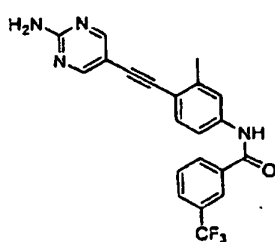
Síntesis de (S)-N-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluorobenzamida

45 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 77-V-3. EM m/z=499 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O: 498.

Método experimental B



Ejemplo 78



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Etapa 1: preparación de N-(4-yodo-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

A una disolución de 4-yodo-3-metil-anilina (200 mg, 0,86 mmol) y <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,19 ml, 0,95 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,133 ml, 0,90 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl ac. (10 ml, 1 M), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 9% (10 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el aceite resultante sin purificación adicional.

10

Etapa 2: N-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

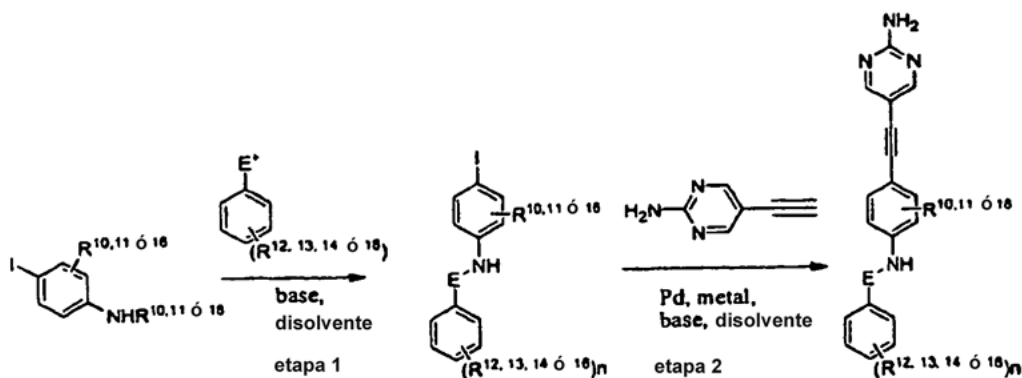
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el método experimental A1, ejemplo 1, etapa 2. EM m/z = 397 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: 396.

15

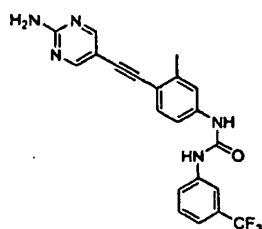
Se prepararon los siguientes ejemplos 79-80 mediante un método similar al descrito en el método experimental B y ejemplo 78.

Ejemplo n.º	Estructura	Método	PM	Datos EM M+1	Datos EM M-1
79		B1	450,34	451	
80		B1	396,37	397	
	(Ejemplo de referencia)				

Método experimental C1



Ejemplo 81



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-3-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

5 Etapa 1: 1-(4-yodo-3-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

A una disolución de 4-yodo-3-metilaniлина (200 mg, 0,86 mmol) en benceno (5 ml) en un tubo sellable se le añadió 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,133 ml, 0,94 ml; "E" es un grupo electrófilo comentado en el esquema 3, y en este caso es un isocianato). Se selló el tubo y se calentó a 90°C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente antes de filtrar. Se lavó el sólido de color blanquecino con benceno adicional (10 ml) y se usó sin purificación adicional.

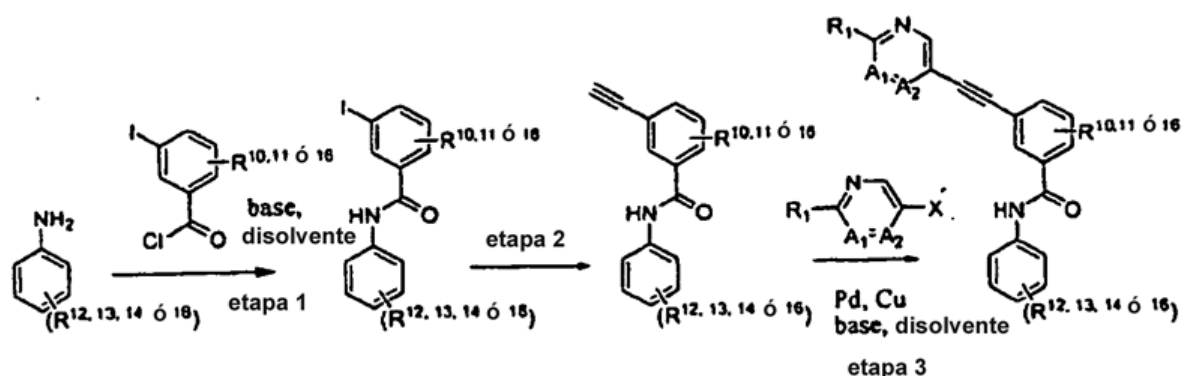
10 Etapa 2: 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-3-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el método experimental A1, ejemplo 1, etapa 2. EM m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O: 411

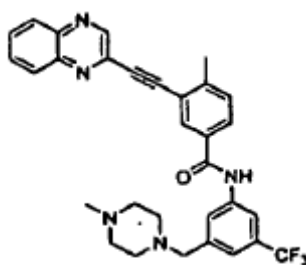
15 Se preparó el siguiente ejemplo 82 mediante un método similar al descrito en el método experimental C1 y ejemplo 81.

Ejemplo n.º	Estructura	Método	PM	Datos EM M+1	Datos EM M-1
82	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	C1	361,38	362	

Método experimental D



Ejemplo 83



Síntesis de 4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(quinoxalin-2-il)etnil)benzamida

5 Etapa 1.: preparación de 3-yodo-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, etapa 1.

Etapa 2: preparación de 3-etinil-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

10 A una mezcla de 3-yodo-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (951 mg, 1,84 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (65 mg, 0,092 mmol) en MeCN (75 ml) y Et<sub>3</sub>N (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió timetilsililacetileno (0,8 ml, 5,52 mmol) seguido por CuI (18 mg, 0,092 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el cual se concentró a presión reducida la mezcla de reacción seguido por reconstitución en MeOH (100 ml). A esta mezcla se le añadió suficiente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para saturar la mezcla y se dejó agitar la mezcla durante aproximadamente 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió gel de sílice (~20 ml) y se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, del 0% al 15% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, elución en gradiente) para proporcionar 3-etinil-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida.

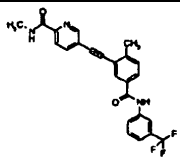
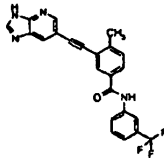
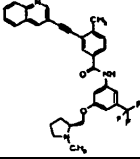
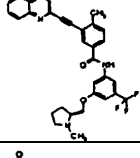
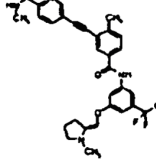
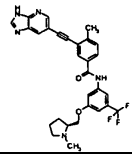
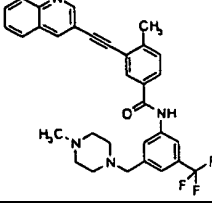
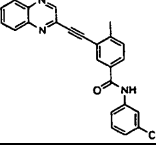
Etapa 3: 4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(quinoxalin-2-il)etnil)benzamida

20 A una disolución de 2-bromoquinoxalina (96 mg, 0,46 mmol), 3-3-etinil-4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (174 mg, 0,42 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15 mg, 0,021 mmol) en MeCN (10 ml) y Et<sub>3</sub>N (3 ml) en un tubo sellable se le añadió CuI (4 mg, 0,021 mmol). Se selló el tubo y se calentó a 90°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se absorbió el sólido resultante sobre gel de sílice (5 ml) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, del 0 al 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, elución en gradiente) para proporcionar 4-metil-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida. EM m/z = 544 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O: 543.

25 Se prepararon los siguientes ejemplos 84-92 mediante un método similar al descrito en el método experimental D y ejemplo 83.

Ejemplo n.º	Estructura	Método	PM	Datos EM M+1	Datos EM M-1
84		D1	421,38	422	

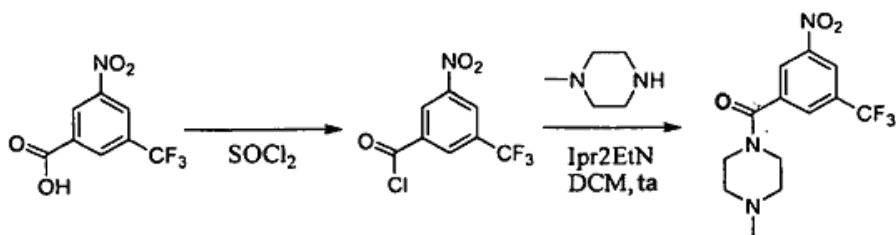


85	 (Ejemplo de referencia)	D1	437,42	438	
86		D1	420,39	421	
87		D1	543,59	544	
88		D1	544,57	545	
89	 (Ejemplo de referencia)	D1	550,58	551	
90		D1	533,55	534	
91		D1	542,6	543	
92		D1	431	432	

A continuación se proporcionan materiales de partida y productos intermedios de elementos estructurales a modo de ejemplo, generalmente no disponibles comercialmente, que pueden usarse en los métodos experimentales A-D anteriores. A continuación hay procedimientos y ejemplos para construir varios de los elementos estructurales a modo de ejemplo.

- 5 Pueden prepararse diversos anillos A diferentes (grupos R<sup>11</sup> y R<sup>14</sup>), que se contemplan en el presente documento, mediante diversos métodos, tal como se representa por los ejemplos de referencia 93-106 a continuación.

Ejemplo 93

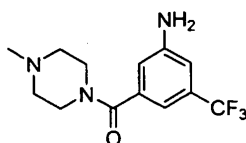


#### Síntesis de (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona

Etapa 1: se calentó a reflujo una disolución de cloruro de tionilo (30 ml) y ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (10 g) durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se sometió a evaporación por azeotropo con tolueno (10 ml, eliminado a presión reducida) para proporcionar cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoilo.

Etapa 2: a una disolución de cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoilo (2,35 g, 9,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió N-metilpiperazina (1,26 ml, 9,3 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante 30 min. Se concentró la reacción a presión reducida, se llevó a HCl 1 M (50 ml) y se lavó la fase acuosa con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 ml). Se basificó la fase acuosa a un pH de aproximadamente 9 con NaOH 6 N y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (1 x 20 ml) seguido por salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona como un aceite de color tostado. EM  $m/z=318$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 317,3.

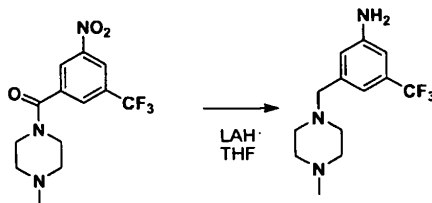
#### Ejemplo 94



#### Síntesis de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

A una disolución purgada con argón de (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona (1,03 g, 3,25 mmol) se le añadió Pd/C (344 mg, 0,32 mmol, al 10%). Se puso la mezcla bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 5 h. Se purgó la reacción con argón y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un sólido de color blanquecino. EM  $m/z = 288,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 287,3.

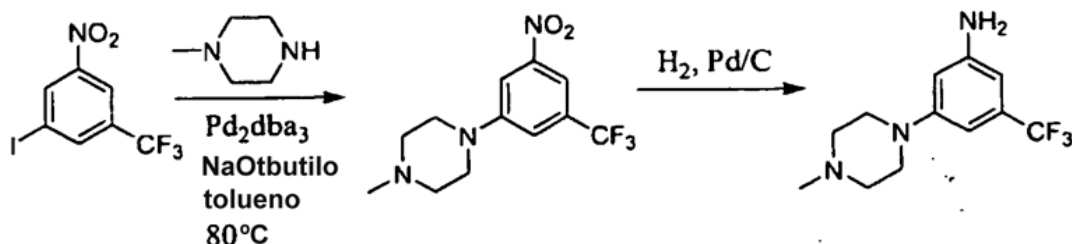
#### Ejemplo 95



#### Síntesis de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-bencenammina

A LAH (1,84 g, 48,5 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona (1,54 g, 4,85 mmol) en THF (10 ml). Se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta  $0^\circ\text{C}$ , momento en el cual se añadieron sucesivamente agua (1,84 ml), NaOH ac. al 15% (1,84 ml) y agua (3,68 ml). Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, del 0 al 25% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , elución en gradiente) para proporcionar 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenammina como un aceite incoloro. EM  $m/z = 274$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 273,3.

#### Ejemplo 96



Síntesis de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenamina

Etapa 1: preparación de 1-metil-4-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)piperazina

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se pusieron 1-yodo-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (1 g, 3,15 mmol), N-metilpiperazina (0,379 g, 3,78 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,029 g, 0,0315 mmol), terc-butóxido de sodio (0,424 g, 4,416 mmol), 2-diciclohexil-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,037 g, 0,094 mmol) y tolueno (25 ml). Se calentó la reacción hasta 80°C con agitación durante 20 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron agua (1 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se separa la fase orgánica, se concentra a presión reducida y se purifica mediante columna de sílice eluyendo con del 0 al 20% de metanol en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color naranja.

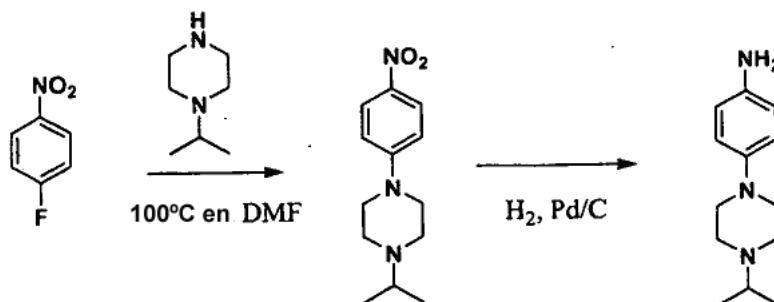
10

Etapa 2. Preparación de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenamina

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo atmósfera inerte se pusieron 1-metil-4-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)piperazina (0,736 g, 2,54 mmol), paladio al 10% sobre carbono (90 mg), etanol (40 ml) y ácido acético (20 ml). Se cambió la atmósfera por gas hidrógeno mediante un globo. Se dejó agitar la reacción durante 3 días a temperatura ambiente, entonces se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un aceite de color naranja. Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna de sílice con una disolución de disolvente de una razón del 90%/10%/1% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, para proporcionar el compuesto del título. EM m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 259,3.

20

Ejemplo 97



Etapa 1: síntesis de 1-isopropil-4-(4-nitrofenil)piperazina

25 A un vial se le añadieron 4-fluoronitrobenzene (1,41 g, 1,06 ml, 0,01 mol), N,N-diisopropiletilamina (1,92 ml, 0,011 mmol), isopropilpiperazina (1,41 g, 0,011 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 48 h en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con del 0 al 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 1-isopropil-4-(4-nitrofenil)piperazina.

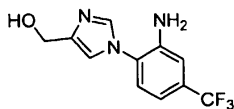
30

Etapa 2: síntesis de 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)bencenamina

35 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,05 g) a una disolución de nitroanilina (0,001 mol) en etanol (50 ml) bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (g) (mediante globo). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y entonces se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado para proporcionar un aceite de color amarillo oscuro, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice usando un sistema de disolventes isocrático del 100% de (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH) (90/10/1) para aislar el compuesto del título. EM m/z = 220 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>: 219,3.

35

Ejemplo 98



Síntesis de (1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)metanol

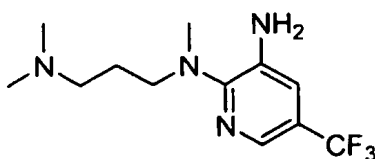
Etapa 1: (1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)metanol

5 A una disolución de 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,04 g, 7,43 mmol) y sal del clorhidrato de (1H-pirrol-3-il)metanol (1,0 g, 7,43 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,36 g, 22,3 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 70°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se reconstituyó la mezcla en EtOAc (50 ml) y se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. al 9% (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)metanol.

10 Etapa 2: (1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)metanol

A una disolución de (1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (167 mg, 0,58 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió una suspensión espesa de níquel Raney (500 mg, lavado, húmedo). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró para proporcionar (1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)metanol. EM  $m/z = 258$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 257.

Ejemplo 99



Síntesis de  $\text{N}^2$ -(3-(dimetilamino)propil)- $\text{N}^2$ -metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina

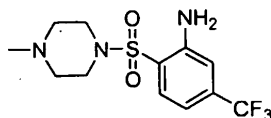
Etapa 1: N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

20 Se sometió a reflujo una disolución de 3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (500 mg, 2,4 mmol),  $\text{CHCl}_3$  (25 ml), cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,8 mmol) y DMF (1 gota) durante 16 h. Una vez completado el consumo del material de partida se concentró la reacción a presión reducida. Se retiró una porción del material en bruto (182 mg, 0,8 mmol) y se añadió a una mezcla de  $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^3$ -trimetilpropano-1,3-diamina (0,13 ml, 0,88 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (221 mg, 1,6 mmol) y se calentó a 90°C durante 10 min. Se concentró la mezcla a presión reducida y se reconstituyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. EM  $m/z = 307$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : 306.

Etapa 2:  $\text{N}^2$ -(3-(dimetilamino)propil)- $\text{N}^2$ -metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina

30 A una disolución de N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (246 mg, 0,8 mmol) en EtOH se le añadió níquel Raney (700 mg, húmedo, lavado). Se dejó agitar la reacción durante 2 h, entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar  $\text{N}^2$ -(3-(dimetilamino)propil)- $\text{N}^2$ -metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina. EM  $m/z = 277$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4$ : 276

Ejemplo 100



35 Síntesis de 2-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)bencenamina

Etapa 1: 1-metil-4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperazina

A una disolución de cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonyl (1,0 g, 1,73 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (0,40 ml, 3,6 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la

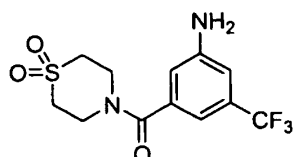
noche, entonces se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), se lavó la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. al 9% (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Etapa 2: 2-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzenamina

- 5 Se disolvió 1-metil-4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)piperazina en EtOH (20 ml) y se purgó la disolución con argón. Se añadió Pd/C (365 mg, 0,34 mmol, 10%) a la disolución, que se agitó durante 3 días en una atmósfera de gas hidrógeno. Se purgó de nuevo la mezcla con argón, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzenamina. EM  $m/z = 324 [M+H]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 323.

10

Ejemplo 101



Síntesis de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)metanona

Etapa 1: (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(tiomorfolino)metanona

- 15 Se sometió a reflujo ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (2,96 g, 12,6 mmol) en cloruro de tionilo (6 ml) durante 6 h. Se dejó enfriar la disolución resultante hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. Se llevó el sólido resultante a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y  $\text{Pr}_2\text{Net}$  (2,6 ml, 15,1 mmol) y se añadió tiomorfolina (1,4 ml, 13,8 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h y entonces se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl ac. (1 M, 25 ml),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. al 9% (25 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(tiomorfolino)-metanona.

20 Etapa 2: (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)-metanona

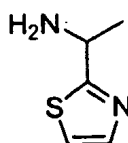
- A una disolución de (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-(tiomorfolino)metanona (1,56 g, 4,88 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió una disolución de molibdato de amonio tetrahidratado (602 mg, 0,49 mmol) y peróxido de hidrógeno (al 30%, 4,2 ml, 43,92 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante durante la noche. Una vez que se completó la reacción, tal como se observó mediante CCF (hexanos:EtOAc, 1:1), se vertió en agua (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)metanona.

25

Etapa 3: (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)-metanona

- 30 A una disolución purgada con argón de (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-(sulfonilmorfolino)metanona (658 mg, 1,87 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Pd/C (198 mg, 0,187 mmol, al 10%). Se dejó agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 3 días. Se purgó la reacción con argón, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)-(sulfonilmorfolino)metanona que se usó sin purificación adicional. EM  $m/z = 323 [M+H]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 322.

Ejemplo 102



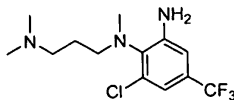
35

Síntesis de 1-(tiazol-2-il)etanamina

- 40 Se preparó el compuesto del título mediante un procedimiento similar al descrito en J. Chem. Soc. Perkin trans., 2, 1339, 2000 (también descrito en la publicación de patente internacional PCT n.º WO 2003093238 A1). Se añadió  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (38,54 g, 500 mmol) a 1-(tiazol-2-il)etanona (5,0 g, 39,3 mmol) en MeOH (100 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Se añadió  $\text{NaCNBH}_4$  (1,76 g, 200 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 d. Se añadieron gota a gota 30 ml de HCl 6 N con formación de un precipitado sólido. Se aisló el sólido de color blanco mediante filtración entonces se llevó a  $\text{H}_2\text{O}$  y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Entonces se basificó la disolución acuosa a pH de aproximadamente 10 con NaOH, se extrajo con EtOAc y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La purificación mediante cromatografía en sílice eluyendo

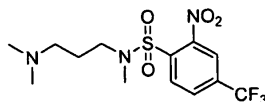
con el 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó 1-(tiazol-2-il)etanamina. EM m/z = 129 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S: 128.

## Ejemplo 103

5 Síntesis de 6-cloro-N<sup>1</sup>-(3-(dimetilamino)propil)-N<sup>1</sup>-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

Se dejó agitar una mezcla heterogénea de 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (1,25 ml, 8,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,44 g, 24,6 mmol), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropano-1,3-diamina (1,26 ml, 8,61 mmol) y THF a temperatura ambiente durante 45 min. Se eliminó el THF a presión reducida y se reconstituyó en EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite. Se llevó el aceite concentrado a EtOH (20 ml) al que se le añadió níquel Raney (2,5 g húmedo, lavado). Se monitorizó la reducción y tras 1 h se añadió otra porción de níquel Raney (3,8 g, húmedo, lavado). Se dejó agitar la reacción durante 30 min. adicionales y se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH (10 ml) y se concentró. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente del 0 al 25% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 6-cloro-N<sup>1</sup>-(3-(dimetilamino)propil)-N<sup>1</sup>-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina como un aceite de color amarillo. EM m/z = 310,1 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 309,8.

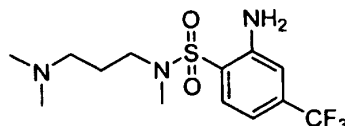
## Ejemplo 104



## Síntesis de N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

A una disolución de cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (500 mg, 1,73 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadió N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropano-1,3-diamina (0,26 ml, 1,8 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 min. Se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se lavó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 9% (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. EM m/z = 370,1 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 369,4.

## Ejemplo 105

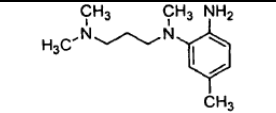
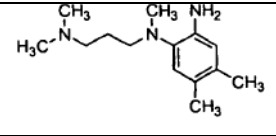
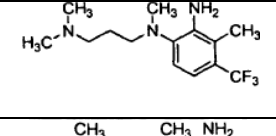
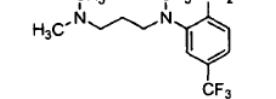


## 25 Síntesis de 2-amino-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

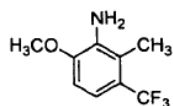
A una disolución purgada con argón de N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (255 mg, 0,69 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd/C (73 mg, 0,069 mmol, al 10%). Se puso la mezcla de reacción bajo una atmósfera de gas H<sub>2</sub> y se dejó agitar durante 2 h. Se purgó la mezcla de reacción con argón y se filtró a través de Celite. Se lavó la reacción con EtOH (10 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida como un aceite oscuro. EM m/z = 340,1 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 339,4.

