(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 470 341**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 493/04	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		
A61K 31/502	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2008** **E 08742582 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2137177**

(54) Título: **Moduladores de la aurora cinasa y método de uso**

(30) Prioridad:

05.04.2007 US 922205 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2014

(73) Titular/es:

AMGEN, INC (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS CA 91320, US

(72) Inventor/es:

CEE, VICTOR J.;
DEAK, HOLLY L.;
GEUNS-MEYER, STEPHANIE D.;
DU, BINGFAN;
HODOUS, BRIAN L.;
MARTIN, MATTHEW W.;
NGUYEN, HANH NHO;
OLIVIERI, PHILIP R.;
PANTER, KATHLEEN;
ROMERO, KARINA;
SCHENKEL, LAURIE y
WHITE, RYAN

(74) Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 470 341 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

Moduladores de la aurora cinasa y método de uso

La invención se refiere al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, se dirige a compuestos y composiciones útiles para la modulación de aurora cinasa y a compuestos para su uso para controlar la proliferación celular y para tratar el cáncer.

El cáncer es una de las enfermedades más extendidas que padece la humanidad y una causa principal de muerte en todo el mundo. En un esfuerzo para encontrar un tratamiento eficaz o una cura para uno o más de los muchos tipos diferentes de cáncer, a lo largo de las últimas dos décadas, numerosos grupos han invertido una gran cantidad de tiempo, esfuerzo y recursos financieros. Sin embargo, hasta la fecha, de los tratamientos y terapias contra el cáncer disponibles, sólo unos pocos ofrecen algún grado considerable de éxito.

A menudo, el cáncer se caracteriza por proliferación celular no regulada. El daño a uno o más genes, responsables de las rutas celulares, que controlan el progreso de la proliferación a través del ciclo celular, normalmente provoca la pérdida de la regulación normal de la proliferación celular. Estos genes codifican para diversas proteínas, que participan en una cascada de acontecimientos, incluyendo fosforilación de proteínas, que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Se han identificado diversas proteínas cinasas que desempeñan papeles en la cascada del ciclo celular y en la fosforilación de proteínas en particular.

Una clase de proteínas que se ha hallado que desempeñan un papel en el ciclo celular y, por tanto, en la proliferación celular, es la familia de proteínas de la aurora cinasa. Las aurora cinasas son enzimas de la familia de proteínas de serina/treonina cinasa, que desempeñan un papel importante en la fosforilación de proteínas durante la fase mitótica del ciclo celular. Existen tres miembros conocidos de la familia de la aurora cinasa, aurora A, aurora B y aurora C, también denominadas comúnmente aurora 2, aurora 1 y aurora 3, respectivamente.

Se ha estudiado la función específica de cada miembro de la aurora cinasa en el ciclo celular de mamíferos. La aurora A se localiza en el centrosoma durante la interfase y es importante para la maduración del centrosoma y para mantener la separación durante el ensamblaje del huso. La aurora B se localiza en el cinetocoro en la fase G2 del ciclo celular hasta la metafase y se vuelve a localizar en el cuerpo intermedio tras la anafase. Se pensó que la aurora C actuaba sólo en la meiosis, pero más recientemente se ha hallado que está relacionada más estrechamente con la aurora B, mostrando algunas funciones solapantes y patrones de localización similares en la mitosis. Cada aurora cinasa parece compartir una estructura común, incluyendo un dominio catalítico altamente conservado y un dominio N-terminal muy corto que varía en tamaño. (Véase R. Giet y C. Prigent, J. Cell. Sci., 112:3591-3601 (1999)).

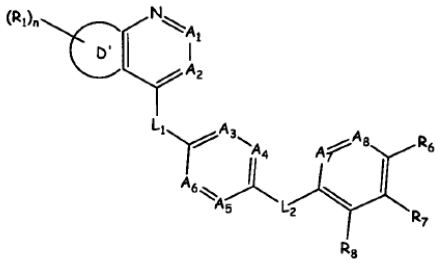
Las aurora cinasas parecen ser dianas viables para el tratamiento de cáncer. Las aurora cinasas se sobreexpresan en diversos tipos de cánceres, incluyendo cánceres de colon, mama, pulmón, páncreas, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cuello uterino y ovárico. El gen de aurora A es parte de un amplicón hallado en un subconjunto de tumores de mama, colon, ovárico, hígado, gástrico y pancreático. También se ha hallado que la aurora B se sobreexpresa en la mayoría de tipos de tumor principales. La sobreexpresión de la aurora B en fibroblastos de roedores induce la transformación, lo que sugiere que la aurora B es oncogénica. Más recientemente, se ha asociado la expresión de ARNm de aurora B con inestabilidad cromosómica en cáncer de mama humano. (Y. Miyoshi *et al*., Int. J. Cancer, 92:370-373 (2001)).

Adicionalmente, se ha mostrado que la inhibición de una o más de las aurora cinasas mediante varias partes inhibe la proliferación celular y desencadena la apoptosis en varias líneas celulares tumorales. Particularmente, se ha hallado que la inhibición de la aurora detiene el ciclo celular y promueve la muerte celular programada mediante apoptosis. Por consiguiente, existe un gran interés en encontrar inhibidores de proteínas aurora cinasa.

Por tanto, la inhibición de aurora cinasas se ha considerado como un enfoque prometedor para el desarrollo de agentes anticancerosos novedosos. Por ejemplo, el documento WO 04/039774 describe aza-quinazolinonas para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la aurora cinasa, el documento WO 04/037814 describe indazolinonas para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la aurora 2 cinasa, el documento WO 04/016612 describe derivados de purina 2,6,9-sustituidos para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la aurora cinasa, el documento WO 04/000833 describe compuestos de pirimidina tri y tetra sustituidos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la aurora, el documento WO 04/092607 describe cristales útiles para la exploración, diseño y evaluación de compuestos como agonistas o antagonistas de la aurora cinasa y la patente estadounidense n.º 6.919.338 y el documento WO 03/055491 describen cada uno derivados de quinazolina sustituidos como inhibidores de la aurora 2 cinasa.

El documento WO 01/21597 da a conocer la fórmula genérica I que coincide con la definición de las presentes reivindicaciones pero no da a conocer ningún compuesto preferido que se encuentre dentro de esta coincidencia (en la que A^7 y A^8 son N). El documento WO 2005/118572 genéricamente (reivindicación 1) y específicamente (ejemplo 143, páginas 215-216) da a conocer compuestos como medicamento para el tratamiento de trastorno de proliferación celular que difiere de los reivindicados en el presente documento al menos en que R^1 es OR^9 siendo -CRR'CO-NR"R'" (excluido del alcance reivindicado).

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles para la modulación de una o más de las enzimas de aurora cinasa y para el tratamiento de estados y/o enfermedades mediadas por aurora cinasa, incluyendo el cáncer. En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen de manera general mediante la fórmula I



I

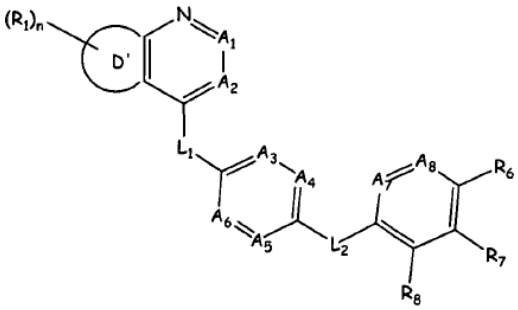
en la que A^{1-8}, D', L^1, L^2, R^1, R^{6-8} y n se definen en el presente documento.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmulas II y III, que son similares en cuanto a la estructura a la fórmula I anterior.

La invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmulas I-III.

Los compuestos proporcionados por la invención tienen actividad moduladora de la aurora cinasa y, en particular, actividad inhibidora de la aurora cinasa. Para este fin, la invención proporciona adicionalmente el uso de estos compuestos, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación y fabricación de una composición farmacéutica o medicamento para el tratamiento terapéutico, profiláctico, agudo o crónico de enfermedades y trastornos mediados por aurora cinasa, incluyendo cáncer. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles en la fabricación de medicamentos anticancerosos. Por ejemplo, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica (también denominada en el presente documento medicamento) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II o III en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, compuestos útiles para el tratamiento de aurora cinasa y trastornos relacionados, incluyendo cáncer e inflamación, se definen mediante la fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

cada uno de A^1 es CR^2 y A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sea N;

L^1 es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$ o $-CR^4R^4-$;

L^2 es $–NR^4-$;

cada uno de A^7 y A^8, independientemente, es N;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$;

cada R^2, independientemente, es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^4, independientemente, es H, CN o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

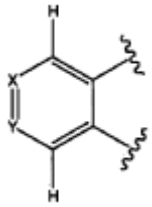
R^8 tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo seleccionado de fenilo, ciclohexilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo y ciclopentilo, el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

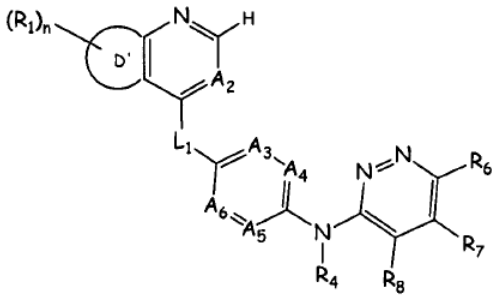
R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que (1) cuando D' sea un anillo de fenilo, A^1 sea CH y A^2 sea CR^2, entonces R^2 no sea CN; o

(2) cuando A^1 sea CH, A^2 sea N y L^1 sea $-NR^4-$, entonces D' no sea  en la que uno de X e Y es N y el otro de X e Y es un átomo de carbono opcionalmente sustituido.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sean N;

L^1 es -O-, -S- o $-NR^4-$;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$ o $-C(O)R^9$;

R^2 es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

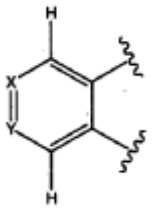
R^8 tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo seleccionado de fenilo, ciclohexilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo y ciclopentilo, el anillo está opcionalmente sustituido

independientemente con 1-4 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S;

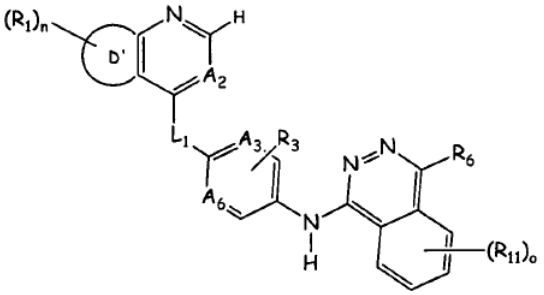
cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que (1) cuando A^2 sea N y L^1 sea $-NR^4-$, entonces D' no sea  en la que uno de X e Y es N y el otro de X e Y es un átomo de carbono opcionalmente sustituido.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una fórmula II-A:



II-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de uno de A^3 y A^6 sea N;

L^1 es -O-, -S- o $-NR^4-$;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-6}-, alcoxilo C_{1-6}, tioalcoxilo C_{1-6} o $-C(O)R^9$;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

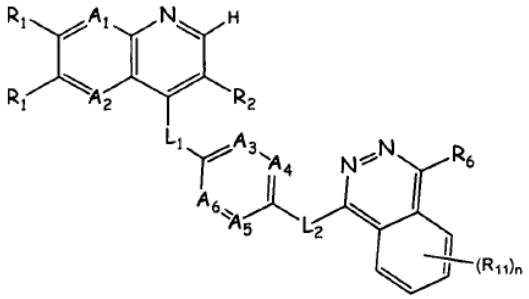
R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{11} es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

o es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

uno de A^1 y A^2 es N y el otro de uno de A^1 y A^2 es CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sean N;

L^1 es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$ o $-CR^4R^4-$;

L^2 es $–NR^4-$;

cada R^1, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$ o $-C(O)R^9$;

R^2 es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

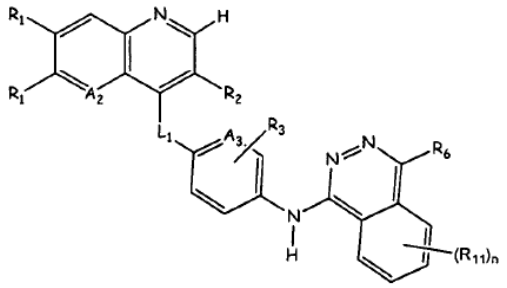
R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es

monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{11} es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una fórmula III-A:



III-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A^2 es CR^2 o N;

A^3 es N o CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4$-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2$- o $-CR^4R^4$-, en el que cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6};

cada R^1, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^2, independientemente, es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

R^6 es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$,

$NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

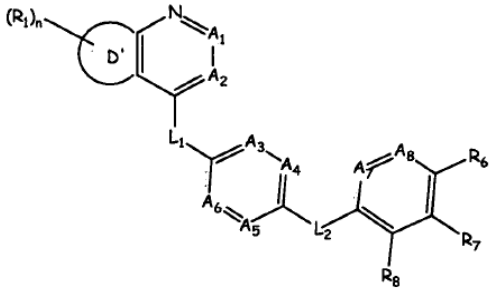
cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{11} es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4

Otras realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.