Se prepararon los siguientes productos intermedios de anilina sustituidos de una manera similar a los procedimientos descritos en los ejemplos 93-105 y el ejemplo 55 de la solicitud de patente en tramitación junto con la presente con n.º de serie 60/569.193:

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	EM calc.	M+H <sup>+</sup>
106		N-1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina:	275	276,1
107		N1-(3(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1,2-diamina	207	208

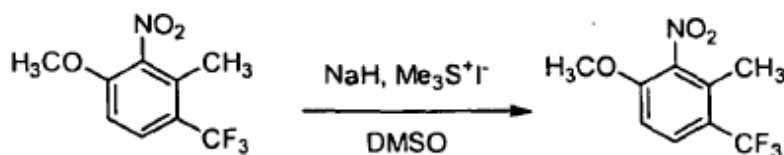
108		N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1,5-dimetilbenceno-1,2-diamina	221	222
109		N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1,4,5-trimetilbenceno-1,2-diamina	235	236
110		N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina	289	290
111		N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metil-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina	275	276

## Ejemplo 112



Síntesis de 6-metoxi-2-metil-3-(trifluorometil)bencenamina

Etapa 1: 1-metoxi-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil) benceno



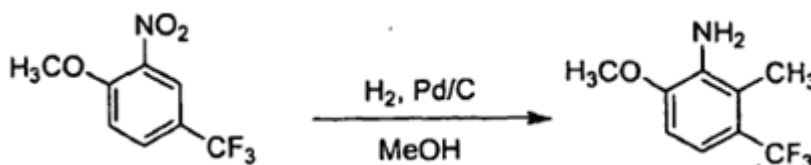
5

Se preparó 1-metoxi-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno mediante un procedimiento similar al descrito en "Synthesis of 3,6-Disubstituted 2-Nitrotoluenes by Methylation of Aromatic Nitro Compounds with Dimethylsulfonium Methylide", Kitano, Masafumi, Ohashi Naohito, Synthetic Communications, 30(23), 4247-4254, 2000. A una suspensión de NaH (al 60% en peso en aceite mineral, 362 mg, 9,04 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (1,84 g, 9,04 mmol) en DMSO (17 ml) y THF (6,7 ml) se le añadió 4-metoxi-3-nitrobenzotrifluoruro (1,00 g, 4,52 mmol) como disolución en DMSO (2,7 ml). Se dejó agitar la mezcla de reacción a 10-20°C durante 5 h. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición a agua helada. Se separó la fase acuosa y se extrajo con tolueno 7 veces. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice automatizada (del 100% de hexanos a hexanos:acetato de etilo, 98:2) para proporcionar 1-metoxi-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno.

10

15

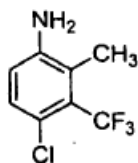
Etapa 2: 6-metoxi-2-metil-3-(trifluorometil)bencenamina



20

Se combinaron 1-metoxi-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (258 mg, 1,10 mmol), metanol (11,0 ml) y paladio sobre carbono (77,4 mg) en un matraz de fondo redondo purgado con N<sub>2</sub>. Se fijó al matraz un globo que contenía H<sub>2</sub> y se saturó la disolución con H<sub>2</sub> durante 2 minutos. Se dejó agitar la mezcla de reacción bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 12 h. Tras completarse, tal como se determinó mediante CL-EM, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se eliminó a vacío el disolvente para proporcionar 6-metoxi-2-metil-3-(trifluorometil)bencenamina. EM m/z = 206 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO: 205.

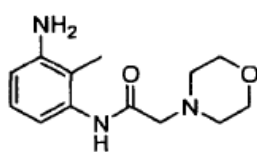
## Ejemplo 113



Síntesis de 4-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)bencenamina

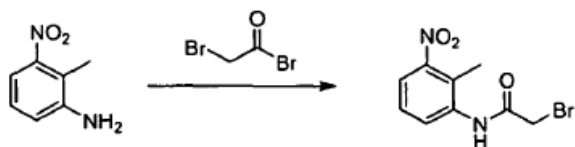
- 5 Se preparó 4-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)bencenamina mediante un método similar al descrito en "Preparation of Fused Succinimides as Modulators of Nuclear Hormone Receptor Function", Salvati, Mark E. *et al.*, Publicación de patente PCT WO 2003062241. EM m/z = 210 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO: 210.

## Ejemplo 114



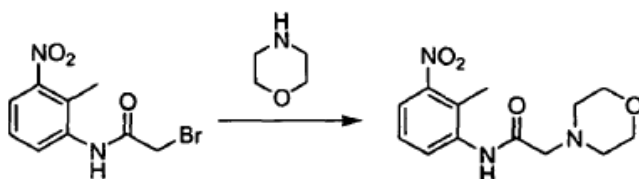
Síntesis de N-(3-amino-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida

- 10 Etapa 1: 2-bromo-N-(2-metil-3-nitrofenil)acetamida



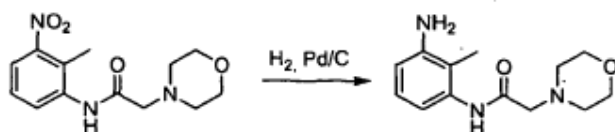
- 15 A una disolución de 2-metil-3-nitroanilina (5,0 g, 32,9 mmol) en 120 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron 120 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado y bromuro de bromoacetilo (2,85 ml, 6,6 g, 32,9 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 64 horas. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y entonces se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó 2-bromo-N-(2-metil-3-nitrofenil)acetamida como un sólido de color amarillo.

Etapa 2: N-(2-metil-3-nitrofenil)-2-morfolinoacetamida



- 20 Se disolvió 2-bromo-N-(2-metil-3-nitrofenil)acetamida (0,5 g, 1,8 mmol) en 15 ml de THF y a ello se le añadieron morfolina (0,17 g, 2,0 mmol) y diisopropilamina (0,71 g, 5,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O, salmuera y entonces se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó N-(2-metil-3-nitrofenil)-2-morfolinoacetamida como un sólido de color amarillo.

Etapa 3: N-(3-amino-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida



- 25 Se disolvió N-(2-metil-3-nitrofenil)-2-morfolinoacetamida (0,25 g, 0,9 mmol) en 20 ml de MeOH y a ello se añadió una suspensión espesa de Pd al 10%/C (0,025 g) en una cantidad mínima de EtOH. Se evacuó el recipiente de reacción

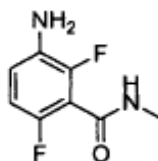


y se purgó con H<sub>2</sub> y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 30 minutos y entonces se filtró a través de un lecho de Celite. La evaporación del disolvente proporcionó N-(3-amino-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida como un sólido de color gris. EM m/z = 250,1 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 249.

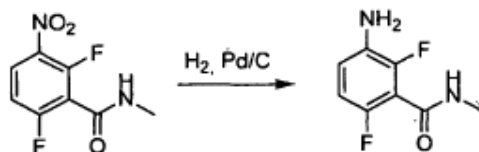
- 5 Se prepararon los ejemplos 115-118 mediante un método similar al procedimiento descrito en el ejemplo 114 anterior.

Ejemplo	Estructura	Nombre
115		N-(5-amino-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida
116		N-(3-amino-2-metilfenil)-2-(dietilamino)acetamida
117		1-(6-amino-3,3-dimetilindolin-1-il)-2-(dietilamino)etanona
118		1-(6-amino-3,3-dimetilindolin-1-il)-2-morfolinoetanona

Ejemplo 119



Síntesis de 3-amino-2,6-difluoro-N-metilbenzamida

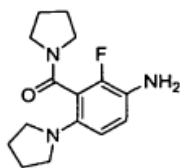


10

Se disolvió 2,6-difluoro-3-nitrofenilacetamida (0,5 g, 2,3 mmol) en 20 ml de MeOH y a ello se le añadió una suspensión espesa de Pd al 10%/C (0,050 g). Se evacuó el recipiente de reacción y se purgó con H<sub>2</sub> y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> y entonces se filtró a través de un lecho de Celite. La evaporación del disolvente proporcionó 3-amino-2,6-difluoro-N-metilbenzamida como un sólido de color rosa.

15

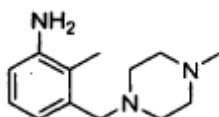
Ejemplo 120



(3-Amino-2-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

Se preparó el ejemplo 120 mediante un método similar al descrito en el ejemplo 119 anterior.

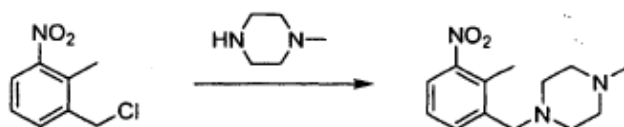
Ejemplo 121



5

Síntesis de 2-metil-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencenamina

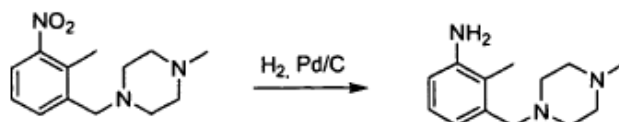
Etapa 1: 1-(2-metil-3-nitrobencil)-4-metilpiperazina



10

Se disolvió cloruro de 2-metil-3-nitrobencilo (1,0 g, 5,4 mmol) en 30 ml de THF y a ello se le añadieron 1-metilpiperazina (0,65 g, 6,5 mmol) y bicarbonato de sodio (2,26 g, 26,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH<sub>4</sub>Cl saturado, H<sub>2</sub>O, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó 1-(2-metil-3-nitrobencil)-4-metilpiperazina.

Etapa 2: 2-metil-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencenamina

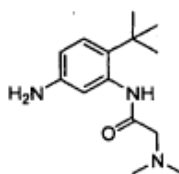


15

Se disolvió 1-(2-metil-3-nitrobencil)-4-metilpiperazina (1,2 g, 4,8 mmol) en 50 ml de MeOH y a ello se le añadió una suspensión espesa de Pd/C al 10% en una cantidad mínima de EtOH. Se evacuó la mezcla de reacción y se purgó con H<sub>2</sub> y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 30 minutos y entonces se filtró a través de un lecho de Celite. La evaporación del disolvente proporcionó 2-metil-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencenamina.

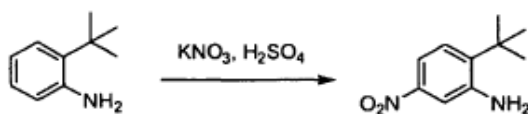
20

Ejemplo 122



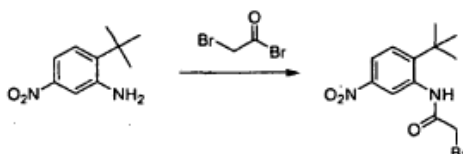
Síntesis de N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-dimetilamino)acetamida

Etapa 1: 2-terc-butil-5-nitrobencenamina



5 Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (1 l) hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  con un baño de nieve carbónica-isopropanol en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura. Se añadió 2-*t*-butilanilina (109 g, 730 mmol), dando un sólido grumoso. Una vez estabilizada la temperatura de la mezcla a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió nitrato de potasio (101 g, 1001 mmol) en porciones, como un sólido, a lo largo de un periodo de 4 horas, manteniendo la temperatura entre  $-20$  y  $-5^{\circ}\text{C}$ . Una vez añadido todo el nitrato de potasio se dejó agitar la reacción durante la noche con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante dilución con agua y entonces extracción tres veces con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc múltiples veces con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, hasta que cesó el desprendimiento de gas, entonces con salmuera. Entonces se combinaron los extractos de acetato de etilo, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite de color negro. Se eluyó el aceite a través de una columna de gel de sílice con EtOAc:hexanos, gradiente del 5-50%. La evaporación del disolvente proporcionó 2-*tert*-butil-5-nitrobenzenamina como un sólido de color rojo.

#### Etapa 2: 2-bromo-N-(2-*tert*-butil-5-nitrofenil)acetamida



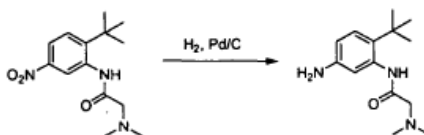
15 Se disolvieron 2-*tert*-butil-5-nitrobenzenamina (70 g, 359 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (1,5 l) bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió trietilamina (109 g, 1077 mmol) y se enfrió la disolución hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Entonces se añadió bromuro de bromoacetilo (207 g, 1023 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se concentró parcialmente la reacción a presión reducida, se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc con salmuera, se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un aceite de color negro. Se purificó este aceite usando cromatografía en sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95:5:0,5, dando 2-bromo-N-(2-*tert*-butil-5-nitrofenil)acetamida como un sólido de color marrón.

#### Etapa 3: N-(2-*tert*-butil-5-nitrofenil)-2-(dimetilamino)acetamida



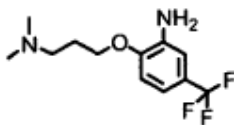
25 Se combinaron 2-bromo-N-(2-*tert*-butil-5-nitrofenil)acetamida (80 g, 253 mmol) y carbonato de potasio (70 g, 506 mmol) en THF (1,75 l) y se enfrió la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Entonces se añadió N,N-dimetilamina (40 ml de una disolución 2 M en THF, 800 mmol) a la mezcla a través de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 30 minutos. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en sílice usando el 50% de EtOAc:hexanos como eluyente para dar N-(2-*tert*-butil-5-nitrofenil)-2-(dimetilamino)acetamida como un sólido de color marrón.

#### Etapa 4: N-(5-amino-2-*tert*-butilfenil)-2-dimetilamino)acetamida



35 A una disolución de N-(2-*tert*-butil-5-nitrofenil)-2-(dimetilamino)acetamida en 1,4-dioxano se le añadió Pd/C al 10% como suspensión espesa en una cantidad mínima de EtOH. Se evacuó la mezcla y se purgó con  $\text{H}_2$  y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se purgó la reacción con  $\text{N}_2$  y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó usando cromatografía en sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , de 97,5:2,5:0,25 a 95:5:0,5, para proporcionar N-(5-amino-2-*tert*-butilfenil)-2-dimetilamino)acetamida como un sólido de color marrón. EM (m/z) = 250,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ : 249,4.

## Ejemplo 123



Síntesis de N,N-dimetil-3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)propan-1-amina

Etapa 1: 2-(3-(dimetilamino)propoxi)-5-(trifluorometil)bencenamina

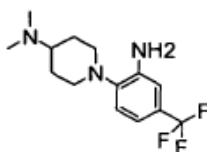
5 Se calentó una suspensión de NaHCO<sub>3</sub> (3,9 g, 48 mmol), 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenceno (4,0 g, 19 mmol) y 3-dimetilamino-1-propanol (2,5 ml, 21 mmol) en 38 ml de THF seco con un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 12 h. Se filtró la mezcla a través de un embudo de fritas al interior de un matraz. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se trató con terc-butóxido de potasio (2,4 g, 21 mmol) dando como resultado una disolución de color naranja. Se calentó la disolución hasta temperatura ambiental y se dejó agitar durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el aceite de color marrón resultante entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y cloruro de metileno. Se extrajo la fase acuosa tres veces con cloruro de metileno. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (MC/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite de color naranja. EM (m/z): 293,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 292,25.

15 Etapa 2: N,N-dimetil-3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)propan-1-amina

A 2-(3-(dimetilamino)propoxi)-5-(trifluorometil)bencenamina (1,6 g, 5,5 mmol) se le añadió Pd/C (al 10%, 0,58 g) bajo nitrógeno. Se añadió metanol (18 ml) mediante jeringa y se introdujo gas H<sub>2</sub> y se agitó la mezcla vigorosamente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 23 h, se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM (m/z): 263 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 262,27.

20

## Ejemplo 124



Síntesis de 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

Etapa 1: diclorhidrato de 1-bencil-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

25 A una mezcla de 4-amino-1-bencilpiperidina (5,0 g, 26 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (3,3 g, 53 mmol), AcOH (7,5 ml, 132 mmol) en 130 ml de MeOH a 0°C bajo nitrógeno se le añadió lentamente gota a gota formaldehído (al 37% en peso en agua, 5,3 ml) como una disolución en 15 ml de MeOH mediante un embudo de adición con presión equilibrada a lo largo de 15 min. Se dejó calentar la disolución transparente resultante hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante aproximadamente 60 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de 20 ml de carbonato de potasio acuoso saturado. Se concentró a vacío la mezcla y se añadieron agua y EtOAc. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite turbio, que se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de un embudo de fritas. Se eliminó el disolvente para dar un sólido céreo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MC/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.). Se disolvió el material resultante en dietil éter, se enfrió hasta 0°C y se trató con 20 ml HCl 4 N en dioxano. Se eliminó a vacío el disolvente para dar el producto deseado como un sólido de color blanco. EM (m/z): 219,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>: 218,34.

35 Etapa 2: N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina

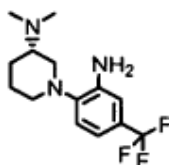
Al diclorhidrato de 1-bencil-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (6,7 g, 23 mmol) se le añadió Pd/C (al 10%, 2,4 g) bajo argón. Se añadió metanol (100 ml) mediante jeringa y se introdujo gas H<sub>2</sub> y se agitó vigorosamente la mezcla bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 48 h se purgó la mezcla con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar una mezcla de material de partida y diclorhidrato de N,N-dimetilpiperidin-4-amina como un sólido de color blanco. Se trató este sólido con 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenceno (3,2 ml, 22,9 mmol), trietilamina (12,7 ml, 92 mmol) y 50 ml de THF seco. Se calentó la mezcla hasta 75°C con un condensador de reflujo enfriado con agua durante 12 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiental, se filtró a través de un embudo de fritas y se concentró para dar un aceite de color naranja. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (MC/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.) para dar el producto deseado como un aceite de color naranja. EM (m/z): 318,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317,31.

45

Etapa 3: 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

- 5 A N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (3,4 g, 11 mmol) se le añadió Pd/C (al 10%, 0,57 g) bajo nitrógeno. Se añadió metanol (25 ml) mediante jeringa y se introdujo gas H<sub>2</sub> y se agitó vigorosamente la mezcla bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 96 h, se purgó la mezcla con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se concentró. Se sometió de nuevo el residuo a las condiciones de reacción. Tras 12 h se purgó la reacción con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se concentró. Se trituró el sólido resultante con metanol diez veces para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa. EM (m/z): 288,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 287,32.

## Ejemplo 125



- 10 Síntesis de (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina

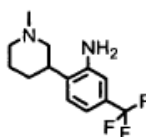
Etapa 1: (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina

- 15 A una disolución de color amarillo claro de (S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 2,6 mmol) en 25 ml de MeOH se le añadieron cianoborohidruro de sodio (0,33 g, 5,2 mmol), AcOH (0,74 ml, 13 mmol) y formaldehído (disolución al 37% en peso en agua, 1,0 ml). Tras agitar durante aproximadamente 12 h, se extinguió la reacción mediante la adición de 5 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se eliminaron a vacío los disolventes orgánicos volátiles y se añadieron agua y EtOAc. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. Se trató el material resultante con 4 ml de HCl 4 N en dioxano a 0°C. Tras 2 h, se concentró a vacío la disolución para dar un sólido de color amarillo claro. Se trató este sólido con 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (0,37 ml, 2,6 mmol), bicarbonato de sodio (1,0 g, 13 mmol) y 5 ml de THF seco. Se calentó la mezcla hasta 75°C con un condensador de reflujo enfriado con agua durante 12 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiental, se filtró a través de un embudo de fritas y se concentró para dar el producto deseado como un aceite de color naranja. EM (m/z): 318,0 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317,31.

Etapa 2: (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina

- 25 Se redujo (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina (0,82 g, 2,6 mmol) con Pd/C (al 10%, 0,27 g) en 10 ml de metanol de una manera similar al ejemplo 124, etapa 3, para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo anaranjado. EM (m/z): 288,2 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 287,32.

## Ejemplo 126



- 30 Síntesis de 2-(1-metilpiperidin-3-il)-5-(trifluorometil)bencenamina

Etapa 1: 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piridina

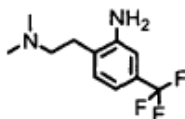
- 35 Se calentó una mezcla de ácido piridin-3-ilborónico (0,99 g, 8,1 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)bencenamina (1,2 ml, 8,1 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,28 g, 0,24 mmol), carbonato de sodio (disolución 2,0 M en agua, 8,0 ml, 16 mmol), 4 ml de etanol y 20 ml de tolueno hasta 90°C bajo nitrógeno con un condensador de reflujo enfriado con agua. Tras 12 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiental y se repartió entre EtOAc y NaOH 1 N. Se lavó la fase orgánica una vez con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido céreo de color naranja. EM (m/z): 269,0 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 268,19.

- 40 Etapa 2: 2-(1-metilpiperidin-3-il)-5-(trifluorometil)bencenamina

A una disolución de color naranja de 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piridina (1,4 g, 5,2 mmol) en 2 ml de acetona y 1 ml de benceno se le añadió yodometano (1,0 ml, 16 mmol). Se dejó reposar la disolución durante 5 días y se concentró a vacío para dar un sólido de color naranja. Se trató una porción de este material con óxido de platino (IV) (0,11 g, 0,49 mmol) en 5 ml de MeOH bajo una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 24 h. Se purgó la

reacción con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MC/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.) proporcionó el compuesto del título. EM (m/z): 259,0 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 258,28.

## Ejemplo 127

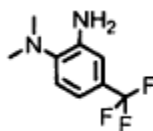


5

Síntesis de 2-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzenamina

Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el ejemplo 58 de la solicitud de patente estadounidense en tramitación n.º 60/569.193. EM (m/z): 233,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 232,25.

## Ejemplo 128

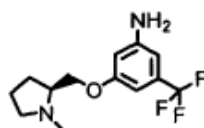


10

Síntesis de N1,N1-dimetil-4-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina

Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 55 de la solicitud de patente estadounidense en tramitación n.º 60/569.193. EM (m/z): 205,1 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 204,19.

## Ejemplo 129

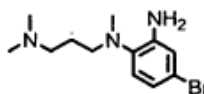


15

Síntesis de (S)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzenamina

Se sintetizó el compuesto del título mediante un método similar al descrito en el documento WO 2002066470 A1.

## Ejemplo 130



20

Síntesis de 4-bromo-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina

A N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (preparada mediante un método similar al del ejemplo 103, etapa 1) (0,54 g, 1,7 mmol) en 20 ml de EtOH se le añadió SnCl<sub>2</sub> (0,51 g, 2,67 mmol). Se selló la mezcla y se calentó hasta 80°C durante 12 h. Se añadió una cantidad adicional de SnCl<sub>2</sub> (0,51 g, 2,67 mmol) y el calentamiento continuó durante 12 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiental y se vertió en una mezcla de EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se filtró la mezcla a través de Celite y se eliminó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite turbio. Se filtró este material a través de gel de sílice con diclorometano/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc., 90/10/1, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo. EM (ES<sup>+</sup>): 285,9 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>: 286,21.

25

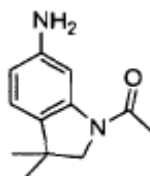
Se prepararon los ejemplos 131-141 mediante métodos similares a los procedimientos descritos en la solicitud de patente estadounidense en tramitación n.º 60/569.193.

30

Ejemplo n.º	Estructura	Ejemplo n.º	Estructura
-------------	------------	-------------	------------

131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
135		140	
		141	

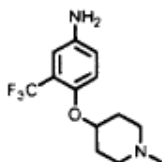
Ejemplo 142



1-(6-amino-3,3-dimetilindolin-1-il)etanona

- 5 Se preparó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la publicación de patente estadounidense n.º 2003/0203922.

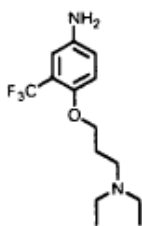
Ejemplo 143



4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)bencenammina

- 10 Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 56 de solicitud de patente estadounidense en tramitación n.º 60/569.193.

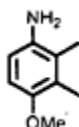
Ejemplo 144



4-(3-(Dietilamino)propoxi)-3-(trifluorometil)bencenamina

Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 143 anterior.

Ejemplo 145

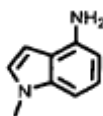


5

4-Metoxi-2,3-dimetilbencenamina

Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 143 anterior.

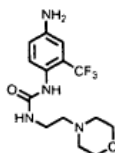
Ejemplo 146



10 1-Metil-1H-indol-4-amina

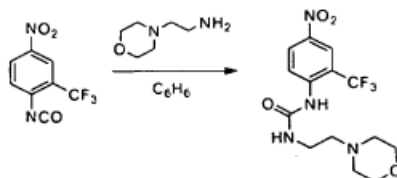
Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al ejemplo 143 anterior.

Ejemplo 147



1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-moxfolinoetil)urea

15 Etapa 1: 1-(2-morfolinoetil)-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)urea

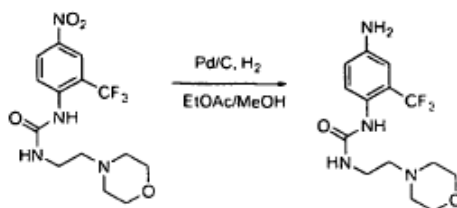


20

A una disolución de 1-isocianato-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (339  $\mu$ l, 2,21 mmol, 1,0 equiv) en benceno (3,0 ml) se le añadió 2-morfolinoetanamina (316 mg, 2,43 mmol, 1,0 equiv). Se filtró el precipitado resultante y se lavó con hexanos para proporcionar 1-(2-morfolinoetil)-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)urea, con la que se continuó sin purificación adicional. EM ( $MH^+$ ) 363; calculado para  $C_{14}H_{17}F_3N_4O_4$ : 362,1.

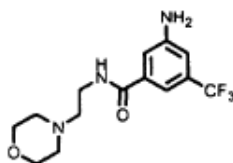
Etapa 2: 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-morfolinoetil)urea





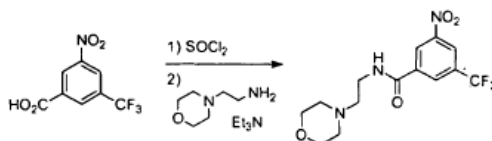
- 5 Se expuso una mezcla de 1-(2-morfolinoetil)-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)urea (651 mg, 1,80 mmol, 1,0 equiv) y Pd/C al 10% (20 mg) en EtOAc (25 ml) y MeOH (2 ml) a un atmósfera de H<sub>2</sub> (globo). Tras completarse la reducción se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a vacío para proporcionar 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-morfolinoetil)urea, con la que se continuó sin purificación adicional. EM m/z: 333 (M+H<sup>+</sup>); calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 332,2.

## Ejemplo 148



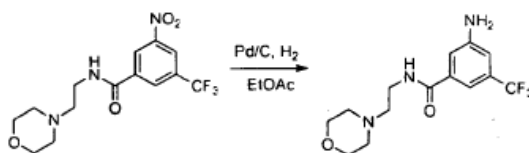
3-Amino-N-(2-morfolinoetil)-5-(trifluorometil)benzamida

- 10 Etapa 1: N-(2-morfolinoetil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida



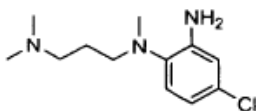
- 15 Se calentó una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (300 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv) y cloruro de tionilo (2,0 ml) a 75°C durante 1 h. Se eliminó a vacío el disolvente y se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 ml). A la disolución se le añadieron 2-morfolinoetanamina (185 mg, 1,42 mmol, 1,1 equiv) y trietilamina (0,54 ml, 3,86 mmol, 3,0 equiv). Tras completarse la reacción se diluyó la disolución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 10 ml) y se lavó con agua y salmuera. Tras secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, se continuó con la N-(2-morfolinoetil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida resultante sin purificación adicional. EM m/z: 348 (M+H<sup>+</sup>); calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 347,1.

Etapa 2: 3-amino-N-(2-morfolinoetil)-5-(trifluorometil)benzamida



- 20 Se expuso una mezcla de N-(2-morfolinoetil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (300 mg, 0,865 mmol, 1,0 equiv) y Pd/C al 10% (20 mg) en EtOAc (25 ml) y MeOH (2 ml) a una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo). Tras completarse la reducción se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a vacío para proporcionar 3-amino-N-(2-morfolinoetil)-5-(trifluorometil)benzamida, con la que se continuó sin purificación adicional. EM m/z: 318 (M+H<sup>+</sup>); calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317,1.

## Ejemplo 149



4-Cloro-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina

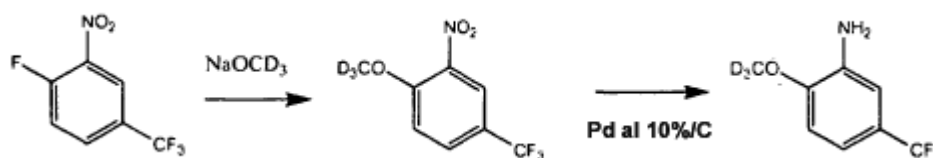
Etapa 1: preparación de 4-cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina

5 A 2,5-dicloronitrobenzeno (3,0 g, 16 mmol) se le añadió N1,N1,N3-trimetilpropano-1,3-diamina (2,2 g, 19 mmol). Se agitó la mezcla durante 2,5 días a TA, se diluyó con HCl 0,01 N y se extrajo con EtOAc. Se basificó la fase acuosa con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 4-cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina como un aceite de color naranja. EM m/z = 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 271,75.

Etapa 2: preparación de 4-cloro-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenzeno-1, 2-diamina

10 A 4-cloro-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina (4,0 g, 15 mmol) en EtOH (80 ml) y agua (10 ml) se le añadió Ni Raney (10 g). Se agitó la mezcla durante 5 horas a TA, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para proporcionar 4-cloro-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina como aceite de color rojo intenso. EM m/z = 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$ : 241,77.

## Ejemplo 150

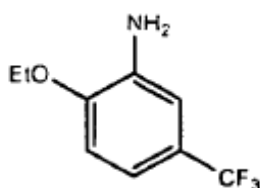
3-Amino-4-deuteriometoxi(-d<sub>3</sub>)benzotrifluoruro

15 Etapa 1: A 10 g de metanol deuteriado sobre un baño de hielo se le añadió metal de sodio hasta que se formó una disolución turbia. Se añadió gota a gota 4-cloro-3-nitrobenzotrifluoruro (2,25 g, 1,46 ml, 0,01 mol) a la disolución sobre un baño de hielo. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Se lleva la disolución de color naranja a pH 6 (se vuelve de color amarillo) con ácido acético añadido gota a gota sobre un baño de hielo.

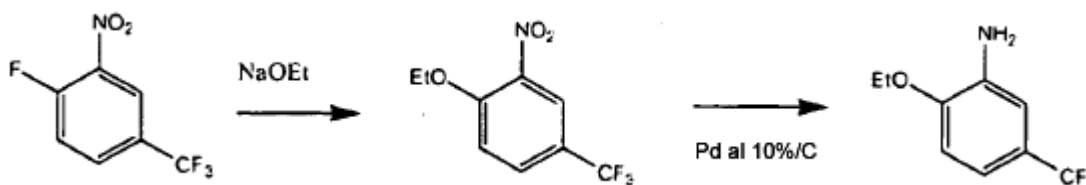
20 Etapa 2: se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,05 g) a una mezcla de reacción de nitroanilina (0,01 mol) que se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  (g) (mediante globo). Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se concentró el filtrado para proporcionar un aceite de color amarillo que se reconstituyó en diclorometano (5 ml) y se purificó mediante columna de sílice ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1, isocrático. Se aísla un sólido de color amarillo muy pálido. CL-EM(+) reveló una masa de 195  $(\text{M}+\text{H}^+)$ ; calculado para  $\text{C}_8\text{H}_5\text{D}_3\text{F}_3\text{NO}$ : 194,17.

25

## Ejemplo 151

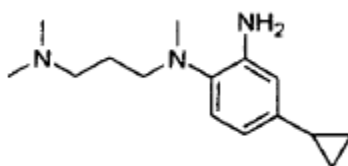


## 3-Amino-4-etoxibenzotrifluoruro



30 Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 150, usando etanol en lugar de deuteriometanol y se purificó mediante columna de sílice ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1 isocrático. Se aisló un sólido de color amarillo muy pálido. CL-EM(+) reveló una masa de 206  $(\text{M}+\text{H}^+)$ ; calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ : 205,18.

## Ejemplo 152



4-Ciclopropil-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

Etapa 1: N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina

- 5 A un matraz de fondo redondo a 0°C se le añadieron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (10 g, 45,46 mmol) y N,N,N'-trimetil-propano-1,3-diamina (6,99 ml, 47,73 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 16 h. Se extrajo la reacción en EtOAc, se lavó una vez con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, dos veces con agua y después se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró la fase orgánica y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja brillante.

MS (M+H<sup>+</sup>) = 316, 318; calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 316,19.

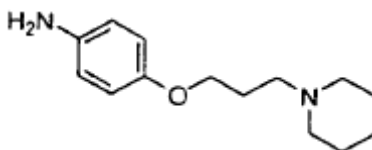
10 Etapa 2: 4-ciclopropil-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina

- 15 A un recipiente a presión se le añadieron 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (900 mg, 5,36 mmol), fosfato de potasio (3,0 g, 14,42 mmol) y 0,82 ml de agua. Tras agitar a TA durante 15 minutos, se añadieron N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (etapa 1, 1,30 g, 4,12 mmol), acetato de paladio (92 mg, 0,412 mmol), triciclohexilfosfina (231 mg, 0,824 mmol) y 21 ml de tolueno. Se selló la reacción y se agitó a 80°C durante 19 h. Después se enfrió la reacción hasta TA, se extinguió con EtOAc y se extrajo en agua, se lavó una vez con salmuera y después se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón rojizo oscuro. EM (M+H<sup>+</sup>) = 278; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 277,36.

Etapa 3: 4-ciclopropil-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1, 2-diamina

- 20 Se disolvió 4-ciclopropil-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina (etapa 2, 600 mg, 2,16 mmol) en 22 ml de MeOH. Se añadió paladio (115 mg, 0,108 mmol, al 10% p/p sobre carbono), se insertó un globo que contenía hidrógeno y se agitó la reacción a TA durante 18 h. Después se filtró la disolución a través de un lecho de Celite y se concentró, proporcionando el compuesto del título como un aceite de color marrón rojizo viscoso. EM (M+H<sup>+</sup>) = 248; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> = 247,38.

25 Ejemplo 153



4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)anilina

Etapa 1: 1-(3-cloropropil)piperidina

- 30 Se calentó a reflujo una mezcla de 1-bromo-3-cloropropano (65,6 g, 0,417 mol) y piperidina (62 ml, 0,625 mol) en THF anhidro (200 ml) durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se filtró para eliminar sólidos. Se concentraron las fases orgánicas a vacío. Se llevó el residuo resultante a HCl 2 N y se lavó dos veces con acetato de etilo. Se basificó la fase acuosa con NaOH 2 N a pH 14. Se extrajo el compuesto tres veces con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro. Después se concentró la disolución a presión reducida para dar el compuesto deseado como un aceite de color amarillento.

35 Etapa 2: 1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]piperidina

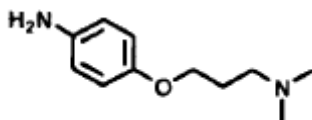
- 40 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico superior, se calentó una mezcla de 1-(3-cloropropil)piperidina (49,8 g, 0,308 mol), 4-nitrofenol (42,8 g, 0,308 mol) y carbonato de potasio (212 g, 1,53 mol), en DMF anhidra (200 ml), hasta 94°C y se agitó durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se diluyó con 2 l de agua. Se llevaron las fases orgánicas a acetato de etilo y se lavaron dos veces con hidróxido de sodio 2 N y después salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, después se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillento.

Etapa 3: 4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)anilina

Se colocó una mezcla de 1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]piperidina (15,5 g, 58,6 mmol) y Pd al 10%/C (12,5 g) en 150 ml de EtOH bajo un globo de H<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla durante 18 h. Se eliminó el catalizador mediante filtración por succión y se concentraron las fases orgánicas para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillento. EM (m/z) = 235,2 (M+H<sup>+</sup>); calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O = 234,34.

5

## Ejemplo 154



4-(3-(Dimetilamino)propoxi)anilina

Etapa 1: 1-(3-cloropropoxi)-4-nitrobenceno

10

Se cargó una disolución de 4-nitrofenol (10 g, 72 mmol) disuelta en acetonitrilo (100 ml) con carbonato de potasio (24,9 g, 180 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (113,2 g, 720 mmol). Se calentó la mezcla y se agitó a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se separaron los sólidos por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-(3-(dimetilamino)propoxi)nitrobenceno

15

Se preparó una mezcla de 1-(3-cloropropoxi)-4-nitrobenceno (2 g, 9,27 mmol), carbonato de potasio (7,69 g, 46,4 mmol) y acetonitrilo (15 ml) y se agitó en un tubo. A la disolución con agitación se le añadió rápidamente clorhidrato de dimetilamina (3,78 g, 46,4 mmol). Se selló el tubo y se agitó la mezcla mientras se calentaba durante la noche a 80°C. Se enfrió la mezcla mucho antes de abrir el tubo de presión, después se añadieron agua y diclorometano y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporaron dando el producto del título.

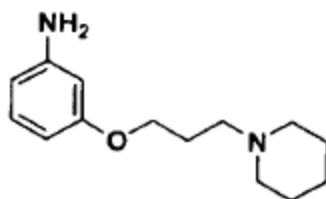
20

Etapa 3: 4-(3-(dimetilamino)propoxi)anilina

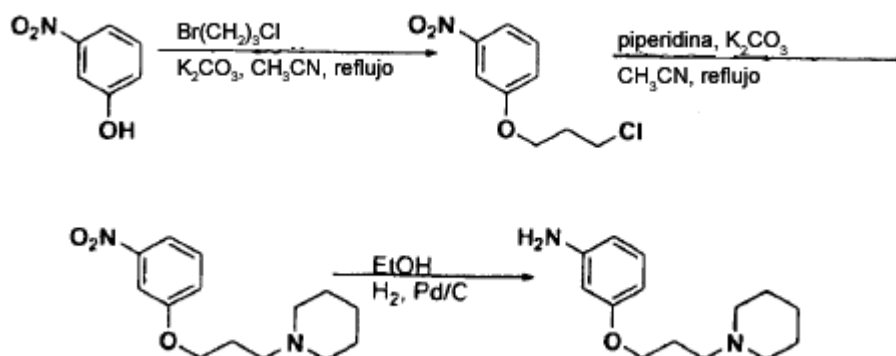
Se hidrogenó 4-(3-(dimetilamino)propoxi)nitrobenceno (4,4 g, 19,6 mmol) sobre Pd (al 10% sobre C, 0,4 g) en etanol (50 ml) durante 16 h. Se eliminó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón. EM (m/z) = 195,3 (M+H<sup>+</sup>); calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O = 194,28.

25

## Ejemplo 155



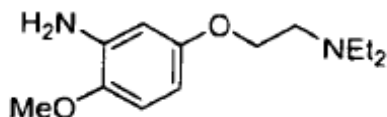
3-(3-Piperidin-1-il-propoxi)anilina



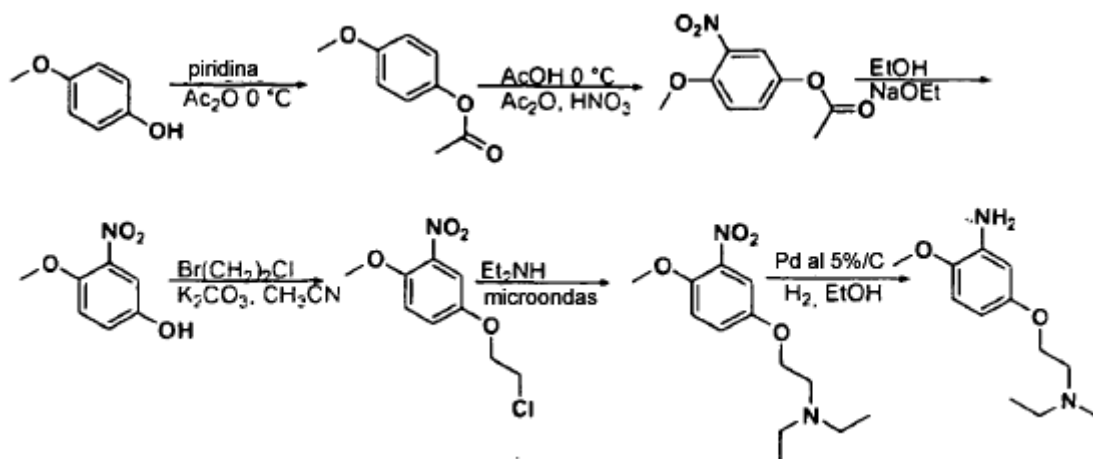
Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al descrito en el ejemplo 154 anterior, en el que se

sustituyó 4-nitrofenol por 3-nitrofenol en la etapa 1 y clorhidrato de dimetilamina por piperidina en la etapa 2. EM ( $m/z$ ) = 235,2 ( $M+H^+$ ); calculado para  $C_{14}H_{23}N_2O$  = 234,34.

Ejemplo 156



## 5 5-(2-(Diethylamino)etoxi)-2-metoxianilina

Etapa 1: acetato de 4-metoxifenilo

Se disolvió 4-metoxifenol (2 g, 16 mmol) en piridina anhidra (6,5 ml) y se agitó mientras se enfriaba a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido acético (7,5 ml, 80 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo antes de extinguir con hielo. Se neutralizó la disolución con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados dos veces con HCl 2 M, después con disolución acuosa saturada de sulfato de cobre para eliminar la piridina residual. Se lavó adicionalmente el extracto orgánico con disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite transparente, que se cristalizó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Etapa 2: acetato de 4-metoxi-3-nitrofenilo

Se disolvió acetato de 4-metoxifenilo (2,37 g, 14,3 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) y se enfrió hasta 5-10°C. Se añadió gota a gota una mezcla enfriada de ácido acético glacial (1,3 ml), ácido nítrico fumante ácido (0,9 ml) y anhídrido acético (1,3 ml) a medida que la temperatura aumentó gradualmente hasta 25°C. Se agitó la reacción durante 1 h, después se apagó con hielo y se diluyó con agua. Se aisló el precipitado resultante por filtración, se aclaró con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino fino de color amarillo.

Etapa 3: 4-metoxi-3-nitrofenol

Se disolvió acetato de 4-metoxi-3-nitrofenilo (2,46 g, 11,7 mmol) en etanol anhidro (80 ml) y se añadió etóxido de sodio (1,19 g, 17,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se acidificó la disolución de color rojo oscuro con HCl 2 M y se concentró a presión reducida. Se llevó el residuo a agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl 2 M y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 4-(2-cloroetoxi)-1-metoxi-2-nitrobenzoceno

Se disolvió 4-metoxi-3-nitrofenol (0,8 g, 4,7 mmol) en acetonitrilo (13 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,63 g, 11,8 mmol), seguido por 1-bromo-2-cloroetano (3,93 ml, 47,2 mmol). Se calentó la reacción y se agitó a reflujo durante 20 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, después se separó el sólido por filtración y se

evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

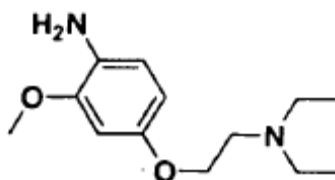
Etapa 5: N,N-dietil-2-(4-metoxi-3-nitrofenoxi)etilamina

5 Se disolvió 4-(2-cloroetoxi)-1-metoxi-2-nitrobenceno (0,15 g, 0,67 mmol) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió dietilamina en exceso (1,5 ml, 17,7 mmol) y se calentó la reacción en el microondas (T= 120°C, 40 min.) para completar la conversión. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, después se lavó con hidróxido de sodio 5 M y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título como un aceite de color naranja.

Etapa 6: 5-(2-(dietilamino)etoxi)-2-metoxifenilamina

10 Se hidrogenó N,N-dietil-2-(4-metoxi-3-nitrofenoxi)etilamina (0,29 g, 1,1 mmol) sobre Pd (al 5% sobre C, al 50% en húmedo, 0,12 g) en etanol (5 ml) durante 16 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color rojo. EM (m/z) = 239 (M+H<sup>+</sup>); calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 238,33.

Ejemplo 157



15 4-(2-(Dietilamino)etoxi)-2-metoxianilina

Etapa 1: 4-fluoro-2-metoxinitrobenzono

20 Se disolvió 5-fluoro-2-nitrofenol (6 g, 38,2 mmol) en DMF anhidra (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (5,3 g, 38,2 mmol), seguido por yodometano (2,28 ml, 38,2 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, después se repartió entre diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica tres veces con hidróxido de sodio 1 M y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo, que solidificó al reposar.

Etapa 2: 3-metoxi-4-nitrofenol

25 Se suspendió 4-fluoro-2-metoxinitrobenzono (4,68 g, 27,4 mmol) en una disolución de hidróxido de potasio 5 M (50 ml) y se calentó hasta 90°C durante 5 h. Se enfrió la disolución de color rojo hasta temperatura ambiente y se acidificó a pH 6 con HCl 1 M. Se extrajo la disolución acuosa tres veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 1:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Etapa 3: 4-(2-cloroetoxi)-2-metoxi-1-nitrobenceno

30 Se disolvió 3-metoxi-4-nitrofenol (0,6 g, 3,6 mmol) en acetonitrilo (15 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,3 g, 9,1 mmol), seguido por 1-bromo-2-cloroetano (5,1 g, 35,5 mmol). Se agitó la reacción en un tubo de presión sellado a 80°C durante 20 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, después se separó el sólido por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se llevó el residuo a acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio 1 M, salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Etapa 4: N,N-dietil-2-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)etilamina

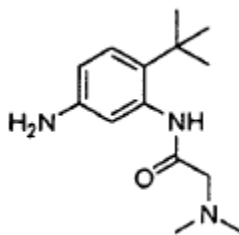
40 Se disolvió 4-(2-cloroetoxi)-2-metoxi-1-nitrobenceno (0,22 g, 0,9 mmol) en acetonitrilo (1 ml). Se añadieron dietilamina (0,14 ml, 2,6 mmol) y carbonato de potasio (0,31 g, 2,2 mmol) y se calentó la reacción en un tubo de presión sellado hasta 80°C durante 20 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, después se lavó con hidróxido de sodio 1 M y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título como un aceite de color marrón.