I

o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que

cada uno de A^1 y A^2, independientemente, es N o CR^2, siempre que no más de uno de A^1 y A^2 sea N;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sean N;

cada uno de L^1 y L^2, independientemente, es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2$ o $–CR^4R^4-$, en el que cada R^4, independientemente, es H, halo, OH, alcoxilo C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, CN o alquilo C_{1-6};

cada uno de A^7 y A^8, independientemente, es N o CR^5, siempre que al menos uno de A^7 y A^8 sea N;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^2, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

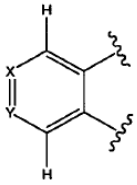
R^5 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada uno de R^6, R^7 y R^8, independientemente, es R^9;

alternativamente, cualquiera de R^6 o R^8, independientemente, tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros completamente saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono

Por consiguiente, mientras la realización anterior incluye compuestos del anillo D de quinolina, la presente invención no abarca los compuestos de fórmula I en la que cuando cualquiera de A^1 o A^2, independientemente, es CR^2, entonces R^2 es un grupo ciano. Además, la presente invención no incluye los compuestos de fórmula I en la que el anillo D es un anillo de pirimidina que tiene A^1 como CH y A^2 como N mientras que el anillo D' es  en la que uno de X e Y es N y el otro de X e Y es un átomo de carbono opcionalmente sustituido.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^1 es CR^2 y A^2 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

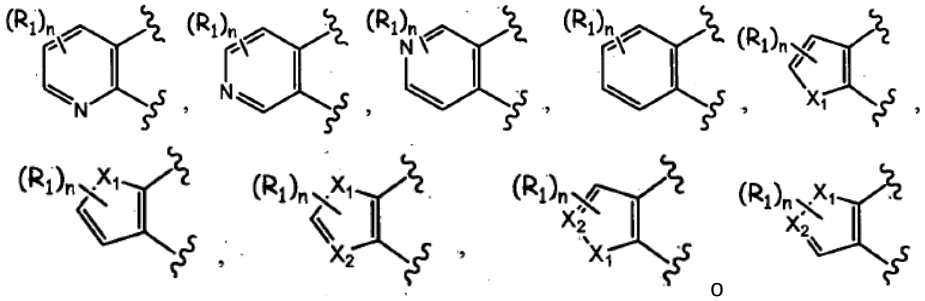
En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^1 y A^2 independientemente, es CR^2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^1 y A^2 independientemente, es CR^2 en el que R^2 es o bien H o bien un halógeno, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que D' es un anillo de 5 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

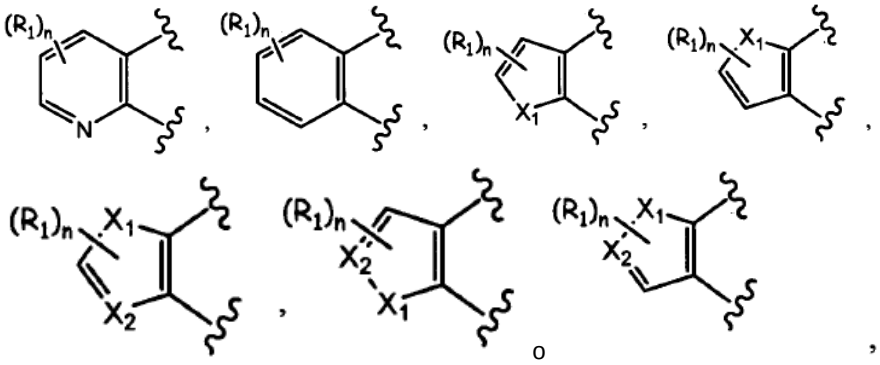
En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que D' es un anillo de 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que D' es



en las que X^1 es O, S o NR^1, X^2 es CR^1 o N y R^1 y n son tal como se definieron en la fórmula I, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que D' es



en las que X^1 es O, S o NR^1, X^2 es CR^1 o N y R^1 y n son tal como se definieron en la fórmula I, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6 es CR^3, junto con

cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que tres de A^3, A^4, A^5 y A^6 son CH, y uno de A^3, A^4, A^5 y A^6 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^3 es N y cada uno de A^4, A^5 y A^6 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^4 es N y cada uno de A^3, A^5 y A^6 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^5 es N y cada uno de A^3, A^4 y A^6 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^6 es N y cada uno de A^3, A^4 y A^4 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^3 y A^6 es N y cada uno de A^4 y A^5 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^4 y A^5 es N y cada uno de A^3 y A^6 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^3 y A^4 es N y cada uno de A^5 y A^6 es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -O-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es $-NR^4-$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -NH-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -S-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -C(O)-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -S(O)-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es $-SO_2-$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es $-CR^4R^4-$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -O-, $-NR^4$-o -S-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es -O- o -S-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada R^3, independientemente, es R^2 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-6}-, alcoxilo C_{1-6}, tioalcoxilo C_{1-6} o $-C(O)R^9$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina,

dietilamina, propilamina o isopropilamina, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^5 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o -C(O)R^9, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^5 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo seleccionado de fenilo, piridilo y pirimidilo, el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes tal como se definieron en la reivindicación 1, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 tal como se definieron en la reivindicación 1, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

R^7 y R^8, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes tal como se definieron en la reivindicación 1, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

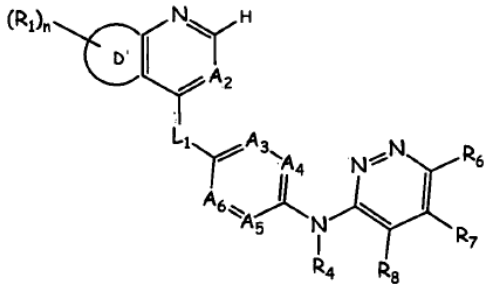
En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que

cada uno de A^1 y A^2, independientemente, es CR^2;

L^1 es -O-, -S- o -NR^4-;

L^2 es -NR^4-; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.



II

o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que

A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sea N;

L^1 es -O-, -S- o $-NR^4$-;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, OH, SH, NO_2, NH_2, alquil C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

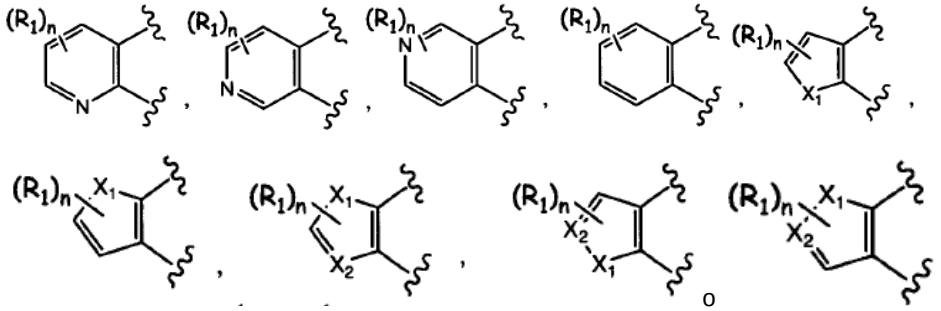
cada uno de R^7 y R^8, independientemente, es R^9;

alternativamente, R^7 y R^8, independientemente, tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros.

En otra realización, la fórmula II incluye compuestos en los que D' es



en los que X es O, S o NR^1 y R^1 y n son tal como se definieron en la realización inmediatamente anterior; y

L^1 es -O- o -S-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula II incluye compuestos en los que R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

R^7 y R^8, tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de R^9, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

Incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, tioalcoxilo C_{1-6} o $-C(O)R^9$.