Etapa 5: N,N-dietil-2-(4-amino-3-metoxifenoxi)etilamina

45 Se hidrogenó N,N-dietil-2-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)etilamina (140 mg, 0,5 mmol) sobre Pd (al 5% sobre C, al 50% en húmedo, 40 mg) en etanol (5 ml) durante 16 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón. EM (m/z) = 239 (M+H<sup>+</sup>);

calculado para  $C_{13}H_{22}N_2O_2 = 238,33$ .

Ejemplo 158



N-(5-Amino-2-terc-butilfenil)-2-dimetilamino)acetamida

5 Etapa 1: 2-terc-butil-5-nitrobenzenamina

Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (1 l) hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  con un baño de nieve carbónica-isopropanol en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico y una sonda de temperatura. Se añadió la 2-t-butilanilina (109 g, 730 mmol), dando un sólido grumoso. Una vez estabilizada la temperatura de la mezcla a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió en porciones el nitrato de potasio (101 g, 1001 mmol), como sólido, a lo largo de un periodo de 4 horas, manteniendo la temperatura entre  $-20$  y  $-5^{\circ}\text{C}$ . Una vez añadido todo el nitrato de potasio, se dejó agitar la reacción durante la noche con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante dilución con agua y después extracción tres veces con EtOAc. Se lavó cada uno de los extractos de EtOAc múltiples veces con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, hasta que cesó el desprendimiento de gas, y con salmuera. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se secaron sobre anhídrido  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite de color negro. Se eluyó el aceite a través de una columna de 36 x 8 cm de gel de sílice con EtOAc:hexanos, gradiente del 5-50%. La evaporación del disolvente proporcionó 2-terc-butil-5-nitrobenzenamina como un sólido de color rojo.

Etapa 2: 2-bromo-N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)acetamida

Se disolvieron 2-terc-butil-5-nitrobenzenamina (70 g, 359 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (1,5 l) bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió trietilamina (109 g, 1077 mmol) y se enfrió la disolución hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió bromuro de bromoacetilo (207 g, 1023 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se concentró parcialmente la reacción a presión reducida, se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc con salmuera, se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un aceite de color negro. Se purificó el aceite usando cromatografía en sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:0,5, dando 2-bromo-N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)acetamida como un sólido de color marrón.

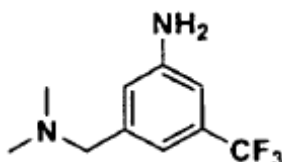
Etapa 3: N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

Se combinaron 2-bromo-N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)acetamida (80 g, 253, mmol) y carbonato de potasio (70 g, 506 mmol) en THF (1,75 l) y se enfrió la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió N,N-dimetilamina (40 ml de una disolución 2 M en THF, 800 mmol) a la mezcla mediante un embudo de adición a lo largo de un periodo de 30 minutos. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en sílice eluyendo con el 50% de EtOAc:hexanos para dar N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-(dimetilamino)acetamida como un sólido de color marrón.

Etapa 4: N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-dimetilamino)acetamida

A una disolución de N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-(dimetilamino)acetamida (25,8 g, 02 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió Pd/C al 10% (2,5 g) como una suspensión espesa en una cantidad mínima de EtOH. Se evacuó la mezcla y se purgó con  $\text{H}_2$ , y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se purgó la reacción con  $\text{N}_2$  y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó usando cromatografía en sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , de 97,5:2,5:0,25 a 95:5:0,5, para proporcionar N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-dimetilamino)acetamida como un sólido de color marrón.

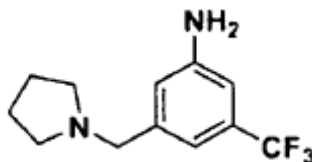
Ejemplo 159



## 3-((Dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)bencenammina

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 95. EM  $m/z$  = 219  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{10}H_{13}F_3N_2$ : 218.

Ejemplo 160



5

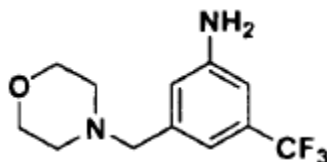
## 3-(Pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)bencenammina

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 95. EM  $m/z$  = 245  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{12}H_{15}F_3N_2$ : 244.

Los siguientes ejemplos 161-189 son ejemplos de referencia.

10

Ejemplo 161

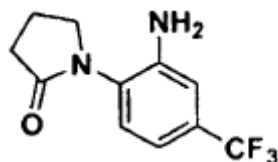


## 3-(Pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)bencenammina

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 95. EM  $m/z$  = 261  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{12}H_{15}F_3N_2O$ : 260.

15

Ejemplo 162

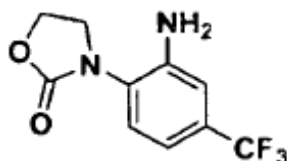


## 1-(2-Amino-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona

Se cargó un tubo resellable con 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,00 g, 4,16 mmol), 2-pirrolidinona (0,425 g, 5,00 mmol), N,N'-etilendiamina (0,037 g, 0,42 mmol), carbonato de potasio (1,15 g, 8,32 mmol), yoduro de cobre (0,80 mg, 0,42 mmol) y tolueno (1,0 ml). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 80°C durante 24 h. Se repartió la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-100% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona como un sólido de color gris. EM  $m/z$  = 245  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{11}H_{11}F_3N_2O$ : 244.

25

Ejemplo 163

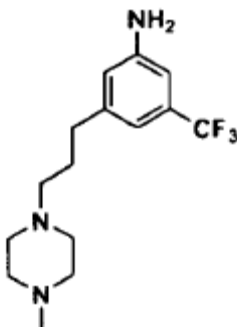


## 3-(2-Amino-4-(trifluorometil)fenil)oxazolidin-2-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 162. EM  $m/z$  = 247  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{10}H_9F_3N_2O_2$ : 246.



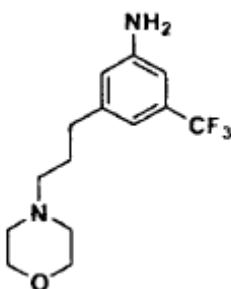
## Ejemplo 164



## 3-(3-(4-Metilpiperazin-1-il)propil)-5-(trifluorometil)bencenamina

- 5 Se calentó una disolución de 1-alil-4-metilpiperazina (2,12 g, 14,0 mmol) y 9-BBN (0,5 M en THF, 1,7 g, 28 ml, 14,0 mmol) a reflujo durante 3 h y después se enfrió hasta TA. Se añadió la disolución a una mezcla de 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (3,00 g, 12,5 mmol), carbonato de potasio (8,64 g, 62,5 mmol), aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,457 g, 0,6 mmol), DMF (30 ml) y agua (2 ml). Se calentó la mezcla hasta 75°C durante 24. Se concentró la mezcla, se trituró con diclorometano y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-20% de metanol-diclorometano) para proporcionar 3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5-(trifluorometil)bencenamina como un aceite de color marrón. EM  $m/z = 302$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3$ : 301.

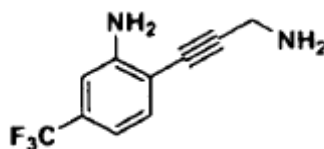
## Ejemplo 165



## 3-(3-Morfolinopropil)-5-(trifluorometil)bencenamina

- 15 Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 164. EM  $m/z = 289$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 288.

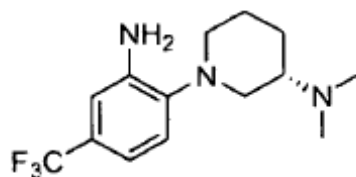
## Ejemplo 166



## 2-(3-Dimetilamino-1-propinil)-5-(trifluorometil)anilina

- 20 Se cargó un tubo resellable con 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,00 g, 4,16 mmol), 1-dimetilamino-2-propino (0,520 g, 6,20 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,15 g, 0,21 mmol), yoduro de cobre (0,80 mg, 0,42 mmol), diisopropiletamina (1,0 ml) y acetonitrilo (3,0 ml). Se purgó el sistema con argón, se selló el tubo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró. Se purificó el residuo mediante
- 25 cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-10% de metanol-diclorometano) para proporcionar 2-(3-dimetilamino-1-propinil)-5-(trifluorometil)anilina como un aceite de color marrón. EM  $m/z = 243$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ : 242.

## Ejemplo 167



(S)-1-(2-Amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina

Etapa 1: (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

5 A un RBF de 200 ml se le añadieron (S)-3-n-boc-aminopiperidina (10,9 g, 54,4 mmol), bicarbonato de sodio (11,4 g, 136 mmol), THF y 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (7,62 ml, 54,4 mmol). Se calentó la mezcla de color amarillo hasta 70°C con un condensador de reflujo enfriado con agua. Se dejó agitar la mezcla de color naranja durante 14 h y después se enfrió hasta temperatura ambiental y se filtró a través de una frita de vidrio, aclarando con EtOAc. La concentración a vacío proporcionó un aceite de color naranja, que cristalizó al reposar para dar un sólido de color naranja. Se trató el material con 250 ml de hexanos y se calentó en el evaporador rotativo (sin vacío) hasta 60°C. Se añadieron pequeñas cantidades de EtOAc hasta que se disolvió todo el sólido, el volumen total de EtOAc fue de aproximadamente 10 ml. Se dejó enfriar la disolución durante la noche, dando como resultado la formación de cristales de color naranja. Se decantó el líquido y se aclararon los cristales dos veces con 50 ml de hexanos. Se recogieron los cristales para dar (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como cristales de color naranja. Se concentró el filtrado para dar un sólido de color naranja. Se trató este material con 150 ml de hexanos y se calentó hasta 65°C. Casi todo el material se había disuelto. Se decantó el líquido caliente en un matraz y se dejó enfriar durante la noche, dando como resultado un sólido de color naranja. Se descartó el líquido, y se recogieron cristales adicionales de (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. EM m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 389.

Etapa 2: clorhidrato de (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina

20 Se enfrió una disolución de (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (15,64 g, 40 mmol) hasta 7°C y se añadió ácido clorhídrico 4,0 M-dioxano (80 ml, 321 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiental. Se dejó agitar la disolución de color naranja durante 14 h, momento en el cual se concentró a vacío para dar diclorhidrato de (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina como un sólido de color amarillo. EM m/z = 290 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 289.

Etapa 3: (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina

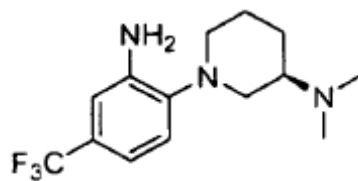
30 A una disolución de color amarillo de diclorhidrato de (S)-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina (13,39 g, 37 mmol) en 123 ml de MeOH bajo nitrógeno a 0°C se le añadieron en porciones formaldehído (disolución al 37%) (14 ml, 185 mmol), ácido acético (11 ml, 185 mmol) y cianoborohidruro de sodio (4,6 g, 74 mmol) a lo largo de 5 min. Se calentó la mezcla turbia hasta temperatura ambiental. Tras 10 min., la reacción se volvió bastante caliente y se enfrió con un baño de hielo. Tras 1,5 h, la reacción fue completa mediante CL-EM. Se eliminó el disolvente a vacío, y se enfrió el matraz hasta 0°C. Se añadió agua y se basificó la mezcla con NaOH 1 N y NaOH 6 N. Se extrajo la mezcla con 1 x 200 ml de EtOAc, 1 x 100 ml de EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a vacío para dar (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina como un aceite de color naranja. EM m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317.

Etapa 4: (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina

40 Se cargó un frasco de presión Parr de 500 ml con paladio, al 10% en peso sobre carbono activo, al 50% de agua en húmedo (9,1 g, 8,6 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina (13,6 g, 43 mmol) como una disolución en metanol mediante jeringa, aclarando con múltiples lavados con metanol hasta que el volumen final fue de aproximadamente 100 ml. Se puso el recipiente en un agitador Parr y se trató con 2 atm de H<sub>2</sub> y se agitó durante la noche. Se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró a través de un lecho de Celite aclarando con 1,3 l de metanol y se concentró a vacío. Se llevó el aceite a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina como un aceite de color rojo. EM m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 287.

45 También se preparó el ejemplo 167 mediante un método diferente tal como se describió en el ejemplo 125 en el presente documento.

Ejemplo 168

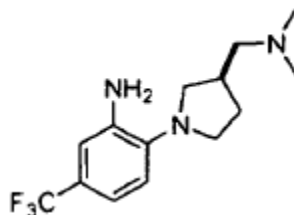


(R)-1-(2-Amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 167. EM  $m/z$  = 288  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{14}H_{20}F_3N_3$ : 287.

5

Ejemplo 169

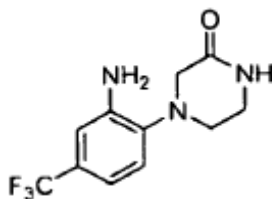


(R)-2-(3-((Dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenammina

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 167. EM  $m/z$  = 288  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{14}H_{20}F_3N_3$ : 287.

10

Ejemplo 170

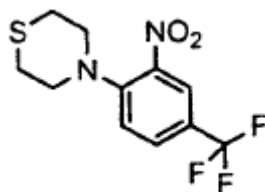


(4-(2-Amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito en la solicitud de patente estadounidense en trámite n.º 60/569.193. EM  $m/z$  = 260  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ : 259.

15

Ejemplo 171

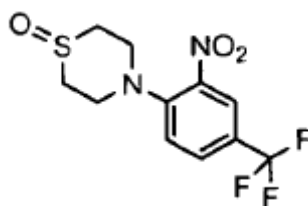


Síntesis de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)tiomorfolina

20

A una disolución de 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (7,00 g, 33,48 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente se le añadieron tiomorfolina (3,45 g, 33,48 mmol) y bicarbonato de sodio (3,66 g, 43,52 mmol). Se purgó el recipiente con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se llevó la mezcla a acetato de etilo y se filtró. Se lavaron las fases orgánicas con agua, después salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporcionaron el compuesto del título como un sólido de color naranja brillante. EM  $m/z$ : 293,1 ( $M+H^+$ ); PM calculado = 292,28.

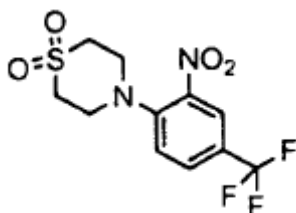
Ejemplo 172



#### Síntesis del sulfóxido de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)tiomorfolina

- 5 A una disolución de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)tiomorfolina (2,0 g, 6,84 mmol) en metanol (60 ml) y agua (15 ml) se le añadió NaO<sub>4</sub> (1,61 g, 7,53 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, momento en el cual se filtró para eliminar precipitados sólidos de color blanco. La concentración proporcionó el compuesto del título como un sólido de color naranja. EM m/z: 309 (M+H<sup>+</sup>); PM calculado = 308,28.

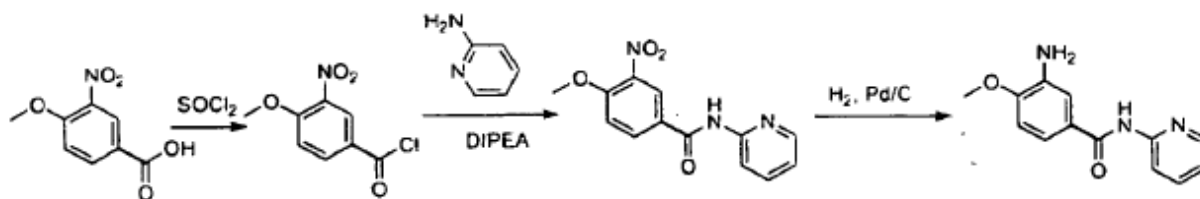
#### Ejemplo 173



#### Síntesis de la sulfona de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)tiomorfolina

- 10 A una disolución del sulfóxido de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)tiomorfolina (170 mg, 0,55 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió KMnO<sub>4</sub> (96 mg, 0,61 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se extinguió mediante la adición de bisulfato de sodio acuoso saturado (20 ml). Se filtró la reacción y se concentró para proporcionar el producto de sulfona. EM m/z: 325 (M+H<sup>+</sup>); PM calculado = 324,28.
- 15 Se redujeron los grupos nitro de los ejemplos 173-175 para dar la amina correspondiente mediante métodos convencionales, tales como hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio. Se encontró que el producto de reducción del ejemplo 173 tenía una EM (m/z) = 263,1 (M+H<sup>+</sup>); PM calculado = 262,30, y se encontró que el producto de reducción del ejemplo 175 tenía una EM (m/z) = 295,1 (M+H<sup>+</sup>); PM calculado = 294,30.

#### Ejemplo 176



- 20 Síntesis de 3-amino-4-metoxi-N-(piridin-3-il)benzamida.

Etapa 1: se sometieron ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico (10,0 g, 0,051 mol) y cloruro de tionilo (25 g, 0,212 mol) juntos a reflujo durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se llevó el sólido de color blanquecino a la siguiente etapa.

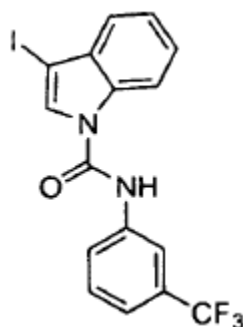
- 25 Etapa 2: se dejaron agitar cloruro de 4-metoxi-3-nitrobenzoilo (1,08 g, 0,005 mol), 2-aminopiridina (0,94 g, 0,01 mol) y DIPEA (1,8 ml, 0,01 mol) en diclorometano (10 ml) durante 48 horas para formar 4-metoxi-3-nitro-N-(piridin-2-il)benzamida. Se purificó el producto intermedio mediante cromatografía en columna de sílice usando del 0 al 100% de acetato de etilo en hexano.

- 30 Etapa 3: en un matraz de fondo redondo de 100 ml se pusieron 4-metoxi-3-nitro-N-(piridin-2-il)benzamida (0,735 g, 2,69 mmol), paladio al 10% sobre carbono (250 mg), etanol (50 ml) y ácido acético (10 ml) bajo atmósfera inerte. Entonces se cambió la atmósfera por hidrógeno (mediante globo) y se dejó agitar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se concentró a presión reducida, después se purificó mediante cromatografía en columna de sílice usando del 0 al 100% de acetato de etilo en hexano. EM m/z = 244

$[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{13}H_{13}N_3O_2$ : 243,3.

Diversos anillos B diferentes (grupos  $R^2$ ), que se contemplan en el presente documento, pueden adquirirse comercialmente o prepararse mediante diversos métodos, tal como se representa mediante los ejemplos 177-182a.

## Ejemplo 177



5

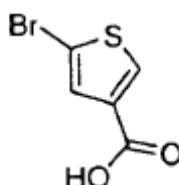
## Síntesis de 3-yodo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-1-carboxamida

A una disolución de 3-yodoindol (583 mg, 2,4 mmol) (Witulski, B.; Buschmann, N.; Bergstrasser, U. Tetrahedron 2000, 56, 8473-8480) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió NaH (125 mg, 3,1 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después se añadió 1-isocianato-3-(trifluorometil)benzeno (0,38 ml, 2,64 mmol) y se dejó agitar durante 0,5 h adicionales. Se añadió  $NH_4Cl$  ac. sat. (20 ml) y se vertió la mezcla sobre agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $Et_2O$  (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el concentrado bruto mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, del 0 al 50% de  $EtOAc$  en hexanos, elución en gradiente) para proporcionar 3-yodo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

10

15

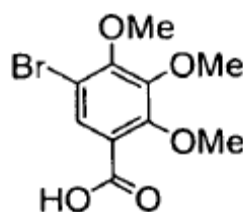
## Ejemplo 178



Se preparó ácido 5-bromotiofen-3-carboxílico mediante un método similar al descrito en Campaigne, E. E.; Bourgeois, R. C. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2445-7. EM ( $m/z$ ) = 206 ( $M-H^+$ ).

20

## Ejemplo 179



## Síntesis de ácido 5-bromo-2,3,4-trimetoxibenzoico

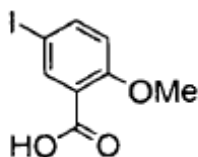
A una disolución de ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico (4,7 g, 22 mmol) y NaOAc (5,5 g, 40 mmol) en 35 ml de AcOH se le añadió a disolución de bromo (1,5 ml, 29 mmol) en 35 ml de AcOH. La reacción se volvió de color rojo, que se desvaneció rápidamente. Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 1 h, momento en el cual se enfrió hasta temperatura ambiental. Se repartió el material entre diclorometano y agua. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se solidificó al reposar. Se disolvió el material en dietil éter y hexanos. La concentración hasta la mitad del volumen dio como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. La filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM  $m/z$ : 293 ( $M+H^+$ ); calculado para

25

30

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>5</sub>: 291,1

## Ejemplo 180



Síntesis de ácido 5-yodo-2-metoxibenzoico

5 Etapa 1. Síntesis de 5-yodo-2-metoxibenzoato de metilo

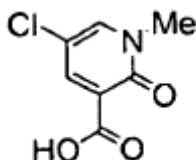
10 A una disolución de ácido 5-yodosalicílico (10,0 g, 38 mmol) en 189 ml de acetona se le añadió carbonato de potasio (23 g, 169 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió sulfato de dimetilo (7,7 ml, 80 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiental y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanco. Se calentó este material con hexanos y se dejó reposar durante 60 h, dando como resultado la formación de cristales. La filtración proporcionó el compuesto del título como agujas de color blanco. EM (ES<sup>+</sup>): 292,9 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>3</sub>: 292,07.

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-yodo-2-metoxibenzoico

15 Se calentó una mezcla de 5-yodo-2-metoxibenzoato de metilo (6,0 g, 21 mmol) y 23 ml de cada uno de MeOH y NaOH 1 N con un condensador de reflujo enfriado con agua hasta 90°C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiental, se añadieron 100 ml agua y se ajustó la disolución a pH 1 con HCl 6 N. Se formó un precipitado espeso de color blanco que se recogió por filtración para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (m/z): 278,9 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>3</sub>: 278,04.

20

## Ejemplo 181

Síntesis de ácido 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílicoEtapa 1. Síntesis de 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

25 A una suspensión de ácido 5-cloro-2-hidroxinicotínico (2,0 g, 12 mmol) y carbonato de cesio (8,2 g, 26 mmol) en 50 ml de DMF se le añadió MeI (1,6 ml, 26 mmol). Se dejó agitar la reacción durante aproximadamente 12 h. Se añadió la mezcla turbia de color amarillo a EtOAc/agua. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo anaranjado. Se repartió el material entre HCl 1 N y EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con HCl 1 N, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto deseado como un sólido de color naranja. EM (m/z): 202,0 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub>: 201,61.

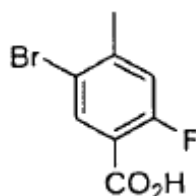
30

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

35 Se calentó una mezcla de 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,36 g, 1,8 mmol) y 2,0 ml de cada uno de MeOH y NaOH 1 N en un vial sellado hasta 80°C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiental y se eliminó el metanol mediante una corriente de nitrógeno. Se añadió agua (2 ml) y se ajustó la disolución a pH 1 con HCl 6 N. Se formó un precipitado espeso de color blanco que se repartió entre agua y diclorometano. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo anaranjado. Se repartió el material entre HCl 1 N y EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con HCl 1 N, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto deseado como un sólido de color naranja claro. EM (m/z): 188,0 (M+H)<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>3</sub>: 187,58.

40

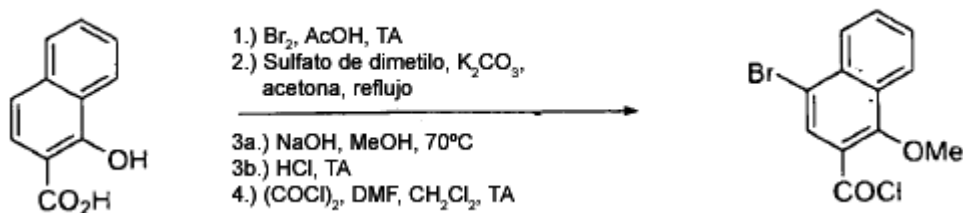
## Ejemplo 182



Se preparó ácido 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzoico mediante un método descrito en la publicación de patente PCT WO 2003/032972.

Ejemplo 182a

5

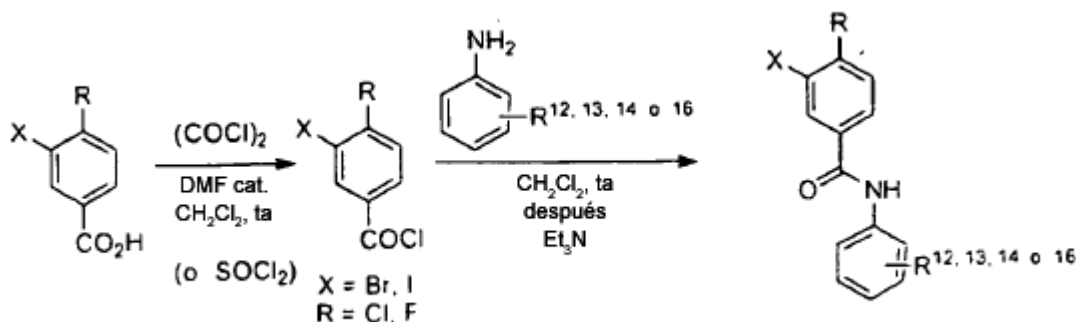


Se preparó el compuesto del título según un procedimiento de la bibliografía publicado en J. Med. Chem. 2001, 44, 1815.

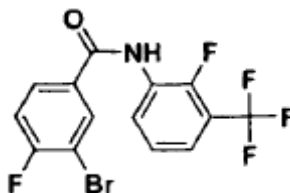
10

Pueden prepararse diversos productos intermedios de anillos A-B unidos diferentes (grupos R<sup>2</sup> sustituidos), que se contemplan en el presente documento, mediante diversos métodos, tales como con anillos A-B con enlace amida, tal como se representa mediante los ejemplos 183-191.

Ejemplo 183



Síntesis de 3-bromo-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



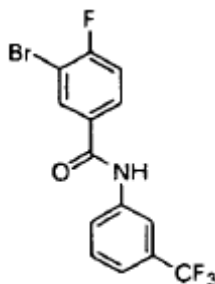
15 Etapa 1: cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoilo

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,739 g, 1,20 ml, 13,7 mmol) a una disolución de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (0,600 mg, 2,74 mmol) y diclorometano (9 ml). Se añadió N,N-dimetilformamida (1 gota) y se agitó la disolución incolora a ta durante 1 h. Se concentró la disolución para proporcionar cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoilo, un sólido de color blanquecino que se usó directamente sin purificación.

20 Etapa 2: 3-bromo-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 5 Se añadió 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (0,515 g, 0,37 ml, 2,88 mmol) a una disolución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzóilo (0,650 g, 2,74 mmol) en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió trietilamina (0,360 g, 0,50 ml, 3,56 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo claro. La trituración con diclorometano y la filtración proporcionaron 3-bromo-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido de color blanco. EM ( $M-H^+$ ) 377,9; calculado para  $C_{14}H_7BrF_5NO$ : 379.

## Ejemplo 184



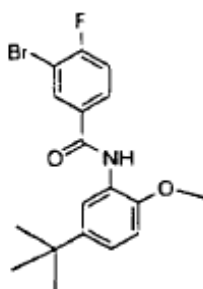
10

## Síntesis de 3-bromo-4-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Se sintetizó 3-bromo-4-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida a partir de 3-trifluorometilanilina y cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzóilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 183, proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM ( $M-H^+$ ) 360,0; calculado para  $C_{14}H_8BrF_4NO$ : 361.

15

## Ejemplo 185

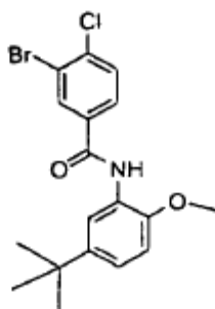


## Síntesis de 3-bromo-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-4-fluorobenzamida

Se sintetizó 3-bromo-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-4-fluorobenzamida a partir de 5-terc-butil-o-anisidina y cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzóilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 183, proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM ( $M+H^+$ ) 380,0; calculado para  $C_{18}H_{19}BrFNO_2$ : 379.

20

## Ejemplo 186



## Síntesis de 3-Bromo-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-4-clorobenzamida

Etapas 1: cloruro de 3-bromo-4-clorobenzóilo

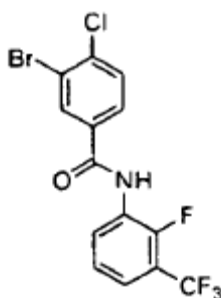


Se preparó cloruro de 3-bromo-4-clorobenzoílo a partir de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico según el procedimiento descrito en el ejemplo 183 para la síntesis de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoílo.

Etapas 2: 3-bromo-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-4-clorobenzamida

- 5 Se sintetizó 3-bromo-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-4-clorobenzamida a partir de 5-terc-butil-o-anisidina y cloruro de 3-bromo-4-clorobenzoílo según el procedimiento descrito en el ejemplo 183, etapa 2. Se obtuvo 3-bromo-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-4-clorobenzamida como un sólido de color blanquecino. EM (M-H<sup>+</sup>) 394,0; calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrClNO<sub>2</sub>: 395.

Ejemplo 187

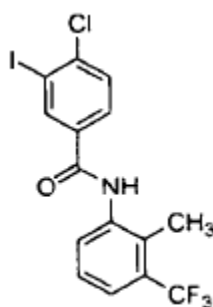


- 10 Síntesis de 3-bromo-4-cloro-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Se sintetizó 3-bromo-4-cloro-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)benzamida a partir de 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina y cloruro de 3-bromo-4-clorobenzoílo según el procedimiento descrito en el ejemplo 183. Se obtuvo 3-bromo-4-cloro-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido de color naranja rojizo. EM (M-H<sup>+</sup>) 393,9; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>BrClF<sub>4</sub>NO: 395.

15

Ejemplo 188



Síntesis de 4-cloro-3-yodo-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

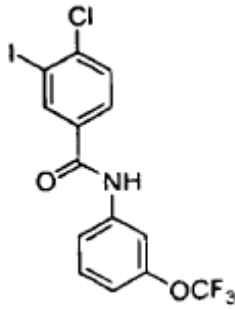
Etapas 1: cloruro de 4-cloro-3-yodobenzoílo

- 20 Se preparó cloruro de 4-cloro-3-yodobenzoílo a partir de ácido 4-cloro-3-yodobenzoico según el procedimiento descrito en el ejemplo 183 para la síntesis de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoílo.

Etapas 2: 4-cloro-3-yodo-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 25 Se sintetizó 4-cloro-3-yodo-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida a partir de 2-metil-3-(trifluorometil)anilina y cloruro de 4-cloro-3-yodobenzoílo según el procedimiento descrito en el ejemplo 183. Se obtuvo 4-cloro-3-yodo-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido de color blanco. EM (M-H<sup>+</sup>) 437,8; calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>INO: 439.

Ejemplo 189



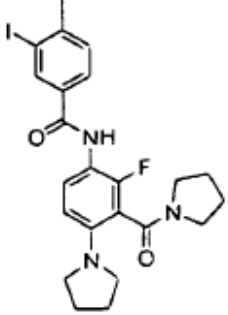
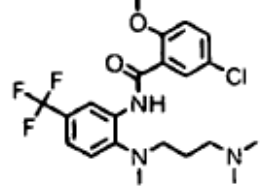
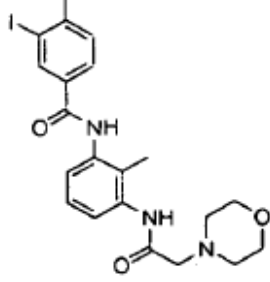
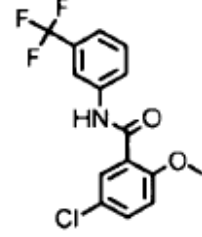
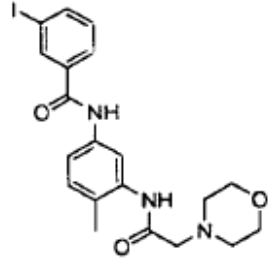
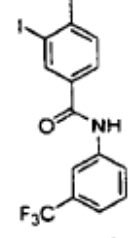
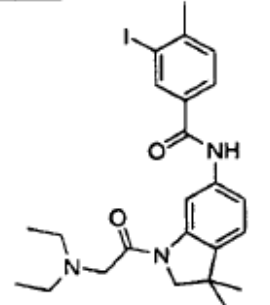
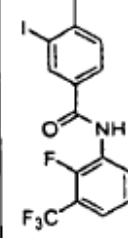
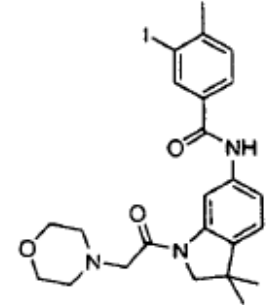
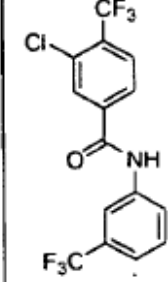
Síntesis de 4-cloro-3-yodo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzamida

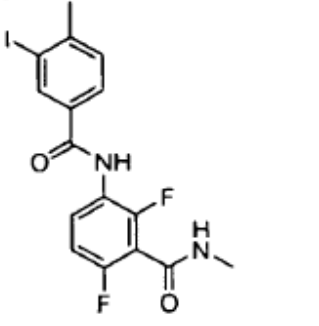
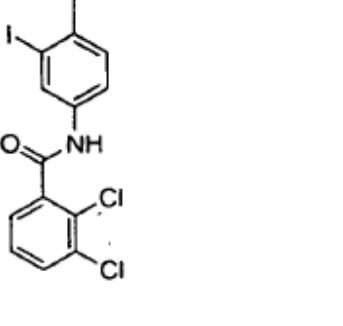
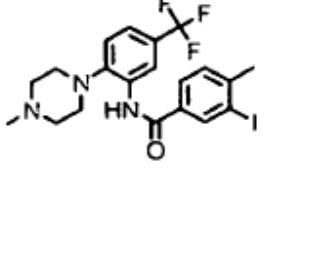
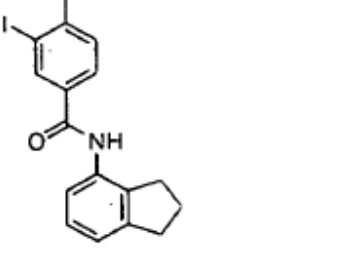
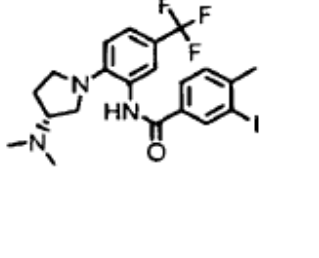
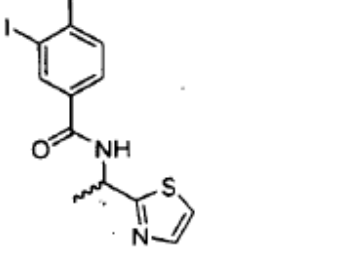
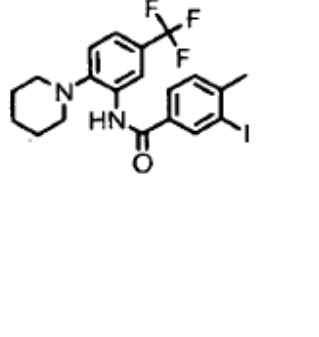
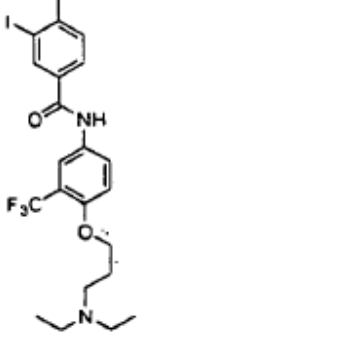
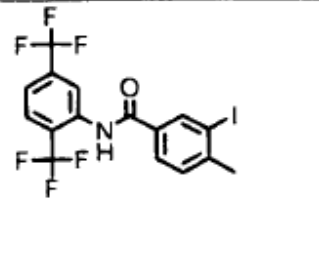
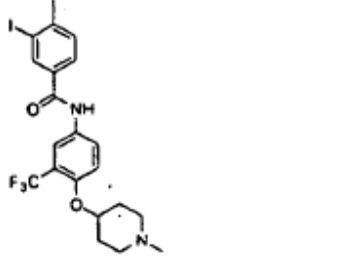
5 Se sintetizó 4-cloro-3-yodo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzamida a partir de 3-(trifluorometoxi)anilina y cloruro de 4-cloro-3-yodobenzoílo según el procedimiento descrito en el ejemplo 183, proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (M-H<sup>+</sup>) 439,8; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>: 441.

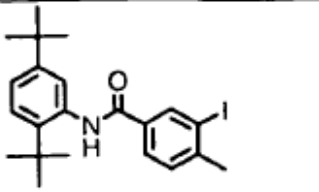
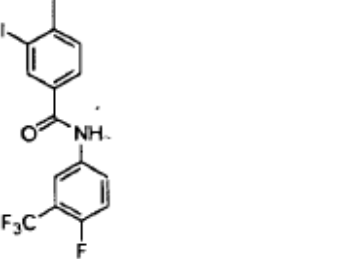
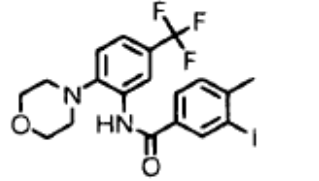
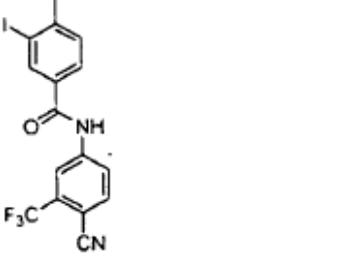
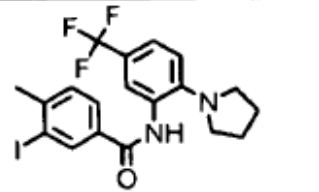
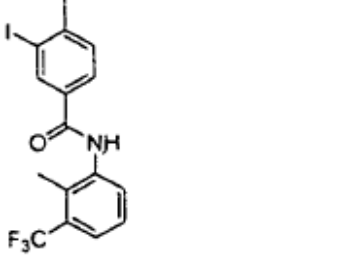
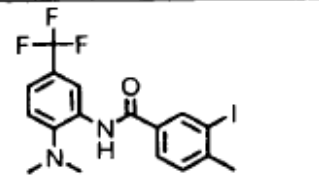
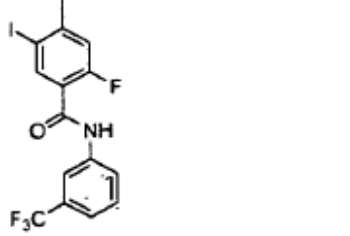
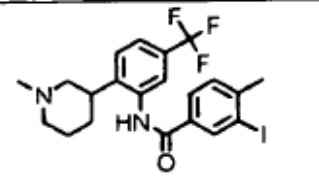
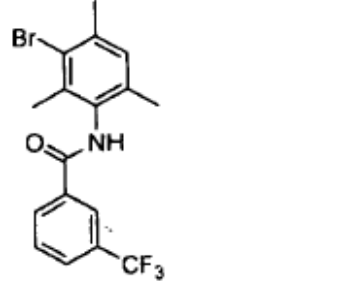
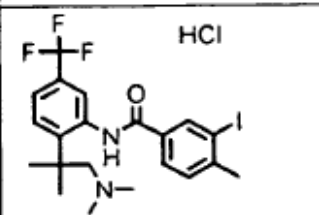
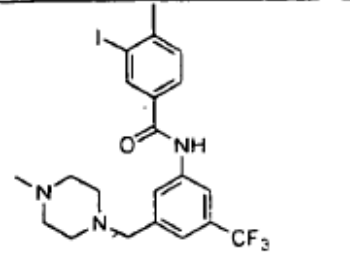
Se prepararon los siguientes productos intermedios de anillos A-B con enlace amida, ejemplos de referencia 190-270, mediante métodos similares al descrito en el ejemplo 183.

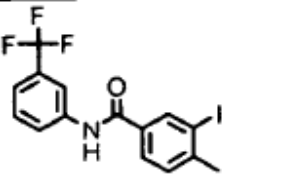
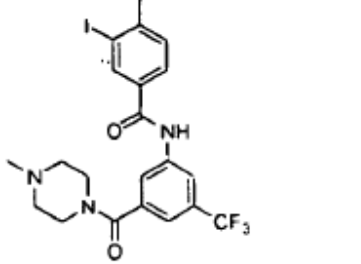
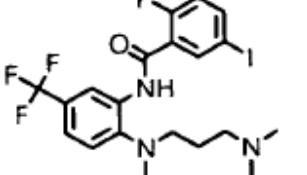
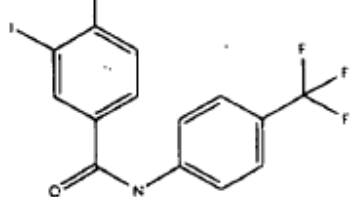
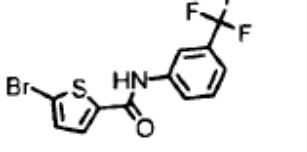
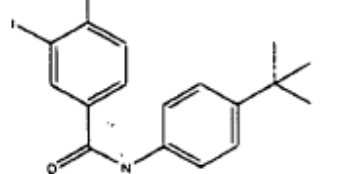
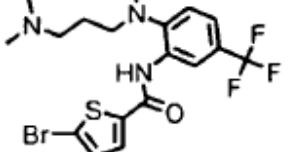
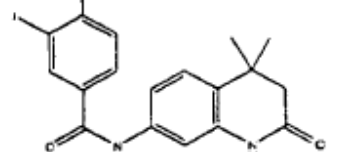
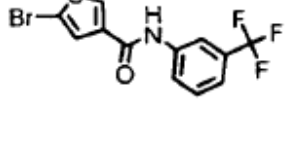
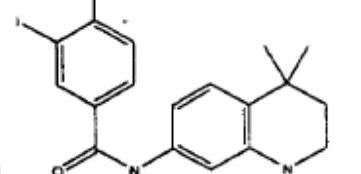
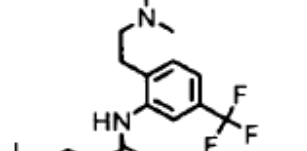
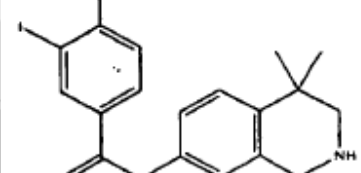
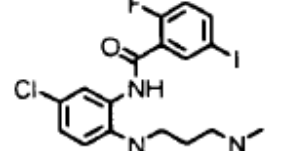
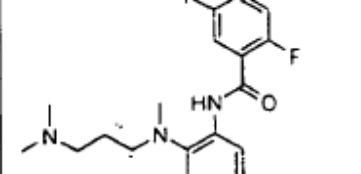
Ejemplo n.º	Estructura	Ejemplo n.º	Estructura
190		233	
191		234	

<p>192</p>		<p>235</p>	
<p>193</p>		<p>236</p>	
<p>194</p>		<p>237</p>	
<p>195</p>		<p>238</p>	
<p>196</p>		<p>239</p>	

<p>197</p>		<p>240</p>	
<p>198</p>		<p>241</p>	
<p>199</p>		<p>242</p>	
<p>200</p>		<p>243</p>	
<p>201</p>		<p>244</p>	

202		245	
203		246	
204		247	
205		248	
206		249	

207		250	
208		251	
209		252	
210		253	
211		254	
212		255	

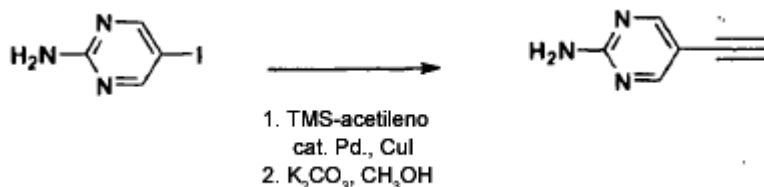
213		256	
214		257	
215		258	
216		259	
217		260	
218		261	
219		262	

220		263	
221		264	
222		265	
223		266	
224		267	
225		268	



226		269	
227		270	
228			
229			
230			
231			
232			

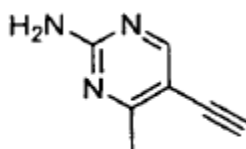
Pueden prepararse diversos anillos C de heteroarilo sustituido con alquino diferentes (piridinas, pirimidinas, quinolinas, quinazolinas, imidazolo-piridinas, y similares), que se contemplan en el presente documento, mediante diversos métodos, tal como se representa mediante los ejemplos de referencia 271-275.