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-6}-, alcoxilo C_{1-6}, tioalcoxilo C_{1-6} o $–C(O)R^9$;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

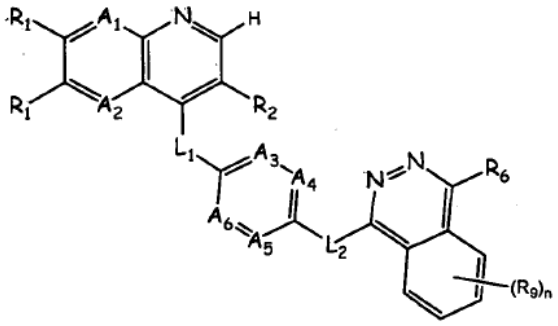
cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

o es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra realización, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula III:



III

o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que

uno de A^1 y A^2 es N y el otro de uno de A^1 y A^2 es CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sea N;

cada uno de L^1 y L^2, independientemente, es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$ o $-CR^4R^4-$, en el que cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6};

cada R^1, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

En otra realización, los compuestos de fórmula III incluyen compuestos en los que

A^1 es CR^2 y A^2 es N;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4-$ o -S-;

L^2 es $-NR^4-$;

cada R^1, independientemente, es H, halo, CF_3, C_2F_5, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-C(O)NHR^9$, $-NHC(O)R^9$, $-NHC(O)NHR^9$, $-NH(COOR^9)$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)_2R^9$ o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula III incluyen compuestos en los que

A^1 es CR^2 y A^2 es N;

uno de A^3, A^4, A^5 y A^6 es N y los otros de A^3, A^4, A^5 y A^6 son cada uno CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4-$ o -S-;

L^2 es $-NR^4-$;

cada R^1, independientemente, es H, halo, CF_3, C_2F_5, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-C(O)NHR^9$, $-NHC(O)R^9$, $-NHC(O)NHR^9$, $-NH(COOR^9)$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)_2R^9$ o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo,

seleccionados de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^2, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o -C(O)R^9;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o -C(O)R^9;

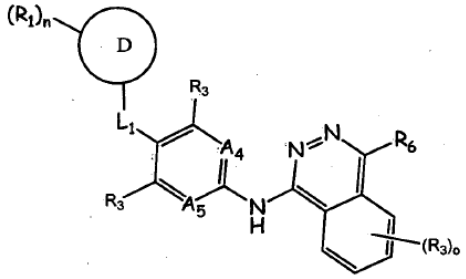
R^6 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, C(O)R^{10}, COOR^{10}, C(O)NR^4R^{10}, NR^4C(O)R^{10}, NR^4C(O)NR^4R^{10}, NR^4(COOR^{10}), S(O)$_2R^{10}$, S(O)$_2$NR^4R^{10}, NR^4S(O)$_2R^{10}$, NR^4S(O)$_2$NR^4R^{10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, C(O)R^{10}, COOR^{10}, C(O)NR^4R^{10}, NR^4C(O)R^{10}, NR^4C(O)NR^4R^{10}, NR^4(COOR^{10}), S(O)$_2R^{10}$, S(O)$_2$NR^4R^{10}, NR^4S(O)$_2R^{10}$, NR^4S(O)$_2$NR^4R^{10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Aún en otra realización, la invención proporciona compuestos definidos de manera general mediante la fórmula IV:



IV

o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que

cada uno de A^4 y A^5, independientemente, es N o CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4$-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2$- o $-CR^4R^4$-, en el que cada R^4, independientemente, es H, halo, OH, alcoxilo C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, CN o alquilo C_{1-6};

D es un sistema de anillos bicíclico completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 8-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o -C(O)-alquilo C_{1-10};

R^5 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

R^6 es R^9;

R^9 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

o es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra realización, el compuesto de fórmula IV incluye compuestos en los que cada uno de A^4 y A^5, independientemente, es CR^3, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, el compuesto de fórmula IV incluye compuestos en los que R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, el compuesto de fórmula IV incluye compuestos en los que R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6},

Las muchas realizaciones diferentes para los diversos elementos, restos químicos o grupos R o L descritos y definidos anteriormente en el presente documento con respecto a los compuestos de fórmula I también se aplican y se incluyen en el presente documento, para compuestos de fórmula II, II-A, III y III-A cuando sea apropiado, tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica.

Aún en otra realización, las fórmulas I, II, II-A, III y III-A incluyen los compuestos a modo de ejemplo y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyos ejemplos se describen en los ejemplos en el presente documento. Por ejemplo, y en otra realización, la invención proporciona los siguientes compuestos, y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo;

‘N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

‘N-(7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)-N’-(4-fenil-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina;

‘N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

‘4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo;

‘4-(1-metil-1H-indol-2-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo; y

‘4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina.

En otra realización, la invención proporciona los siguientes compuestos, y formas de sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos, seleccionados de

‘4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(6-fluoro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina; y

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina.

En otra realización, la invención proporciona los siguientes compuestos, y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-pirimidinil)-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina;

‘4-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(4-clorofenil)-N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina;

‘4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(6-cloro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-7-quinolincarbonitrilo;

‘4-(4-clorofenil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo;

N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-amina;

‘N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina; y

‘4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina.

Definiciones

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

Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento se refieren al, o describen el, estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. 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 compuestos para su uso de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se ha encontrado que están acompañados por niveles no regulados de aurora cinasa(s) en el mamífero.

Los términos “trata”, “tratar” y “tratamiento” tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien en prevenir completamente la aparición de trastornos o bien en retrasar la aparición de un estadio preclínico evidente de trastornos en individuos.

El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como

un mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

La frase “terapéuticamente eficaz” pretende cuantificar la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas.

Los términos “anillo” y “sistema de anillos” se refieren a uno o más anillos, normalmente condensados entre sí cuando hay más de un anillo, que comprenden el número indicado de átomos, siendo dichos 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 en 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, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no está completamente saturado.

“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, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH_3), N-hidroxisuccinimida y N-hidroxibenzotriazol. Los nucleófilos son especies que pueden atacar 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, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard y especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones).

Cuando se usa el término “alquilo”, o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen preferiblemente un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo un alquilo C_1-C_{10} es un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. Se contempla en el presente documento que los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término “alquenilo”, solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. El término “alquenilo” abarca radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Se contempla en el presente documento que los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término “alquinilo”, solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen, etinilo, propinilo (propargilo) y butinilo. Se contempla en el presente documento que los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

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

El término “haloalquilo”, solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido 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 fluoro dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mimos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluorocloromelilo, 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 sustituidos por átomos de fluoro. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “alcoxilo”, solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxi que tienen cada uno partes de alquilo con un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo, un radical alcoxilo C_{1-10} indica un alcóxido que tiene de uno a diez átomos de carbono, dispuestos de una manera lineal o ramificada, unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término “parcial o completamente saturado” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto, de naturaleza lineal, ramificada o cíclica, que no tiene ningún doble o triple enlace átomo-átomo (completamente saturado) o que tiene uno o más dobles o triples enlaces átomo-átomo que están dispuestos de tal manera que cuando el resto estructural es cíclico, el ciclo no está completamente insaturado (no aromático), tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término “completamente insaturado” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene dobles o triples enlaces, dispuestos de tal manera que la estructura es de naturaleza aromática, tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término “arilo”, 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 una manera condensada. Por tanto el término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, antracenilo e indanilo. Dicho grupo “arilo” puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con $-O-CH_2-O-$ forma un sustituyente arilo benzodioxolilo. Arilo tal como se usa en el presente documento, implica un anillo completamente insaturado.