## Síntesis de 2-amino-5-etinilpirimidina

- 5 En un matraz de fondo redondo de 1 l se pusieron 2-amino-5-yodopirimidina (8,0 g, 36,2 mmol), acetonitrilo (300 ml), trietilamina (30 ml), TMS-acetileno (7,68 g, 78,2 mmol), dicloro-bis-trifenilfosfina-paladio (1,26 g, 1,8 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,342 g, 1,8 mmol). Se llenó el recipiente con gas argón y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se llevó el producto bruto a metanol (400 ml). Después se añadió carbonato de potasio en exceso (10 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió carbón activado y se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar un sólido de color tostado, que se añadió a una disolución de metanol al 10% en agua (200 ml). Se aisló el precipitado resultante por filtración, se secó en un horno a vacío hasta obtener una masa constante y proporcionó el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM m/z = 120 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>: 119.
- 10

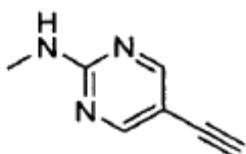
## Ejemplo 272



## Síntesis de 5-etinil-4-metilpirimidin-2-amina

- 15 Se preparó el compuesto del título a partir de 5-yodo-4-metilpirimidin-2-amina (preparada según el método descrito en Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. Synthesis, 1984,3, 252-4) de una manera similar a la descrita en el ejemplo 271 anterior. EM (m/z): 236 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 273



## 20 5-Etinil-N-metilpirimidin-2-amina

Etapa 1: 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina

- Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-bromopirimidina (2,5 g, 13 mmol), clorhidrato de metilamina (7,9 g, 116 mmol) y diisopropiletilamina (18 ml, 103 mmol) en 43 ml de acetonitrilo en un recipiente sellado durante 16 h. Se repartió la reacción entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina. EM m/z = 188 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>: 187.
- 25

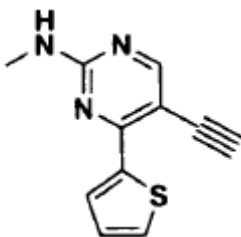
Etapa 2: N-metil-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina

- Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con dicloruro de (bisbenzonitril)paladio (0,23 g, 0,61 mmol), tetrafluoroborato de trit-butilfosfonio (0,35 g, 1,2 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,11 g, 0,61 mmol) bajo argón. Se añadieron 20 ml de dioxano, seguido por diisopropiletilamina (2,6 ml, 18 mmol), 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (2,3 g, 12 mmol) y trimetilsilil-acetileno (3,4 ml, 24 mmol). Se dejó agitar la reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla turbia de color marrón con EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se concentró a vacío para dar un sólido de color marrón. Esto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el 0-50% de EtOAc/diclorometano para dar N-metil-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina como un sólido de color amarillo. EM m/z = 206 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>Si: 205.
- 30
- 35

Etapa 3: 5-etinil-N-metilpirimidin-2-amina

5 A una suspensión espesa de N-metil-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina (2,4 g, 12 mmol) en 60 ml de metanol se le añadió carbonato de potasio (4,8 g, 35 mmol). Se dejó agitar la mezcla turbia rápidamente durante 4 h. Entonces se concentró la mezcla hasta un volumen pequeño y se repartió entre agua y diclorometano. Se extrajo la fase acuosa 5x con diclorometano y 2x con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar N-metil-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina como un sólido de color marrón. EM  $m/z = 134 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_7H_7N_3$ : 133.

## Ejemplo 274



## 10 5-Etinil-N-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-amina

Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina

15 Se enfrió una disolución de tiofeno (3,3 g, 39 mmol) en THF (100 ml) hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 24 ml, 59 mmol) y se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió 2-cloro-5-bromopirimidina (7,5 g, 39 mmol) y se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió DDQ (17,7 g, 78 mmol) con agitación, seguido por la adición de metanol (5 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h y después se calentó hasta  $0^\circ\text{C}$  y después hasta TA. Se vertió la mezcla de reacción en disolución (ac.) de ascorbato de sodio 0,5 M (100 ml) y se dejó agitar durante 1 h. Se trató la mezcla con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con el 100% de diclorometano) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina como un sólido de color amarillo. EM  $m/z = 276 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_8H_4BrClN_2S$ : 275.

20

Etapa 2: 5-bromo-N-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-amina

25 Se cargó un vial de 16 por 100 mm con 5-bromo-2-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina (1,00 g, 3,6 mmol), THF (4 ml), trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) y clorhidrato de metilamina (0,49 g, 7,3 mmol) y agua (0,4 ml). Se tapó el vial y se calentó hasta  $85^\circ\text{C}$  con agitación durante 20 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con del 0 al 4% de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-bromo-N-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-amina. EM  $m/z = 271 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_9H_8BrN_3S$ : 270.

Etapa 3: N-metil-4-(tiofen-2-il)-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina

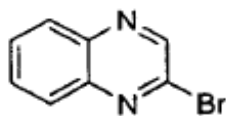
30 Se cargó un tubo de vidrio con pared de 75 ml de grosor con un tapón roscado de teflón con 5-bromo-N-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-amina (0,995 g, 3,68 mmol), acetonitrilo (9 ml), trietilamina (3,00 ml, 3,68 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,259 g, 0,368 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0351 g, 0,184 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,362 g, 3,68 mmol). Se tapó el tubo y se calentó hasta  $90^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-100% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar N-metil-4-(tiofen-2-il)-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina. EM  $m/z = 288 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_{14}H_{17}N_3SSi$ : 287.

35

Etapa 4: 5-etinil-N-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-amina

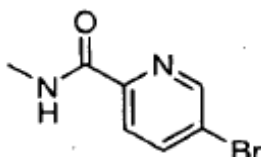
40 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con N-metil-4-(tiofen-2-il)-5-(2-(trimetilsilil)etinil)pirimidin-2-amina (0,518 g, 1,80 mmol), metanol (20 ml) y carbonato de potasio (0,747 g, 5,41 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-100% de acetato de etilo-hexano) para obtener 5-etinil-N-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-amina. EM  $m/z = 216 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_{11}H_9N_3S$ : 215.

## Ejemplo 275



Se preparó 2-bromoquinoxalina de una manera similar a la descrita en Kato, Y.; Okada, S.; Tomimoto, K.; Mase, Tetrahedron Let. 2001, 42, 4849-4851. EM (m/z): 210 (M+H<sup>+</sup>).

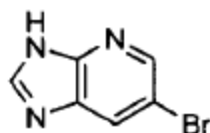
Ejemplo de referencia 276



5

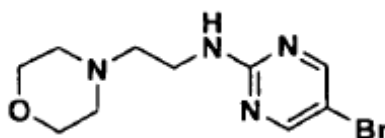
Se preparó 5-bromo-N-metilpicolinamida de una manera similar a la descrita en Markevitch, D. Y.; Rapta, M.; Hecker, S. J.; Renau, T. E. Synthetic Commun. 2003, 33, 3285-3289. EM (m/z): 217 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo de referencia 277



10 Se preparó 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina de una manera similar a la descrita en Yutilov, Y. M.; Lopatinskaya, K. Y.; Smolyar, N. N.; Korol, I. V. Russian Journal of Organic Chemistry 2003,39, 280-281. EM (m/z): 199 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo de referencia 278

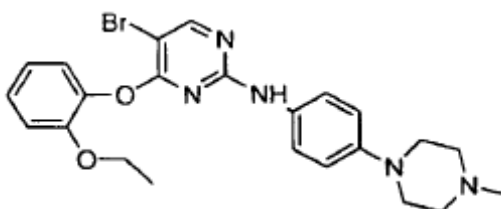


5-Bromo-N-(2-morfolinoetil)pirimidin-2-amina

15 Se cargó un tubo resellable con una disolución de 2-cloro-5-bromopirimidina (1,00 g, 5,17 mmol), N-(2-aminoetil)morfolina (0,808 g, 6,20 mmol), diisopropiletilamina (0,801 g, 1,1 ml, 6,20 mmol) y THF (40 ml). Se calentó la mezcla a 85°C durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-100% de (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio, 90:10:1)-diclorometano) para proporcionar 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)pirimidin-2-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O: 287.

20

Ejemplo de referencia 278a



5-Bromo-4-(2-etocefenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

Etapas 1. 5-Bromo-2-cloro-4-(2-etocefenoxi)pirimidina.

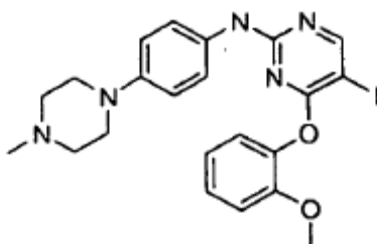
25 A una suspensión de NaH (0,42 g, al 60% en aceite mineral, 10,5 mmol) en DMF (8,0 ml) se le añadió lentamente 2-etocefenol (1,34 g, 9,7 mmol) en MeCN (4,0 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Tras la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió lentamente 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (2,0 g,

8,8 mmol) en MeCN (16,0 ml) y después se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió EtOAc (120 ml) y se lavó con NaOH (30 ml, 0,5 N) y salmuera (25x2 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (del 10% al 30% de EtOAc en hexanos, elución en gradiente) para proporcionar la 5-bromo-2-cloro-4-(2-etoxifenoxi)pirimidina. EM m/z = 330 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 329.

#### Etapa 2. 5-Bromo-4-(2-etoxifenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

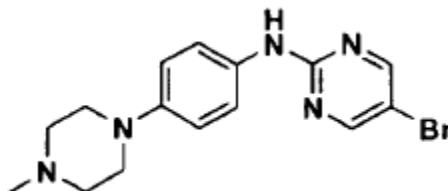
A una disolución de 5-bromo-2-cloro-4-(2-etoxi)pirimidina (0,8 g, 2,4 mmol) y 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (0,51 g, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (20x2 ml) y salmuera (20x3 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (del 10% al 50% de EtOAc en hexanos, elución en gradiente) para conseguir la 5-bromo-4-(2-etoxifenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina. EM m/z = 485 [M+1]<sup>+</sup>. Calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 484.

#### Ejemplo de referencia 278b



Se preparó el compuesto anterior, 5-yodo-4-(2-metoxifenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina, mediante un método similar al descrito en el ejemplo 278a. EM m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>; calculado para: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 517,36.

#### Ejemplo de referencia 278c



5-Bromo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

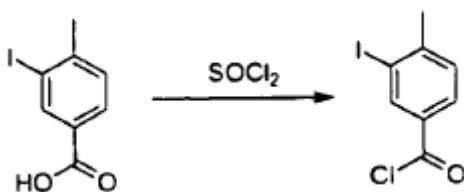
Se cargó un tubo resellable con 2-cloro-5-bromopirimidina (1,00 g, 5,21 mmol), 4-(N-metilpiperazin)anilina (1,20 g, 6,25 mmol), ácido trifluoroacético (1,78 g, 1,20 ml, 15,6 mmol) e isopropanol (50 ml). Se selló el tubo y se agitó la mezcla a 100°C durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con el 0-100% de (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio, 90:10:1)-diclorometano) para proporcionar 5-bromo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina. EM m/z = 348, 350 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>: 348.

#### Síntesis general de cloruros de ácido



Aunque los expertos habituales en la técnica aprecian fácilmente cómo preparar un cloruro de ácido, los siguientes ejemplos de referencia 279 y 280 representan métodos utilizados en la preparación de compuestos representativos de fórmulas I-III.

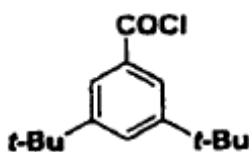
#### Ejemplo 279



## Cloruro de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se pusieron ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (10 g, 38,175 mmol) y cloruro de tionilo (25 ml, 344 mmol). Se dejó agitar la reacción a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se puso el concentrado a un alto vacío durante aproximadamente 24 h y proporcionó el cloruro de ácido del título como un sólido de color amarillo claro.

## Ejemplo 280

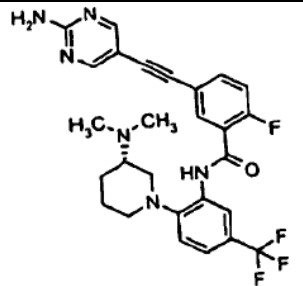
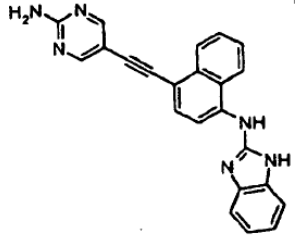
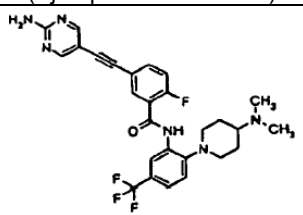
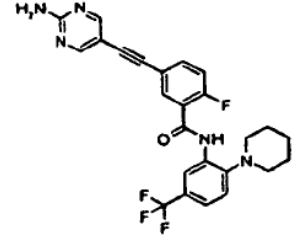
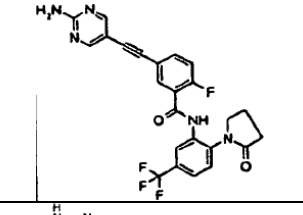
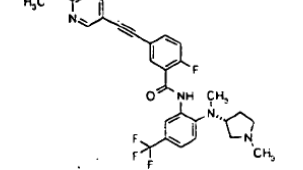
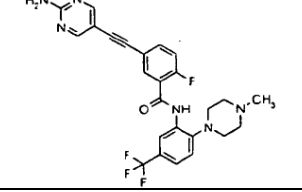


## Cloruro de 3,5-di-terc-butilbenzoilo

- 10 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,542 g, 0,37 ml, 4,27 mmol) a una disolución de ácido 3,5-di-terc-butilbenzoico (0,200 g, 0,853 mmol) y diclorometano (4 ml). Se añadió N,N-dimetilformamida (1 gota) y se agitó la disolución incolora a TA durante 3 h. Se concentró la disolución para proporcionar cloruro de 3,5-di-terc-butilbenzoilo como un aceite de color amarillo.
- 15 Se prepararon los siguientes cloruros de ácido según los métodos descritos en el ejemplo 280 anterior. Cloruro de 1-metil-1H-indol-2-carbonilo, cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 2-cloro-3-metilbenzoilo y cloruro de 2-cloro-3-fluorobenzoilo.

Los siguientes ejemplos 281-351, preparados usando muchos de los elementos estructurales descritos anteriormente, deben ayudar a entender la presente invención.

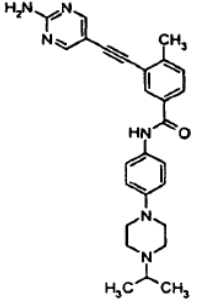
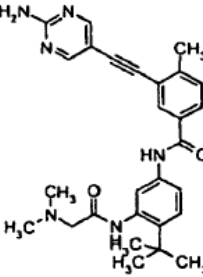
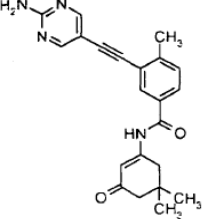
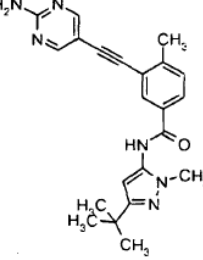
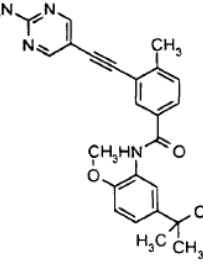
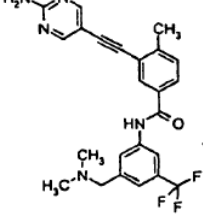
Ej. n.º	Estructura	Nombre del compuesto	PM	EM: M+H <sup>+</sup>	Método
281	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	5-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(metiloxi)benzamida	524,544	525	A1
282	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	N-(4-((2-amino-5-pirimidinil)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	382,344	383	B1
283	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	N-(4-((2-amino-5-pirimidinil)etil)fenil)-1H-benzimidazol-2-amina	326,362	327	C2

284		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	526,535	527	A1
285	 (Ejemplo de referencia)	N-(4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-1-naftalenil)-1H-bencimidazol-2-amina	376,421	377	C2
286		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(4-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	526,535	527	A1
287		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	483,467	484	A1
288		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	483,423	484	A1
289		2-fluoro-5-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	526,535	527	A1
290		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	498,482	499	A1

291		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	485,396	486	A1
292		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	498,438	499	A1
293		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	526,535	527	A1
294		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-oxo-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	498,438	499	A1
295		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3R)-3-((dimetilamino)metil)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	526,535	527	A1
296		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-((2-(dimetilamino)etil)oksi)fenil)-4-metilbenzamida	415,495	416	A1
297		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(4-(trifluorometil)-2-piridinil)benzamida	397,359	398	A1

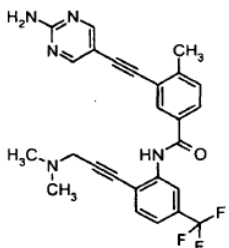
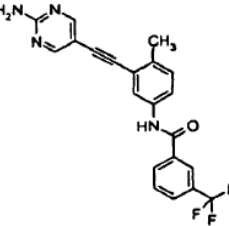
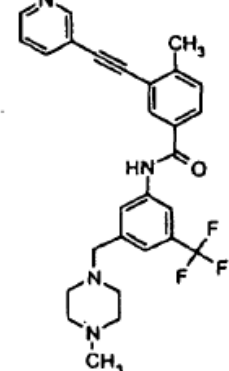
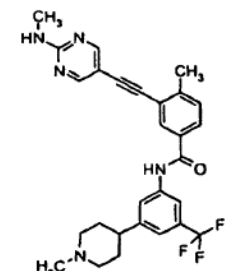
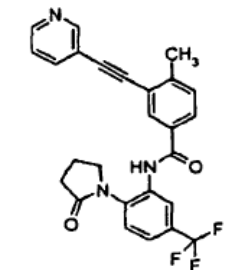
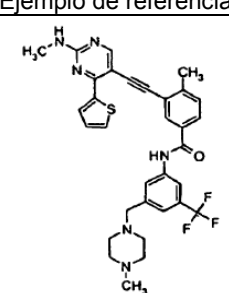


298		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	414,361	415	A1
299		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	426,396	427	A1
300		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-etil-2-piridinil)-4-metilbenzamida	357,415	358	A1
301		4-metil-3-((2-((4-morfolinil)etil)amino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	509,529	510	D1
302		4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-metilbenzamida	414,361	415	A1
303		4-metil-3-((2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	570,616	571	D1
304		3-((6-amino-3-piridinil)etnil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	395,382	396	D1

305		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)fenil)benzamida	454,575	455	A1
306		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-(1,1-dimetiletil-3-((N,N-dimetilglicil)amino)fenil)-4-metilbenzamida	484,601	485	A1
307		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexen-1-il)-4-metilbenzamida	374,442	375	A1
308		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzamida	388,473	389	A1
309		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metilbenzamida	414,506	415	A1
310		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	453,466	454	A1

311	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-3-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	508,545	509	A1
312		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	479,46	480	A1
313		N-(3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida	396,371	397	A1
314		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	479,504	480	A1
315		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(4-morfolinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	495,503	496	A1
316		3-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	522,572	523	A1
317		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	479,46	480	A1

318		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	481,432	482	A1
319		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-ciano-2-piridinil)-4-metilbenzamida	354,372	355	A1
320		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(3-(4-morfolinil)propil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	523,556	524	A1
321		4-metil-3-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	522,572	523	A1
322		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	536,599	537	A1
323		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(3-(dimetilamino)-1-propin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	477,488	478	A1

324		3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(3-(dimetilamino)-1-propin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	477,488	478	A1
325		N-(3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida	396,371	397	A1
326	 (Ejemplo de referencia)	4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-piridiniletinil)benzamida	492,542	493	A1
327		4-metil-3-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	507,557	508	A1
328	 (Ejemplo de referencia)	4-metil-N-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-piridiniletinil)benzamida	463,457	464	A1
329		4-metil-3-((2-(metilamino)-4(2-tienil)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	604,698	605	A1

	(Ejemplo de referencia)				
330		4-metil-3-((2-((1-metiletil)amino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	550,626	551	A1
331		4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-1-(metiloxi)-2-naftalencarboxamida	574,604	575	A1
	(Ejemplo de referencia)				
332		4-metil-3-((4-((2-(metiloxi)fenil)oxi)-2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	692,739	693	D1
	(Ejemplo de referencia)				
333		N-(3-metil-4-((4-((2-(metiloxi)fenil)oxi)-2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-5-pirimidinil)etnil)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea	707,753	708	D1
	(Ejemplo de referencia)				
334		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidini)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(metiloxi)benzamida	509,486	510	A1
	(Ejemplo de referencia)				
335		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(4-tiomorfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	501,506	502	A1
	(Ejemplo de referencia)				
336		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	526,535	527	A1

337		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	512,509	513	A1
338		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	485,439	486	A1
339		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	512,509	513	A1
340		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((2-(4-morfolinil)etil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	529,492	530	A1
341		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((1S,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	510,493	511	A1
342		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	513,493	514	A1
343		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(((3S)-1-etil-3-pirrolidinil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	513,495	514	A1

344		5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(((3S)-1-etil-3-piperidinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	527,52	528	A1
345		N-(2-(((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)benzamida	540,562	541	A1
346		5-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida	540,562	541	A1
347	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	N-ciclopropil-4-metil-3-((2-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-5-pirimidinil)etnil)benzamida	405,499	406	A1
348	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	N-(4-((2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-5-pirimidinil)etnil)fenil)-1H-bencimidazol-2-amina	500,607	501	C2
349	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	N-(4-((2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-5-pirimidinil)etnil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	556,589	557	B1
350	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	4-((2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	556,589	557	A1
351		N-(4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)fenil)-2-(fenilamino)benzamida	405,459	406	B1



	(Ejemplo de referencia)				
--	-------------------------	--	--	--	--

### Evaluación biológica

Los siguientes ensayos pueden emplearse para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de proteína cinasas. Los compuestos descritos en el presente documento se han sometido a prueba en uno o más de estos ensayos, y han mostrado actividad. Se sometieron a prueba compuestos representativos de la invención y se encontró que presentaban valores de  $CI_{50}$  de 25  $\mu M$  o menos en uno cualquiera de los ensayos descritos, demostrando y confirmando de ese modo la utilidad de los compuestos de la invención como inhibidores de proteína cinasas y en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inmunitarias, trastornos proliferativos, enfermedades angiogénicas, etc.

#### Ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de cinasa Tie-2.

Se midieron las  $CI_{50}$  para la inhibición de la enzima cinasa Tie-2 para compuestos individuales usando un ensayo de HTRF, utilizando el siguiente procedimiento:

En una placa de 96 pocillos (disponible de Costar Co.) se colocó 1 ul de cada compuesto de prueba y patrón por pocillo en DMSO al 100% que tenía una concentración de compuesto final de 25  $\mu M$  (dilución de 10 puntos, 3 veces). A cada pocillo se le añadieron 20 ul de una mezcla de reacción formada a partir de Tie-2 (4,0 ul; de una disolución madre 10 mM disponible de Gibco), el 0,05% de BSA (0,1 ul; a partir de una disolución madre al 10% disponible de Sigma-Aldrich Co.), 0,002 mM de BLC HER-2 KKK (péptido de cadena larga biotilado; 0,04 ul; a partir de una disolución madre 0,002 mM), una concentración de 0,01 mM de ATP (0,02 ul; disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Co.) y el resto de la disolución era agua (15,84 ul) para preparar un volumen total de 20 ul/pocillo.

Se inició la reacción en cada pocillo añadiendo 20 ul por pocillo de una preparación de enzimas que consistía en una concentración de 50 mM de Hepes (1,0 ul; a partir de una disolución madre 1000 mM disponible comercialmente de Gibco Co.), una concentración del 0,05% de BSA (0,1 ul), 4 mM de DTT (0,08 ul; a partir de una disolución madre 1000 mM disponible de Sigma-Aldrich Co.), una concentración de  $2,4 \times 10^{-7}$  de Tie-2 (0,02 ul, a partir de una disolución madre 4 mM), siendo el volumen restante agua (18,8 ul) para diluir la preparación de enzimas hasta un volumen total de 20 ul. Se incubó la placa durante aproximadamente 90 minutos a TA. Tras la incubación, se añadieron a cada pocillo 160 ul de una mezcla de detección filtrada, preparada a partir de 0,001 mg/ml de SA-APC (0,0765 ul; disponible como una disolución madre 2,09 mg/ml de Gibco), una concentración de 0,03125 nM de Eu-Ab (0,1597 ul; disponible en una disolución madre 31,3 nM de Gibco), siendo el volumen restante tampón de detección (159,73 ul), para detener la reacción en los mismos. Entonces se dejó equilibrar la placa durante aproximadamente 3 h y se leyó en un lector de fluorescencia Ruby-Star (disponible de BMG Technologies, Inc.) usando un ajuste de 4 parámetros usando la actividad base para calcular las  $CI_{50}$  correspondientes para los compuestos de prueba y patrón en cada pocillo. Se encontró que los siguientes compuestos a modo de ejemplo tenían  $CI_{50}$  para la inhibición de Tie-2 tal como se mide mediante el ensayo de HTRF inferiores o iguales a 10  $\mu M$ : ejemplos 1-44, 46-64, 66-67, 69-77, 79 y 81-92.

Ensayo DELFIA basado en células de Tie-2

#### Día 1 – Preparación de las placas

Se obtuvieron tres frascos de 175 ml de células EAHY926 de la University of N. Carolina. Se tripsinizaron todas las células (es decir, se lavaron con 20 ml de PBS seguido por 3 ml de tripsina-EDTA obtenido de Gibco Co., n.º de cat. 25300-054, durante 5 min. a TA), luego se cultivaron en una disolución de medio de crecimiento que contenía medio de cultivo DMEM (alto contenido en glucosa, Gibco Co., n.º de cat. 1965-092), el 10% de suero FBS (Gibco Co., n.º de cat. 10099-141) y P/S (penicilina-estreptomicina-glutamina; Gibco Co., n.º de cat. 10378-016). Se contaron las células usando un contador Z2® coulter®. Se sembraron en placa las células en cuatro placas de cultivo tisular de 24 pocillos (Costar Co., n.º de cat. 353047) para que contuvieran inicialmente  $4 \times 10^5$  células/ml por pocillo, y luego se cargaron hasta un volumen de 500 ul que tenía una densidad celular final de  $2 \times 10^5$  células/pocillo. Se incubaron las células durante 5 o más horas a 37°C bajo un 5% de  $CO_2$ . Se eliminó el medio de cultivo DMEM + el 10% de suero + P/S y se lavaron las células dos veces con 500 ul de PBS (sin  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$ ; Gibco Co., n.º de cat. 14190-136) a TA. Se añadieron 500 ul del 0,5% de FBS + F12 (mezcla de nutrientes F12; Gibco Co., n.º de cat. 11765-054) a cada pocillo y se incubaron las células a 37°C durante la noche (aproximadamente 15 h).

Se diluyeron 100 ug de anticuerpo anti-hTie2 (R & D Systems, Inc., n.º de cat. AF313) con 10 ml de PBS helado para preparar una disolución madre con una concentración de anticuerpo de 10 ug/ml. Se recubrió una microplaca de 96 pocillos (Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. AAAND-0001) con 100 ul de la disolución madre de anticuerpo anti-Tie2 y se almacenaron las placas recubiertas a 4°C durante la noche.

#### Día 2 – Preparación de placas de compuestos

Se reemplazaron los medios en la microplaca por una preparación de 500 ul de DMEM + el 1% de BSA (albúmina sérica bovina; ICN Biomedicals, Inc., n.º de cat. 160069). Se colocaron 20 ul de un compuesto de referencia de Tie2

seleccionado en un pocillo seleccionado de la placa de 96 pocillos, y se diluyó 1:4 con DMSO al 100% desde una concentración inicial de aproximadamente 10 mM hasta una concentración final de aproximadamente 2,5 mM, luego se diluyó 1:3 con DMSO al 100% para una dilución de 10 puntos hasta una concentración final de aproximadamente 0,128 uM.

5 Se diluyeron de manera similar compuestos de prueba (10 ul de una concentración 10 mM) 1:4 con DMSO al 100% para obtener una concentración de muestra de aproximadamente 2,5 mM, luego se diluyeron 1:3 para una dilución de 10 puntos para obtener finalmente una concentración de aproximadamente 0,128 uM para cada compuesto de prueba. 20 ul de DMSO al 100% sirvieron como controles positivos, mientras que 10 ul de la concentración 2,5 mM del compuesto de referencia sirvieron como control negativo.

10 Se añadió una alícuota de 2 ul de cada pocillo (compuestos de prueba, controles positivo y negativo) en la placa de 96 pocillos a pocillos designados en la placa de cultivo celular de 24 pocillos (1:250). Se incubó la placa de cultivo durante 2,5 a 37°C en una atmósfera de aproximadamente un 5% de CO<sub>2</sub>.

15 Se estimuló el ligando de Tie-2 con la siguiente serie de preparaciones: (1) se descongelaron aproximadamente 0,5 ml de un cóctel de inhibidores de proteasas (Sigma-Aldrich Co., n.º de cat. P8340); (2) para preparar el inhibidor de fosfatasa, se preparó una disolución madre de NaVO<sub>4</sub> 300 mM (Sigma-Aldrich Chem. Co., n.º de cat. S6508-10G) en PBS y se almacenó a TA. Se prepararon dos alícuotas de 1 ml de la disolución de NaVO<sub>4</sub> en dos viales separados añadiendo 100 ul de la disolución madre de NaVO<sub>4</sub> a 900 ul de PBS a TA y se activó cada disolución añadiendo 6 ul de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a cada vial. Se mezclaron ambas disoluciones de NaVO<sub>4</sub>, se envolvieron en papel de aluminio y se almacenaron a TA durante 15 min.

20 Se lavaron tres veces las placas Delfia, que contenían 200 ul de PBS + el 0,1% de TWEEN20, y se bloquearon añadiendo 200 ul de una disolución diluida de BSA al 5% (se diluyeron 16 ml de disolución madre de BSA al 7,5%, disponible de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. CR84-100, con 8 ml de PBS a temperatura ambiente). Entonces se almacenaron las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora.

25 Se diluyeron 100 ul de disolución de BSA al 35% con 3,4 ml de PBS helado para preparar una disolución del 1% de BSA/PBS. Se diluyeron 100 ul de esta disolución del 1% de BSA/PBS con 900 ul de PBS helado. Se reconstituyó hAng1 con 250 ul de PBS helado + el 0,1% de BSA para preparar una concentración de 100 ug/ml en disolución. Se separó la disolución en alícuotas de 70 ul y se almacenó a -80°C.

30 Se diluyó 1 ml de la disolución 30 mM de NaVO<sub>4</sub>/PBS con 99 ml de PBS helado para formar una concentración de 300 uM. Se mantuvo la disolución fría sobre hielo. Se añadieron 210 ul del NaVO<sub>4</sub> activado y 280 ul de la preparación de inhibidores de proteasas a 21 ml de tampón RIPA y se mantuvo frío sobre hielo.

#### Diluir hAng1 y estimular células:

Se añadieron 70 ul de la disolución madre 100 ug/ml a 700 ul en el 1% de BSA/DMEM (1:10) hasta una concentración de 10 ug/ml, y se almacenó sobre hielo. Se añadieron 5 ul de esta preparación de hAng1 10 ug/ml a cada pocillo de la placa de 24 pocillos. Se agitó la placa a 700 rpm a 37°C durante aproximadamente 2,5 minutos.

35 Tras agitar, se incubaron los pocillos durante 7,5 min. a 37°C. Se eliminaron los medios y se añadieron 400 ul de PBS helado + NaVO<sub>4</sub> 300 uM. Se mantuvieron los pocillos sobre hielo durante al menos 5 min. y se lavaron 1 X con PBS helado + NaVO<sub>4</sub> 300 uM. Se dieron golpecitos suaves a los pocillos con una servilleta de papel seca. Se lisaron las células con 150 ul de RIPA, 300 uM de NaVO<sub>4</sub> y 100 ul/1\*10<sup>7</sup> células de cóctel de inhibidores de proteasas (adquirido de Sigma-Aldrich, n.º de cat. P8340). Se incubó la disolución, luego se agitó sobre hielo durante 30 min.

40 Se eliminó la disolución de bloqueo de BSA de las placas de 96 pocillos, que entonces se secaron dándoles golpecitos suaves. Se añadieron 140 ul de lisado celular a la placa recubierta con anticuerpos y se incubó la placa a 4°C durante 2 horas.

45 Se diluyó concentrado de tampón de lavado Delfia 25X (adquirido de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. 1244-114) con 24 partes de agua DDI para obtener una disolución de lavado. Se eliminó el lisado y se lavó la placa tres veces cada una con 400 ul de disolución de lavado Delfia. Se secó la placa dándole golpecitos suaves con una servilleta de papel.

50 Se diluyó el clon anti-fosfotirosina 4G10 (adquirido de Upstatebiotech Co., n.º de cat. 05-321) con tampón de ensayo Delfia (adquirido de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. 1244-1111) para preparar una disolución de aproximadamente 1 ug/ml de concentración. Se añadieron 100 ul de anticuerpo a la placa y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora. Se lavó de nuevo la placa tres veces con 400 ul antes de tiempo de la disolución de lavado Delfia.

Se diluyó el anticuerpo anti-ratón marcado con Eu-N1 (adquirido de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. AD0124) con tampón de ensayo Delfia para preparar una disolución de aproximadamente 0,1 ug/ml de concentración.

Se añadieron 100 ul de anticuerpo a la placa y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora. Se lavó la placa de nuevo con tampón de lavado Delfia tres veces tal como se describió anteriormente. Se añadieron 100 ul

de disolución de potenciación Delfia (adquirida de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. 1244-105) a cada pocillo y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 5 min. en la oscuridad.

Se midió la señal de europio con un contador multimarcador Victor (Wallac modelo 1420) mientras se agitaba (agitación rápida, lineal, 0,10 mm durante 1 s) usando un protocolo de europio.

- 5 Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste en XLFit. Entonces se determinaron los valores de  $CI_{50}$  usando el software Grafit. Se encontró que la mayoría de los compuestos de los ejemplos 1-92 tenían una  $CI_{50}$  inferior a 25  $\mu M$  en el ensayo Delfia basado en células de Tie-2.

10 También se encontró que los compuestos de la invención también tenían actividad inhibitoria con respecto a otras enzimas cinasas. Por ejemplo, se encontró que los compuestos eran inhibidores de Lck. Se usaron los ensayos a modo de ejemplo descritos tal como sigue para realizar tal determinación.

#### Ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de cinasa LCK

15 En ensayo de HTRF de LCK comienza con LCK que en presencia de ATP fosforila el péptido biotinilado gastrina. Se incubaba la reacción durante 90 min. Para extinguir el ensayo, se añaden reactivos de detección que detienen la reacción tanto diluyendo la enzima como quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Una vez añadidos los reactivos de detección, se incubaba el ensayo durante 30 min. para permitir el equilibrado de los reactivos de detección.

20 El ensayo de HTRF de LCK está compuesto por 10  $\mu l$  de compuesto en DMSO al 100%, 15  $\mu l$  de ATP y gastrina biotinilada, y 15  $\mu l$  de LCK KD GST (225-509) para un volumen final de 40  $\mu l$ . La concentración final de gastrina es de 1,2  $\mu M$ . La concentración final de ATP es de 0,5  $\mu M$  ( $K_m$  ap. = 0,6  $\mu M \pm 0,1$ ) y la concentración final de LCK es de 250 pM. Las condiciones del tampón son las siguientes: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl 20 mM, MnCl 5 mM, DTT 2 mM, el 0,05% de BSA.

25 Se extingue el ensayo y se detiene con 160  $\mu l$  de reactivo de detección. Los reactivos de detección son los siguientes: tampón compuesto por Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, el 0,05% de BSA, el 0,1% de Tween20. Se añade a este tampón, antes de leer, esteptavidina-alofocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,0004 mg/ml, y anti-fosfotirosina europilado (Eu-anti-PY) a una conc. final de 0,025 nM.

Se lee la placa de ensayo o bien en un instrumento Discovery o bien un instrumento RubyStar. El eu-anti-PY se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar la SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a la estrecha proximidad al Eu-anti-PY por la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-PY libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

30 Se realizan ensayos para otras cinasas de un modo similar al descrito anteriormente, variando las concentraciones de enzima, sustrato peptídico y ATP añadidas a la reacción, dependiendo de la actividad específica de la cinasa y  $K_m$  medidas para los sustratos.

#### Reacción de linfocitos mixtos humanos (huMLR):

35 El fin de este ensayo es someter a prueba la potencia de inhibidores de activación de células T en un modelo *in vitro* de estimulación de células T alogénicas. Se incuban linfocitos de sangre periférica humanos (hPBL;  $2 \times 10^5$ /pocillo) con células linfoblastoides B tratadas con mitomicina C (línea celular JY;  $1 \times 10^5$ /pocillo) como estimuladores alogénicos en presencia o ausencia de diluciones de posible compuesto inhibidor en placas de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Se incuban estos cultivos a 37°C en un 5% de CO<sub>2</sub> durante 6 días en total. Se mide la respuesta proliferativa de los hPBL mediante la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina durante la noche entre los días 5 y 6 tras el inicio del cultivo. Se recogen las células sobre filtros de fibra de vidrio y se analiza la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina en el ADN mediante un contador de centelleo líquido.

#### Ensayo de proliferación/supervivencia de Jurkat:

45 El fin de este ensayo es someter a prueba el efecto citotóxico/antiproliferativo general de los compuestos sobre la línea de células T humanas Jurkat. Se siembran células Jurkat ( $1 \times 10^5$ /pocillo) en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos con o sin diluciones de compuesto y se cultivan durante 72 h a 37°C en un 5% de CO<sub>2</sub>. Se determina el número de células viables durante las últimas 4 h de cultivo añadiendo 10  $\mu l$ /pocillo de colorante WST-1. La conversión del colorante WST-1 se basa en el transporte de electrones mitocondrial activo para la reducción del colorante de tetrazolio. Se leyó la conversión del colorante mediante la DO a 450-600 nm.

#### Ensayo de proliferación y secreción de IL-2 por células T inducidas con anticuerpo anti-CD3/CD28:

50 El fin de este ensayo es someter a prueba la potencia de inhibidores de la ruta de señalización de CD28 y receptor de células T (TCR; CD3) en células T humanas. Se purifican células T a partir de linfocitos de sangre periférica humanos (hPBL) y se incuban previamente con o sin compuesto antes de la estimulación con una combinación de un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28 en placas de cultivo tisular de 96 pocillos ( $1 \times 10^5$  células T/pocillo).

Se cultivan las células durante ~20 h a 37°C en un 5% de CO<sub>2</sub>, luego se cuantifica la IL-2 secretada en los sobrenadantes mediante ELISA de citocinas (Pierce/Endogen). Entonces se pulsan las células que quedan en los pocillos con <sup>3</sup>H-timidina durante la noche para evaluar la respuesta proliferativa de células T. Se recogen las células sobre filtros de fibra de vidrio y se analiza la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina en el ADN mediante un contador de centelleo líquido. Para fines de comparación, pueden usarse ácido forbolmirístico (PMA) e ionóforo de calcio en combinación para inducir la secreción de IL-2 a partir de células T purificadas. Pueden someterse a prueba posibles compuestos inhibidores para determinar la inhibición de esta respuesta tal como se describió anteriormente para anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28.

Se realizan ensayos para otras cinasas de un modo similar al descrito anteriormente, variando las concentraciones de enzima, sustrato peptídico y ATP añadidas a la reacción, dependiendo de la actividad específica de la cinasa y Km medidas para los sustratos.

Los compuestos a modo de ejemplo 1-23, 25-54, 56-64, 66-67, 69-77, 81-83 y 85-92 mostraron un valor de CI<sub>50</sub> promedio de 10 uM o menos en el ensayo de HTRF humano para la inhibición de la enzima cinasa Lck.

### Indicaciones

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de inflamación, cáncer y enfermedades relacionadas. Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de cinasas en general, y actividad inhibidora de cinasas en particular. En una realización de la invención, se da a conocer un método de modulación de una enzima proteína cinasa en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I y II. En otra realización, la enzima cinasa es ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes o Zap70.

Diversos de los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora selectiva para enzimas cinasa receptoras específicas, incluyendo Tie-2, Lck, p38 y VEGFR/KDR. Por consiguiente, los compuestos de la invención serán útiles en terapia como agentes antineoplasia, agentes antiinflamatorios o para minimizar efectos perjudiciales de Tie-2, Lck, VEGF y/o p38.

Los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejidos blandos y huesos); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular del tiroides y sarcoma de Kaposi). Los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular de huesos; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Basándose en la capacidad para modular cinasas que tienen un impacto sobre la angiogénesis, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades proliferativas. Particularmente, estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoides inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumores, derrames turbios, colagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis posinfecciosa (en la que no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en o dentro de la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o cualquier combinación adicional de los mismos. Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (una) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial, por ejemplo, puede ser consecuencia de, o estar asociada con, una enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis

reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de inflamación, por ejemplo estados o enfermedades inflamatorias, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones de los tendones y las vainas de los tendones. Tal inflamación puede, por ejemplo, ser consecuencia de, o estar asociada con, enfermedad o adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo en particular estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiositis. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento de inflamación, por ejemplo, estado o enfermedad inflamatoria, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, efectos colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre del arañazo del gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad del estroma de los ovarios, característica del síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que la hiperpermeabilidad vascular, los derrames, los exudados, la extravasación de proteínas o el edema son una manifestación de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, promoviendo la proliferación del estroma (por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis no deseada, edema o deposición de estroma en infecciones virales tales como herpes simple, herpes zóster, SIDA, sarcoma de kaposi, infecciones protozoarias y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de la grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, foveas ópticas, desprendimiento crónico de la retina, complicaciones tras cirugía láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, derrames pericárdicos o pleurales inducidos por tumor y ascitis maligna.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir otras proteína cinasas, incluyendo por ejemplo, Src, fgf, c-Met, ron, ckit y ret, y por tanto pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína cinasas. Más específicamente, los compuestos de la presente invención inhiben la familia Src de proteína tirosina cinasas tales como Lck, Fyn(B), Fyn(T), Lyn, Src, Yes, Hck, Fgr y Blk, y por tanto son útiles en el tratamiento, incluyendo la prevención y terapia, de trastornos asociados con proteína tirosina cinasas tales como trastornos inmunológicos. "Trastornos asociados con proteína tirosina cinasas" son los trastornos que resultan de la actividad tirosina cinasa aberrante y/o que se alivian mediante la inhibición de una o más de estas enzimas. Por ejemplo, inhibidores de Lck son valiosos en el tratamiento de varios de tales trastornos (por ejemplo, el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias), ya que la inhibición de Lck bloquea la activación de células T. El tratamiento de enfermedades mediadas por células T, incluyendo la inhibición de la activación y proliferación de células T, es una realización preferida de la presente invención. Se prefieren compuestos de la presente invención que bloquean selectivamente la activación y proliferación de células T. Además, serán útiles compuestos de la presente invención que pueden bloquear la activación de proteína tirosina cinasa de células endoteliales mediante estrés oxidativo,

limitando de ese modo la expresión en superficie de moléculas de adhesión que inducen la unión a neutrófilos, y que pueden inhibir la proteína tirosina cinasa necesaria para la activación de neutrófilos, por ejemplo, en el tratamiento de lesión por isquemia y reperfusión.

5 La presente invención también da a conocer métodos para el tratamiento de trastornos asociados a proteína tirosina cinasas, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto de fórmula I o de fórmula II en una cantidad eficaz para lo mismo. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación pueden emplearse con los compuestos de la invención en los presentes métodos. En los métodos dados a conocer en la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con o tras la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención.

10 El uso del/de los compuesto(s) de la presente invención en el tratamiento de trastornos asociados con proteína tirosina cinasas se muestra a modo de ejemplo mediante el tratamiento de una gama de trastornos tales como: artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis); rechazo de trasplante (tal como trasplante de órganos, trasplante agudo o heteroinjerto u homoinjerto (tal como se emplea en el tratamiento de quemaduras)); protección frente a lesión isquémica o por reperfusión tal como lesión isquémica o por reperfusión en la que se  
15 incurre durante trasplante de órganos, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otras causas; inducción de tolerancia a trasplantes; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedades de injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediada por células T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retrasado y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); diabetes tipo 1; psoriasis; dermatitis por contacto  
20 (incluyendo la debida a hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmunitario, tal como enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales); enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario); alopecia autoinmunitaria; anemia perniciosa; vitíligo; hipopituitarismo autoinmunitario; síndrome de Guillain-Barre; otras enfermedades autoinmunitarias; cánceres en los que Lck u otras cinasas de la familia Src están activadas o se sobreexpresan, tales como carcinoma de colon y timoma, o cánceres en los que la actividad cinasa de la familia Src facilita la supervivencia o el crecimiento tumoral; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias cutáneas; esclerodermia; micosis fungoide; respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eczema;  
30 enfermedad de Behcet; pustulosis palmoplantar; piodermia gangrenosa; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica; y morfea. La presente invención también da a conocer un método para tratar los trastornos mencionados anteriormente tales como dermatitis atópica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que es un inhibidor de proteína tirosina cinasa, a un paciente que necesita tal tratamiento.

35 Cinasas de la familia Src distintas de Lck, tales como Hck y Fgr, son importantes en la explosión respiratoria inducida por el receptor  $Fc\gamma$  de neutrófilos así como las respuestas de receptor  $Fc\gamma$  de monocitos y macrófagos. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la respuesta de explosión respiratoria inducida por  $Fc\gamma$  en neutrófilos, y también pueden inhibir la producción de  $TNF\alpha$  dependiente de  $Fc\gamma$ . La capacidad para inhibir respuestas de neutrófilos, monocitos y macrófagos dependientes de receptor  $Fc\gamma$  dará como resultado actividad antiinflamatoria adicional de los presentes compuestos además de sus efectos sobre células T. Esta actividad será especialmente valiosa, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como artritis o enfermedad inflamatoria del intestino.

40 Los presentes compuestos también pueden ser valiosos para el tratamiento de glomerulonefritis autoinmunitaria y otros casos de glomerulonefritis inducida por deposición de complejos inmunitarios en el riñón que desencadena respuestas de receptor  $Fc\gamma$  y que pueden conducir a daño renal.

Además, determinadas cinasas de la familia Src, tales como Lyn y Fyn(B), pueden ser importantes en la desgranulación inducida por el receptor  $Fc\epsilon$  de mastocitos y basófilos que desempeña un papel importante en asma, rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas. Los receptores  $Fc\epsilon$  se estimulan mediante complejos de IgE-antígeno. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir respuestas de desgranulación inducidas por  $Fc\epsilon$ .  
50 La capacidad para inhibir respuestas de mastocitos y basófilos dependientes del receptor  $Fc\epsilon$  puede dar como resultado actividad antiinflamatoria adicional para los presentes compuestos más allá de su efecto sobre células T.