El término “heterociclos” o “radicales heterocíclicos”, solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados y parcialmente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Este término no incluye anillos que contienen partes -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho “heterociclo” puede tener 1 o más sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

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 heterociclilo parcialmente saturados (o parcialmente insaturados) incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término radicales “heteroarilo”, solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos completamente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupo heteromonociclilo de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, 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]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 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, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

Los términos “heterociclo” y “heteroarilo” también abarcan radicales que están fusionados/condensados con radicales arilo: grupos heterocíclico o heteroarilo condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, 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 heterocíclico incluyen radicales de cinco a diez miembros condensados o no condensados. Los ejemplos adicionales de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros ejemplos de radicales heteroarilo son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, tal como radicales tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo y benzotienilo.

Los ejemplos de heterociclilo parcial y completamente saturado incluyen, 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-aza-fluorenilo, 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.

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

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

El término “alquiltio” o “tioalquilo” 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-).

El término “aminoalquilo” y “diaminoalquilo” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino”, respectivamente, en los que los grupos amino están, independientemente, sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilamino incluyen radicales “alquilamino inferior” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

El término “alquil-amino C_{1-10}-” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo, tales como N-metilamino. Los radicales alquilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte del alquilo del radical.

El término “aril-alquil-amino-” o “aralquilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con alquilo, tales como bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte del arilo o alquilo del radical.

El término “heterociclil-alquil-amino-” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con heterociclilo, tales como piperidil-metil-amino. Los radicales heterociclil-alquil-amino pueden sustituirse adicionalmente en la parte del heterociclo o alquilo del radical.

El término “heteroaril-alquil-amino-” o “heteroaralquilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con heteroarilo, tales como pirimidilamino. Los radicales heteroaralquilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte del heteroarilo o alquilo del radical.

El término “arilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte del anillo de arilo del radical.

El término “heteroarilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden sustituirse adicionalmente en la parte del anillo de heteroarilo del radical.

El término “cicloalquilo” incluye grupos carbocíclicos saturados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen anillos C_3-C_6, tales como compuestos que incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquenilo” incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos “cicloalquildienilo”. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen anillos C_3-C_6, tales como compuestos que incluyen, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

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

Los términos “fórmula I”, “fórmula II” y “fórmula III” incluyen cualquier subfórmula.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmulas I, II y III.

También se incluyen en la familia de compuestos de fórmulas I-III las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. 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. 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. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β-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, terciarias y aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas

las sales contempladas en el presente documento pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o el ácido apropiado con el compuesto de fórmulas I-III. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmulas I-III también puede formar sales internas.

Procedimientos sintéticos generales

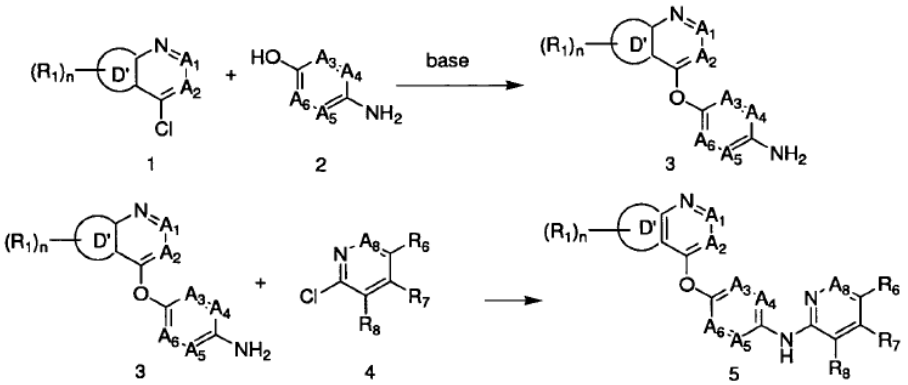
Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-8, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para las fórmulas I-III, anteriores, excepto cuando se indique lo contrario. Los métodos sintéticos descritos a continuación son simplemente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de toda la memoria descriptiva representa lo siguiente:

ACN, AcCN, MeCN	-	acetonitrilo
BSA	-	albúmina de suero bovino
Cs_2CO_3	-	carbonato de cesio
$CHCl_3$	-	cloroformo
CH_2Cl_2, DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA, (iPr_2Net)	-	diisopropiletilamina
DME	-	dimetoxietano
DMF	-	dimetilformamida
DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
DMSO	-	dimetilsulfóxido
dppa	-	difenilfosforil-azida
EDC	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et_2O	-	dietil éter
EtOAc	-	acetato de etilo
FBS	-	suero bovino fetal
g	-	gramo
h	-	hora
HBr	-	ácido bromhídrico
HCl	-	ácido clorhídrico
HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
H_2	-	hidrógeno
H_2O_2	-	peróxido de hidrógeno
HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametiluronio
HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
K_2CO_3	-	carbonato de potasio
MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
$MgSO_4$	-	sulfato de magnesio

MeOH	-	metanol
N_2	-	nitrógeno
$NaHCO_3$	-	bicarbonato de sodio
NaOH	-	hidróxido de sodio
NaH	-	hidruro de sodio
Na_2SO_4	-	sulfato de sodio
NH_4Cl	-	cloruro de amonio
NH_4OH	-	cloruro de amonio
NMP	-	N-metilpirrolidinona
$P(f\text{-}bu)_3$	-	tri(terc-butil)fosfina
PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
Pd/C	-	paladio sobre carbono
$Pd(PPh_3)_4$	-	tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0)
$Pd(PhCN)_2Cl_2$	-	dicloruro di-cianofenil-paladio
$Pd(OAc)_2$	-	acetato de paladio
$Pd_2(dba)_3$	-	bis(dibencilidenacetona)-paladio
PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
TA, ta	-	temperatura ambiente
MFR	-	matraz de fondo redondo
rac-BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA, Et_3N	-	trietilamina
TFA	-	ácido trifluoroacético
THF	-	tetrahidrofurano

Esquema 1

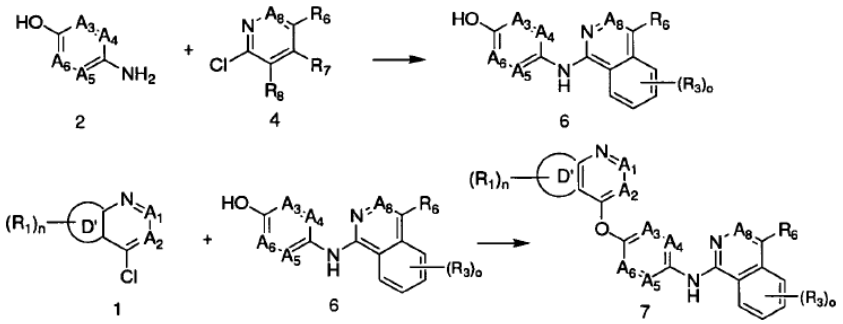


Pueden prepararse compuestos 5 de fórmula I-III (en la que L^1 es O y L^2 es NH) según el método descrito de manera general en el esquema 1. Tal como se muestra, una reacción de desplazamiento nucleofílico asistida con base mediante un compuesto 2 de un haluro de arilo (en el que el haluro tal como se muestra es cloruro, y en el que D' puede ser un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido) debe proporcionar generalmente el producto intermedio de amino 3. Los compuestos de partida 1 pueden estar disponibles comercialmente o pueden

prepararse usando métodos descritos en los ejemplos a continuación o mediante técnicas conocidas en la técnica. El alcohol 2 generalmente es suficientemente nucleófilo, en condiciones adecuadas, para desplazar el cloruro del compuesto 1. El compuesto 2 también puede ser un tiol, una amina primaria o secundaria o una especie de carbono nucleófila (no se muestran todos) para efectuar la transformación en el compuesto 3, como aprecian los expertos en la técnica. El grupo amina en el compuesto 2 puede protegerse según sea necesario o puede dejarse sin proteger, como aprecian los expertos en la técnica. Las bases adecuadas para producir el compuesto 3 incluyen, bases de carbonato tales como carbonato de cesio (CS_2CO_3), Na_2CO_3 y K_2CO_3 en un disolvente adecuado, cuyas propiedades dependerán generalmente de la solubilidad de los materiales de partida, la polaridad y otros factores fácilmente apreciados en la técnica. La amina 3, si está protegida de manera general en primer lugar puede desprotegerse y entonces hacerse reaccionar con una cloro-piridina, cloro-piridazina (en la que A^8 es N) y cloro-ftalazina (en la que R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de fenilo) opcionalmente sustituida en condiciones adecuadas, incluyendo en condiciones básicas (método B4), condiciones ácidas (método B1 (TFA) o método B2 (pTsOH y HCl) y condiciones de calentamiento (método B3), en disolvente adecuado o combinación de disolventes para proporcionar el compuesto 5, de fórmula I. Debe entenderse que los compuestos también pueden ser un compuesto con formulas II y III descritas en el presente documento. Los ejemplos representativos de tales reacciones se describen adicionalmente a continuación en el presente documento.

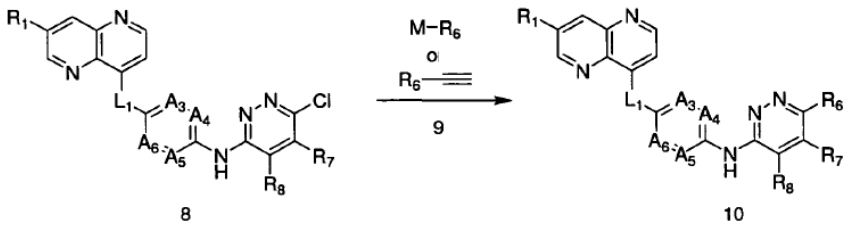
La estrategia para preparar compuestos 5, tal como se muestra como ejemplo en el esquema 1, puede enfocarse de manera general formando y/o rompiendo 2 enlaces de unión primarios, es decir, las conexiones tanto de L^1 como de L^2. Por tanto, los compuestos 7 (similares a los compuestos 5 pero que tienen R^7 y R^8 tomados juntos para formar un anillo de fenilo) pueden prepararse alternativamente según el método mostrado en el esquema 2 a continuación.

Esquema 2



Los compuestos 7 de las fórmulas I-III (en las que L^1 es O y L^2 es NH), pueden prepararse según el método descrito de manera general en el esquema 2. Tal como se muestra, una reacción de desplazamiento nucleofílico mediante un compuesto 2 de un haluro de arilo 4 (en el que el haluro tal como se muestra es cloruro) debe proporcionar generalmente productos intermedios de hidroxilo 6. Una reacción de este tipo puede ejecutarse opcionalmente en presencia de ácido para proporcionar compuestos 6. Los compuestos de partida 1 pueden hacerse reaccionar con alcoholes 6, en condiciones adecuadas tales como las condiciones descritas en el esquema 1 anterior o los ejemplos en el presente documento (métodos C1-C7), para proporcionar compuestos 7. Tal como se menciona en el esquema 1, el compuesto 2 también puede ser un tiol, una amina primaria o secundaria o una especie de carbono nucleófila (no se muestran todos) para efectuar la transformación en el compuesto 7, como aprecian los expertos en la técnica. En el caso de que compuesto 2 sea un tiol, la reacción puede lograrse sin la necesidad de condiciones ácidas o básicas, y también puede lograrse a temperaturas ambientales, como aprecian los expertos en la técnica. Ejemplos representativos de tales reacciones se describen adicionalmente a continuación en el presente documento. Los expertos en la técnica conocen métodos de transformación adecuados, y se describen de manera general en Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4ª edición (1992).

Esquema 3 (métodos A1-A3)



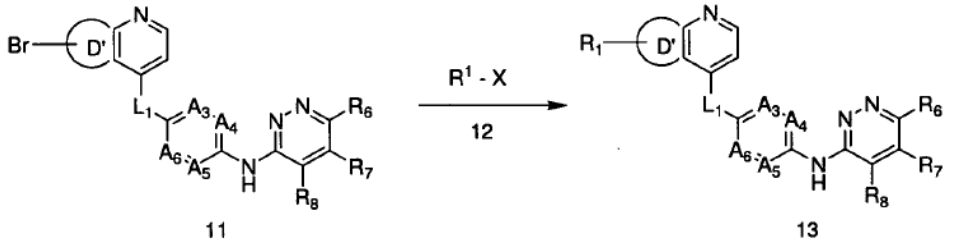
Los compuestos 10 pueden prepararse tratando los compuestos 8 (en los que L^1 es tal como se definió en el presente documento) con cualquiera de los reactivos 9 en una reacción de tipo Suzuki (método A1), Stille (método A2) o Sonagashira (método A3), en condiciones adecuadas para cada reacción, respectivamente, tal como se

muestra en el esquema 3 (también denominado en el presente documento método general A). Tales reacciones funcionan bien cuando R^6 es un grupo aromático. Cada método de reacción se conoce en la técnica y se aprecia de manera general por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales reacciones se describen en más detalle a continuación en el presente documento. Además, pueden encontrarse métodos para las reacciones de Sonagashira en Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5993-5996. Los grupos R^6 unidos a éter también pueden instalarse en cloro-ftalazinas 8 usando una base, tal como carbonato de cesio (método A4) en condiciones de luz adecuadas, tales como irradiación, para proporcionar compuestos 10.

Los grupos R^6 unidos a amina también pueden proporcionarse en ftalazinas 8 usando calor (método A5) en presencia de una amina adecuada, tal como piperidina, para proporcionar compuestos 10.

El método del esquema 3 permite que los grupos R^6 deseados sean la etapa final de síntesis de compuestos 10. Debe tenerse cuidado en limitar R^1, R^7 y R^8 en este método a aquellos grupos, que no interfieran con o reaccionen en el método de reacción y/o condiciones adecuados para formar compuestos 10, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

Esquema 4 (métodos D1-D3)



Los compuestos 13 pueden prepararse mediante una única reacción entre un compuesto 11 sustituido con bromo y un grupo R^1 deseado sustituido de manera apropiada con un nucleófilo u otro grupo adecuado para preparar el compuesto 13. Tales transformaciones pueden lograrse usando una variedad de métodos diferentes, tal como aprecian los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden instalarse grupos amino-R^1 deseables en una posición adecuada en un anillo D' tratando el bromuro 11 en presencia de una especie de paladio adecuada y un haluro de R^1, R^1-amina u otro reactivo de R^1 deseado adecuados en condiciones adecuadas. Un acoplamiento mediado por Pd(0) con un boronato de arilo en presencia de una base débil, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en tolueno también pueden proporcionar compuestos 13. Los compuestos 13 también pueden prepararse usando estannatos o zincatos correspondientes, tal como se conoce en la técnica. Alternativamente, pueden instalarse grupos R^1 deseados en el anillo D' usando métodos convencionales (no mostrados), tal como aprecian los expertos en la técnica.