La actividad combinada de los presentes compuestos hacia monocitos, macrófagos, células T, etc. puede resultar ser una herramienta valiosa en el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

55 En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos a modo de ejemplo mencionados anteriormente independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, psoriasis, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cáncer, dermatitis por contacto, enfermedad alérgica tal como rinitis alérgica, asma, lesión isquémica o por reperfusión, o dermatitis atópica esté asociada o no con PTK.

En otra realización, los compuestos son útiles para el tratamiento de espondilitis reumatoide, artritis gotosa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), anafilaxia, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque septicémico, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debidas a infección, o un sujeto que está infectado por VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, virus del herpes (incluyendo VHS-1, VHS-2) o herpes zóster en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con compuestos proporcionados por la invención.

### Formulaciones y uso

Se pretende que el tratamiento de enfermedades y trastornos del presente documento incluya también la administración terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitar tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, para el dolor, la inflamación, el cáncer y similares. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). Generalmente, al sujeto le diagnostica inicialmente un médico titulado y/o profesional médico autorizado, y se le sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante administración del/de los compuesto(s) o las composiciones de la invención.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, en los métodos descritos, el compuesto administrado estará presente normalmente como principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye diluyentes, excipientes, adyuvantes y similares (denominados conjuntamente en el presente documento materiales "portadores") tal como se describe en el presente documento y, si se desea, otros principios activos. Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención. Una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención incluye una cantidad inferior, igual o superior a una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica de dosis múltiples, tal como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto administrando una parte de la composición.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, de nuevo, puede determinarse usando prácticas y métodos de rutina.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más

adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para lograr una administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, píldoras, comprimidos, cápsulas de gel de vaina dura y blanda, trociscos, formas solubles por vía oral y formulaciones de liberación controlada o retardada de los mismos. Particularmente, las formulaciones de cápsulas o comprimidos pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para su administración al ojo, al oído o a la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Se logrará preferiblemente la administración transdérmica usando un parche o bien del tipo de depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra de manera continua a partir del depósito o las microcápsulas a través de una membrana hacia el adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de componentes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de grasas o aceites adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y lavable con consistencia adecuada para evitar su fuga de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen colirio en el que los principios activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.



Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

Para administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye un aerosol de polvo seco.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

### Combinaciones

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o conjuntamente con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

El término "coterapia" (o "terapia de combinación"), en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también se pretende que abarque la administración conjunta de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I - III secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en cuanto a la secuencia de administración; pueden administrarse compuestos de la invención o bien antes de, simultáneamente con o bien después de la administración del agente citotóxico o anticancerígeno conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primario consiste en extirpación quirúrgica seguido por o bien radiación o bien quimioterapia administrada i.v. El régimen quimioterápico típico consiste en o bien agentes alquilantes del ADN, agentes intercalantes del ADN, inhibidores de CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis tolerada máxima y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello, neutropenia y similares.

Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarán para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.

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

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

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomicinas, antraciclina, azino-micina-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kanzasamicina, kesarirodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, estefimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención consiste en una familia miscelánea de agentes antineoplásicos, que incluye agentes de interacción con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en  $\alpha$ -caroteno,  $\alpha$ -difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boro 10, bromofosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemida, clorhidrato de carmetizol, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, ICN compuesto 1259, ICN compuesto 4711, Contracean, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTc, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafnina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolano NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiaurea, BTG ICRF-187, ilmofosina,

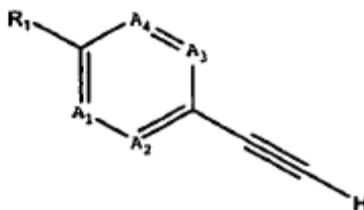
isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulina, Ionidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilaniinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT péptido D, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, Efamol porfirina, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecán, topostina, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukraina, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas y Yamanouchi YM-534.

Como alternativa, los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinán, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, ionidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo anti-timocitos, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostima, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM contra 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM contra CEA idiopático (Trilex), AcM contra LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina-itrio 90 epitelial polimórfica (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, gadolinio motexafina, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de etilo de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Nueva York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (Nueva York Medical College), vacunas de lisados de células de melanoma (Royal Newcastle Hospital) o valsopodar.

Como alternativa, los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de  $\alpha_v\beta_3$ .

La invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, comprendiendo el procedimiento la etapa de

hacer reaccionar un compuesto de fórmula A,



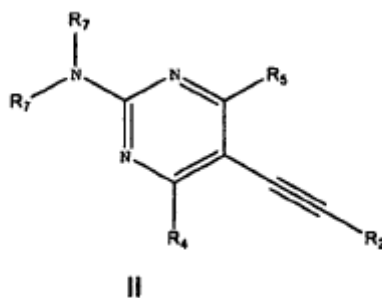
A

5

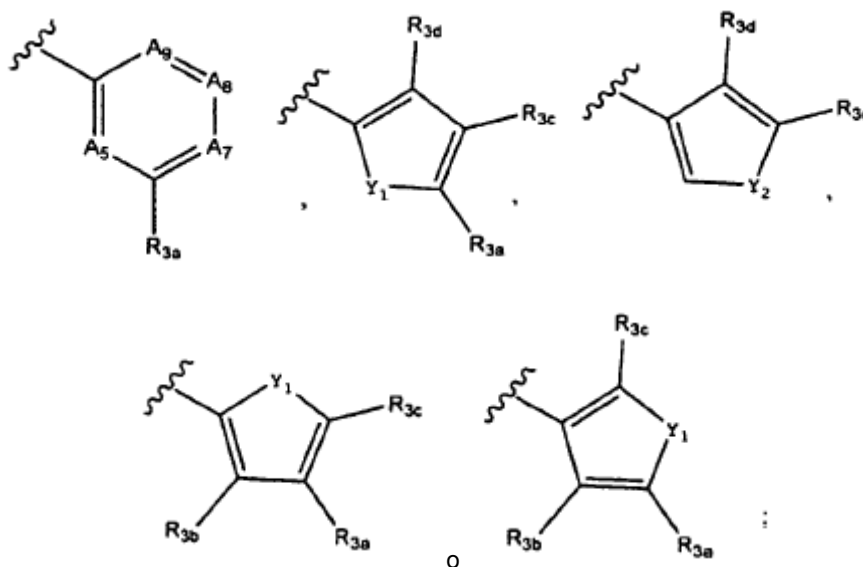
en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y R<sup>1</sup> son tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula B, X-R<sup>2</sup> en la que X es un halógeno seleccionado de bromo y yodo y R<sup>2</sup> es tal como se define en la reivindicación 1, para formar un compuesto de fórmula I.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula II:



o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 5 en la que  
 R<sup>2</sup> es



en el que cada uno de A<sup>5</sup> y A<sup>7</sup> es, independientemente, CR<sup>3b</sup> o N;

10 A<sup>8</sup> es CR<sup>3c</sup> o N; y

A<sup>9</sup> es CR<sup>3d</sup> o N;

Y<sup>1</sup> es O o S;

Y<sup>2</sup> es NR<sup>3a</sup>;

15 R<sup>3a</sup> es COOR<sup>10</sup>, COOR<sup>11</sup>, C(O)SR<sup>10</sup>, C(O)SR<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>3b</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>3c</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>3d</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

20 alternativamente, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos de tetrahydrofurano o fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub> u O-alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub> u O-alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>10</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, comprendiendo cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y cicloalqueno C<sub>4-10</sub> opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> o R<sup>16</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, OR<sup>12</sup>, SR<sup>12</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, OC(O)R<sup>12</sup>, COOR<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>(COOR<sup>11</sup>), NR<sup>12</sup>(COOR<sup>12</sup>), OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> o NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

R<sup>11</sup> es un sistema de anillos de fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, dihidro-indenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, oxo-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, oxo-tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, tetrahidropentapirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>16</sup>,

alternativamente, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>16</sup>,

R<sup>12</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o tionalquilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>,

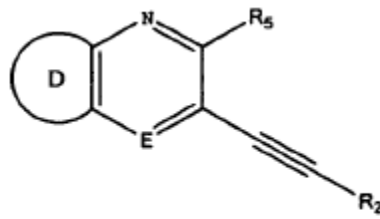
R<sup>13</sup> es NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, COOR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>15</sup>, OC(O)R<sup>15</sup>, COOR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>(COOR<sup>14</sup>), NR<sup>15</sup>(COOR<sup>15</sup>), OC(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup> o NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>,

R<sup>14</sup> es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>,

R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o tionalcoxilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de R<sup>16</sup>, y

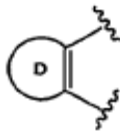
R<sup>16</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos bicíclico de 6-12 miembros o monocíclico de 5-8 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

2. Compuesto que tiene la fórmula general III

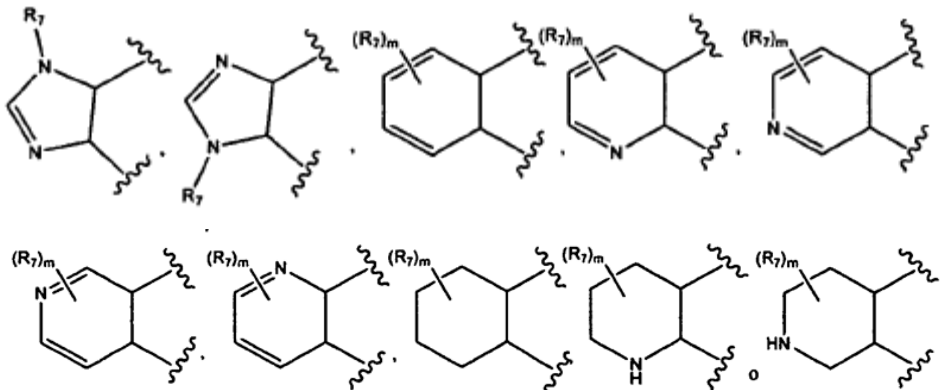


III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que es

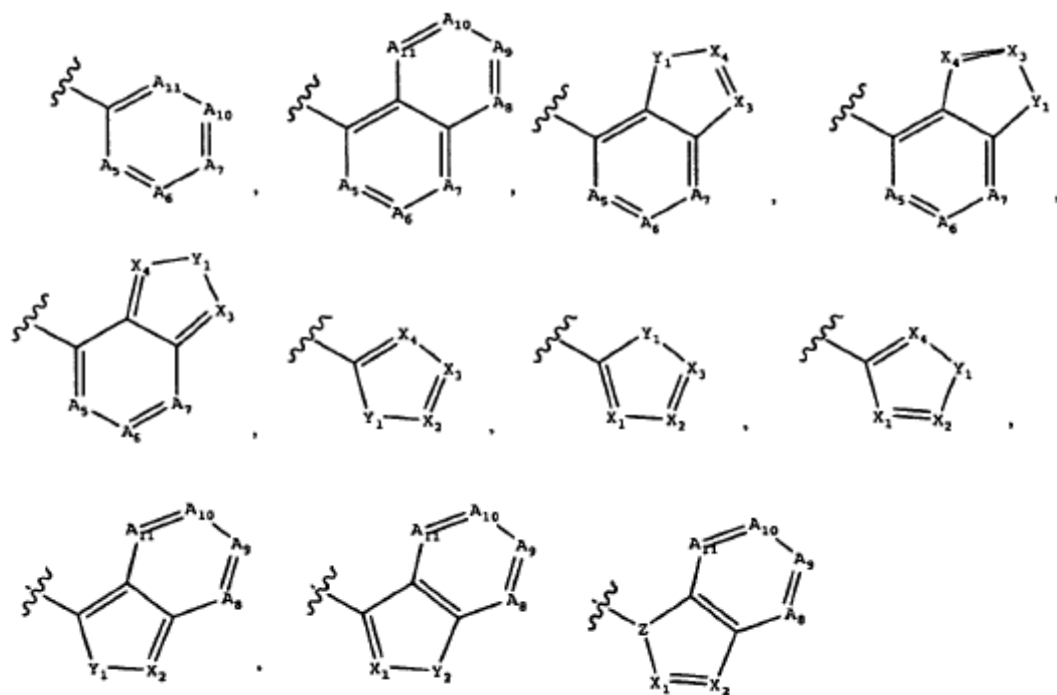


5

en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

E es CR<sup>4</sup> o N;

R<sup>2</sup> es



10

o

en los que uno de  $A^6$  y  $A^7$  es  $CR^{3a}$  y el otro de  $A^6$  y  $A^7$  es  $CR^{3b}$  o N;

cada uno de  $A^5$ ,  $A^8$ ,  $A^9$ ,  $A^{10}$  y  $A^{11}$  es, independientemente,  $CR^{3b}$  o N;

$X^2$  es  $CR^{3a}$ ;

cada uno de  $X^1$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es, independientemente,  $CR^{3b}$  o N;

5  $Y^1$  es  $CR^{3b}R^{3c}$ ,  $NR^{3c}$ , O o S;

$Y^2$  es  $CR^{3a}R^{3b}$  o  $NR^{3a}$ ; y

Z es CH o N;

10  $R^{3a}$  es C(O)O(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , OC(O) $R^{11}$ , COOR $^{11}$ , C(O)S(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , C(O)SR $^{11}$ , C(O)N( $R^{10}$ )(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , C(S)N( $R^{10}$ )(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , C(O)NR $^{10}R^{11}$ , C(S)NR $^{10}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(O)(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(S)(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(O)R $^{11}$ , NR $^{10}$ C(S)R $^{11}$ , NR $^{10}$ C(O)N( $R^{10}$ )(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(O)NR $^{10}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(S)N( $R^{10}$ )(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(S)NR $^{10}R^{11}$ , NR $^{10}$ C(O)O(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , NR $^{10}$ (COOR $^{11}$ ), OC(O)NR $^{10}R^{11}$ , S(O) $_2$ N( $R^{10}$ )(alquil  $C_{1-3}R^{11}$ , S(O) $_2$ NR $^{10}R^{11}$ , NR $^{10}$ S(O) $_2$ NR $^{10}R^{11}$ , NR $^{10}$ S(O) $_2$ (alquil  $C_{1-3}R^{11}$  o NR $^{10}$ S(O) $_2R^{11}$ ;

$R^{3b}$  es H, halo, haloalquilo, CN, NO $_2$ , NH $_2$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$  o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ; y

$R^{3c}$  es H, CN o alquilo  $C_{1-10}$ ;

15  $R^4$  es H, halo, haloalquilo, NO $_2$ , CN, OH, O-alquilo  $C_{1-10}$ , NH $_2$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$  o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

$R^5$  es H, halo, haloalquilo, NO $_2$ , CN, OH, NH $_2$ , O-alquilo  $C_{1-10}$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$  o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

20 cada  $R^7$ , independientemente, es H,  $R^8$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$  o alquinilo  $C_{2-10}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de NR $^8R^9$ , NR $^9R^9$ , OR $^8$ , SR $^8$ , OR $^9$ , SR $^9$ , C(O)R $^8$ , C(O)R $^9$ , C(O)NR $^8R^9$ , C(O)NR $^9R^9$ , S(O) $_2R^8$ , S(O) $_2$ NR $^8R^9$ , S(O) $_2R^9$ , S(O) $_2$ NR $^9R^9$ , R $^8$  o R $^9$ ;

25  $R^8$  es un sistema de anillos seleccionado de fenilo, piridilo, piperazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R $^9$ , oxo, NR $^9R^9$ , OR $^9$ ; SR $^9$  o C(O)R $^9$ ;

30  $R^9$  es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO $_2$ , NH $_2$ , acetilo, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , (alquil  $C_{1-10}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-10}$ )-amino, alcoxilo  $C_{1-10}$ , tioalcoxilo  $C_{1-10}$  o un sistema de anillos seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, piperazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando cada uno de alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , (alquil  $C_{1-10}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-10}$ )-amino, alcoxilo  $C_{1-10}$ , tioalcoxilo  $C_{1-10}$  y sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO $_2$ , NH $_2$ , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo;

40  $R^{10}$  es H, CN, NO $_2$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  o cicloalquenilo  $C_{4-10}$ , comprendiendo cada uno de alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  y cicloalquenilo  $C_{4-10}$  opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R $^{11}$ , R $^{12}$  o R $^{16}$ , NR $^{11}R^{12}$ , NR $^{12}R^{12}$ , OR $^{11}$ , SR $^{11}$ , OR $^{12}$ , SR $^{12}$ , C(O)R $^{11}$ , OC(O)R $^{11}$ , COOR $^{11}$ , C(O)R $^{12}$ , OC(O)R $^{12}$ , COOR $^{12}$ , C(O)NR $^{11}R^{12}$ , NR $^{12}C(O)R^{11}$ , C(O)NR $^{12}R^{12}$ , NR $^{12}C(O)R^{12}$ , NR $^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ , NR $^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ , NR $^{12}$ (COOR $^{11}$ ), NR $^{12}$ (COOR $^{12}$ ), OC(O)NR $^{11}R^{12}$ , OC(O)NR $^{12}R^{12}$ , S(O) $_2R^{11}$ , S(O) $_2R^{12}$ , S(O) $_2$ NR $^{11}R^{12}$ , S(O) $_2$ NR $^{12}R^{12}$ , NR $^{12}$ S(O) $_2$ NR $^{11}R^{12}$ , NR $^{12}$ S(O) $_2$ NR $^{12}R^{12}$ , NR $^{12}$ S(O) $_2R^{11}$ , NR $^{12}$ S(O) $_2R^{12}$ , NR $^{12}$ S(O) $_2R^{11}$  o NR $^{12}$ S(O) $_2R^{12}$ ;

50  $R^{11}$  es un sistema de anillos de fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, dihidro-indenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, oxo-tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, oxo-tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, tetrahydro-pentapirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotiazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo,



tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>16</sup>,

5                   alternativamente, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> o R<sup>16</sup>;

10                   R<sup>12</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o tioalquilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>;

15                   R<sup>13</sup> es NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, COOR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>15</sup>, OC(O)R<sup>15</sup>, COOR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>(COOR<sup>14</sup>), NR<sup>15</sup>(COOR<sup>15</sup>), OC(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup> o NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

20                   R<sup>14</sup> es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>;

25                   R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>4-10</sub>, (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino, alcoxilo C<sub>1-10</sub> o tioalcoxilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-3 sustituyentes de R<sup>16</sup>; y

30                   R<sup>16</sup> es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos bicíclico de 6-12 miembros o monocíclico de 5-8 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido de manera independiente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo.

35                   3.            Compuesto según la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de

3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

6-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-2-piridincarboxamida;

5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

2-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4-piridincarboxamida;

40                   5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

45                   3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

50                   3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 5 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil((3S)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 10 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metilbenzamida;
- 5-((2-metil-5-((6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)etnil)-2-pirimidinamina;
- 5-((2-metil-5-((7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil)carbonil)fenil)etnil)-2-pirimidinamina;
- 15 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)-3-piridinil)-2-fluorobenzamida;
- 20 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)-3-piridinil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-1-carboxamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 25 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-2-tiofencarboxamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-tiofencarboxamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 30 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-tiofencarboxamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-cloro-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 35 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-cloro-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-cloro-N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)benzamida;
- 40 3-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-3-tiofencarboxamida;

- 5-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil((3S)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-metil-4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-5-fluoro-N-(2-(metil((3S)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 10 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-5-fluoro-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 15 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)sulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-tiofencarboxamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 20 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)sulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 25 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-3-tiofencarboxamida;
- 4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-tiofencarboxamida;
- 30 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 35 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-((1R)-1-feniletil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-metil-5-isoxazolil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 40 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-tiofencarboxamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-((1S)-1-(1,3-tiazol-2-il)etil)benzamida;

- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-((1R)-1-(1,3-tiazol-2-il)etil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(4-tiomorfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4-metilbenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil((3S)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(4-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-((3S)-3-amino-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(3-oxo-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3R)-3-((dimetilamino)metil)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((3R)-3-idroxi-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(4-(trifluorometil)-2-piridinil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-etil-2-piridinil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-(1,1-dimetiletil)-3-((N,N-dimetilglicil)amino)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexen-1-il)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 4-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-3-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

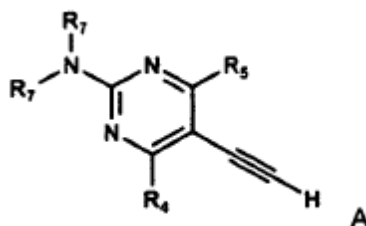
- N-(3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(1-pirrolidinilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(4-morfolinilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5 3-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(4-ciano-2-piridinil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(3-(4-morfolinil)propil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 10 4-metil-3-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-N-(3-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(3-(dimetilamino)-1-propin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(3-(dimetilamino)-1-propin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 15 N-(3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 4-metil-3-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((2-((1-metiletil)amino)-5-pirimidinil)etnil)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(4-tiomorfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 20 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 25 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((2-(4-morfolinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-(((1S,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-2-fluoro-N-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 30 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(((3S)-1-etil-3-pirrolidinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- 5-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-(((3S)-1-etil-3-piperidinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida;
- N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2-(metilamino)-5-pirimidinil)etnil)benzamida; y
- 35 5-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)etnil)-N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluorobenzamida.
4. Compuesto según la reivindicación 2, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de:
- 4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-quinoxaliniletinil)benzamida;
- 4-metil-3-(2-quinoxaliniletinil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-quinoliniletinil)benzamida;
- 40 4-metil-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-quinoxaliniletinil)benzamida;

4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-quinoliniletinil)benzamida; y

4-metil-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-quinoxaliniletinil)benzamida.

5. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 5 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proliferación en un sujeto.
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, neovascularización ocular, retinopatía, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, asma, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis, leucemia y combinaciones de los mismos.
- 10 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.
- 15 9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que administrar la cantidad eficaz del compuesto al sujeto comprende administrar el compuesto en combinación con uno o más compuestos seleccionados de agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos de terapia contra el cáncer.
- 20 10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de cinasas, agentes diversos y combinaciones de los mismos.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de angiogénesis en un sujeto.
- 25 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en la reducción del flujo sanguíneo a un tumor en un sujeto.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en la reducción del tamaño tumoral en un sujeto.
- 30 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de inflamación en un sujeto.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un sujeto.
- 35 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de trasplante de órgano, trasplante agudo o rechazo de heteroinjerto u homoinjerto, o inducción de tolerancia al trasplante en un sujeto.
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un sujeto.
- 40 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retrasado y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis por contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, rinitis polínica, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eczema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, piodermia gangrenosa, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un sujeto.
- 45 19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de carcinoma de colon o timoma en un sujeto.
- 50 20. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamación o cáncer.

21. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un sujeto.
22. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trasplante de órgano, trasplante agudo o rechazo de heteroinjerto u homoinjerto, o inducción de tolerancia al trasplante en un sujeto.
23. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un sujeto.
24. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retrasado y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis por contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, rinitis polínica, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eczema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, piodermia gangrenosa, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un sujeto.
25. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de colon o timoma en un sujeto.
26. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II, comprendiendo el procedimiento las etapas de hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula A,



- 25 en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son tal como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula B, X-R<sup>2</sup>, en el que X es un halógeno seleccionado de bromo y yodo y R<sup>2</sup> es tal como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de fórmula II.