Los ejemplos descritos a continuación en el presente documento representan métodos a modo de ejemplo de sintetizar o preparar compuestos deseados de fórmulas I-III, productos intermedios y diversos materiales de partida y/o elementos estructurales de los mismos. Debe apreciarse que estos métodos son simplemente ejemplos representativos y también pueden usarse otros métodos alternativos convencionales, conocidos o desarrollados.

Métodos analíticos:

A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se realizaron en un sistema de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa Zorbax SB-C_8 (5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 150 mm; pieza n.º 883975-906) que se usó a 30ºC con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H_2O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 11 min. de desde el 5% hasta el 100% de AcCN. El gradiente estuvo seguido por un regreso de 2 min. al 5% de AcCN y un reequilibrado (lavado) de aproximadamente 2,5 minutos.

Método de CL-EM:

Se hicieron pasar muestras en un sistema de CL-DSM de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa XDB-C_8 (3,5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30ºC. La velocidad de flujo fue constante y osciló entre aproximadamente 0,75 ml/min. y aproximadamente 1,0 ml/min.

La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H_2O/el 0,1% de HOAc) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de HOAc) con un peryodo de tiempo de 9 min. para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. El gradiente estuvo seguido por un peryodo de 0,5 min. para regresar al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) de 2,5 min. al 10% de disolvente B de la columna.

Método de HPLC preparativa:

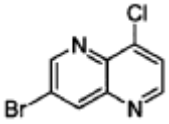
Cuando se indique, se purificaron los compuestos de interés mediante HPLC de fase inversa usando una estación

de trabajo Gilson con una columna de 30 x 50 mm a 40 ml/min. La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H_2O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 15 min. de desde el 10% hasta el 95% de disolvente B. El gradiente estuvo seguido por un regreso de 2 min. al 10% de AcCN.

Espectro RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros ^{1}H-RMN se realizaron con un instrumento Varian serie Mercury 300 MHz o con un instrumento Bruker 400 MHz. Cuando se caracterice de este 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.

Ejemplo 1



Síntesis de 3-bromo-8-cloro-1,5-naftiridina

Etapa 1: 2-((5-bromopiridin-3-ilamino)metilen)malonato de dietilo

A un MFR de 500 ml que contenía 5-bromopiridin-3-amina (60,0 g, 347 mmol) se le añadió 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (71,0 ml, 354 mmol) y 121 ml de tolueno. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA durante la noche y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó para dar el producto deseado como un sólido cristalino de color blanco.

Etapa 2: 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

En un MFR dotado de un condensador de reflujo se calentó a reflujo una mezcla de 2-((5-bromopiridin-3-ilamino)metilen)malonato de dietilo (1 g, 3 mmol) y 1-fenoxibenceno (10 ml, 63 mmol) durante 1 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA y se añadió CH_3CN. Se filtraron los sólidos resultantes y se secaron para proporcionar el producto deseado como un sólido de color marrón claro.

Etapa 3: ácido 7-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-carboxílico

Se sometieron a reflujo 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1 g, 3 mmol) y NaOH 2,5 M (10 ml) durante 1 h en un MFR dotado de un condensador de reflujo. Se diluyó la mezcla heterogénea, caliente con agua en ebullición, momento en el que se disolvió un precipitado de color tostado. Se añadió carbón vegetal a la disolución, que se agitó durante 2 min y entonces se filtró la mezcla. Se añadió ácido acético glacial al filtrado y empezó a formarse un precipitado de color blanco (pH ajustado a 4). Se retiró por filtración el precipitado tras enfriar, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco.

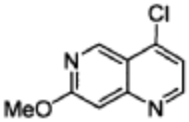
Etapa 4: 7-bromo-1,5-naftiridin-4-ol

En un MFR dotado de un condensador de reflujo, se añadió ácido 7-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-carboxílico (1 g, 4 mmol) en porciones a lo largo de 10 minutos a quinolina sometida a reflujo con agitación (50 ml) y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 1 h. Se enfrió la mezcla y se diluyó con acetona. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó para dar 0,8 g de un polvo de color marrón grisáceo. Volvió a precipitarse el producto a partir de NaOH ac. con ácido acético glacial para dar un sólido de color blanco.

Etapa 5: 3-bromo-8-cloro-1,5-naftiridina

Se sometieron a reflujo 7-bromo-1,5-naftiridin-4-ol (7,0 g) y cloruro de fosforilo (200 ml) durante 5 h en un MFR dotado de un condensador de reflujo. Se retiró por destilación el $POCl_3$ en exceso a presión reducida y se vertió el residuo sobre hielo. Se neutralizó cuidadosamente esta mezcla fría con amoniaco ac., lo que provocó una emisión de calor. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó. Se recristalizó el producto en n-heptano para dar agujas de color blanco de 3-bromo-8-cloro-1,5-naftiridina.

Ejemplo 2



Síntesis de 7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona

Etapa 1: 4-amino-3-bromo-2-cloropiridina

Se disolvió 4-amino-2-cloropiridina (50 g, 388 mmol) en ácido acético glacial (500 ml). Se añadió a esta disolución NBS (75 g, 426 mmol,) en porciones a TA (se proporcionó enfriamiento con baño de agua para controlar la emisión de calor). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, momento en el que se completó la reacción (tal como se monitorizó mediante CCF). Se eliminó el disolvente a presión reducida seguido por destilación azeotrópica con etanol. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con mezcla de hexano-acetato de etilo.

Etapa 2: 4-amino-3-bromo-2-metoxipiridina

Se cargó metanol (350 ml) en un MFR dos bocas equipado con un tubo protector y septo y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió metal sodio (23 g) al mismo lentamente en trozos. Tras haberse disuelto todo el metal sodio, se añadió 4-amino-3-bromo-2-cloro piridina (23 g, 178 mmol) y se calentó la disolución a 180ºC en un recipiente de presión durante 5-6 h. Se enfrió entonces la mezcla de reacción hasta 0ºC y se ajustó a pH 8 mediante adición de HCl conc. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se eliminaron mediante filtración las impurezas no disueltas y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener producto puro.

Etapa 3: 5-[(3-bromo-2-metoxi-piridin-4-ilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

Se cargó un MFR de dos bocas equipado con un condensador de reflujo con ácido de Meldrum (15,6 g, 108 mmol) y ortoformiato de trimetilo (143 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100ºC durante 2 h. Se añadió 4-amino-3-bromo-2-metoxipiridina (22 g, 108 mmol) y se continuó calentando durante 4 h adicionales a 100ºC. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener el producto como un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 8-bromo-7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona

Se cargó un MFR de dos bocas equipado con un condensador de aire con 5-[(3-bromo-2-metoxi-piridin-4-ilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (23 g, 64 mmol) y difenil éter (230 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 250ºC durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno tras lo que se enfrió hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener un sólido oscuro. Se sometió a reflujo el producto bruto en hexano durante 30 min y se filtró para obtener 8-bromo-7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona como un sólido de color marrón.

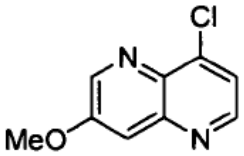
Etapa 5: 7-metoxi-1H-[1-6]naftiridin-4-ona

Se disolvió 8-bromo-7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona (12 g, 33,5 mmol) en metanol anhidro (240 ml) y se añadió cuidadosamente Pd/C seco al 10% (2,4 g) en porciones. A esto le siguió la adición en porciones de formiato de amonio (24 g) lo que provocó una emisión de calor. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH caliente. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con acetato de etilo-metanol.

Etapa 6: 4-cloro-7-metoxi-[1,6]naftiridina

Se cargó un MFR de dos bocas equipado con tubo protector de $CaCl_2$ con 7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona (28 g, 159 mmol) y $POCl_3$ (280 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se ajustó cuidadosamente el pH a 8 con carbonato de sodio sólido (reacción altamente exotérmica). Se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó con agua la fase orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con mezcla de hexano-acetato de etilo.

Ejemplo 3



Síntesis de 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina

Etapa 1: 3-bromo-5-metoxipiridina

Se disolvió sodio (12 g) en metanol (150 ml) con enfriamiento y se eliminó el MeOH en exceso a presión reducida para obtener NaOMe, del que se formó una mezcla azeotrópica con tolueno (2 x 100 ml). Se añadió una disolución de 3,5-dibromopiridina (100 g) en DMSO (500 ml) a metóxido de sodio y se agitó la mezcla a 90ºC durante 2 h. Tras

enfriar hasta TA, se añadió disolución de NaOH acuosa (3 M, 300 ml) y se extrajo la mezcla con Et_2O. Se lavó la fase etérea con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Tras la concentración, se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc 85:15) para dar el producto puro 3-bromo-5-metoxipiridina.

Etapa 2: 3-amino-5-metoxipiridina

Se añadió 3-bromo-5-metoxipiridina (15 g) a un recipiente de presión y se añadieron $CuSO_4$ (3,9 g) y amoniaco ac. al 25% (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a 135ºC, entonces se enfrió hasta TA, se basificó con disolución de NaOH acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2. Tras la evaporación de los compuestos volátiles, se obtuvo 3-amino-5-metoxipiridina como un sólido de color amarillo.

Etapa 3: 5-[(5-metoxi-piridin-3-ilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

Se cargó un MFR de dos bocas equipado con un condensador de reflujo con ácido de Meldrum (14,4 g, 100 mmol) y ortoformiato de trimetilo (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100-105ºC durante 2 h. Se añadió 5-amino-3-metoxipiridina (12,5 g, 100 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento durante 4 h adicionales a la misma temperatura. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener el producto como un sólido de color amarillo claro.

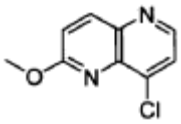
Etapa 4:-metoxi-1H-[1,5]naftiridin-4-ona

Se cargó un MFR de dos bocas equipado con un condensador de aire con 5-[(5-metoxi-piridin-3-ilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (18 g) y difenil éter (180 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 240-250ºC durante 5 min bajo atmósfera de N_2 tras lo que se enfrió hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener un sólido oscuro. Se sometió a reflujo el producto bruto en hexano durante 30 min y se filtró para obtener el producto como un sólido de color marrón.

Etapa 5: 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina

Se cargó un MFR de dos bocas equipado con un condensador de aire (protegido con tubo protector de $CaCl_2$) con 7-metoxi-1H-[1,5]naftiridin-4-ona (13 g) y $POCl_3$ (65 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se sometiera a reflujo a 120ºC durante 12 h. Se eliminó a vacío el $POCl_3$ y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno dos veces. Se añadió EtOAc (75 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 50-60ºC durante 15-20 min. Se separó-eliminó el EtOAc mediante decantación. Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron. Se disolvió el producto bruto obtenido en EtOAc (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se suspendieron los sólidos resultantes en hexano, se agitaron durante 15 min, se filtraron y se secaron a vacío.

Ejemplo 4



Síntesis de 8-cloro-2-metoxi-1,5-naftiridina

Etapa 1: 5-((6-metoxipiridin-3-ilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Se calentó una mezcla de ácido de Meldrum (34,8 g, 0,242 mol) y ortoformiato de trimetilo (285 ml, 2,05 mol) hasta 105ºC durante 2 h. Se añadió a la disolución 6-metoxipiridin-3-amina (30 g, 0,242 mol) y se continuó la agitación durante la noche a la misma temperatura. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta TA y se diluyó con hexano. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con hexano para proporcionar 5-((6-metoxipiridin-3-ilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: 6-metoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona

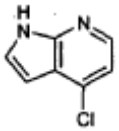
Se calentó una suspensión de 5-((6-metoxipiridin-3-ilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (51,3 g, 0,185 mol) en difenil éter (1275 ml) hasta 250ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con hexano. Se trituró entonces el sólido gomoso con hexano para obtener 6-metoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona como un sólido de color marrón pálido.

Etapa 3: 8-cloro-2-metoxi-1,5-naftiridina

Al producto intermedio 6-metoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona (15,0 g, 0,085 mol) se le añadió $POCl_3$ (300 ml) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a TA. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110ºC con agitación constante. Tras 12 h, se concentró la mezcla a vacío y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno (2 x 100 ml). Se disolvió el residuo en agua con hielo (100 ml) y se ajustó el pH de la disolución a 7 usando disolución de $NaHCO_3$ al 10% y se extrajo con

EtOAc (4 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 100 ml), disolución de NaCl saturada (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío.

Ejemplo 5



Síntesis de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Etapa 1: 1H-pirrolo[2,3-b]piridina

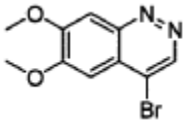
Se preparó el compuesto del título según un procedimiento descrito en el documento WO2003082289A1. Se enfrió una disolución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10,0 g, 84,6 mmol) en acetato de etilo (846 ml, 84,6 mmol) hasta 0ºC. A la disolución fría se le añadió una disolución de mCPBA (103 mmol, 23,1 g, puro al 77%) en 53 ml de EtOAc a lo largo de un periodo de 1,5 h. A medio camino en la reacción, se añadieron 100 ml de EtOAc a la reacción para facilitar la agitación de la mezcla espesa. Se lavó el mCPBA residual en la mezcla de reacción mediante una porción adicional de EtOAc (25 ml). Precipitó un sólido de la disolución y se calentó la mezcla resultante hasta ta y se permitió que se agitase a esta temp. hasta que el azaindol de partida se había consumido tal como se determinó por RPLC. Tras 3 h a ta, se completó la reacción. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta 0ºC. Se filtró la suspensión resultante para recoger el N-óxido como la sal de ácido meta-clorobenzoico. Se lavó el sólido con EtOAc adicional y se secó a vacío. Se obtuvo el producto, sal de mCBA de 1-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido de color amarillo claro.

Se trató la sal de mCBA con base acuosa para liberar el N-óxido. Se trató una suspensión de la sal de mCBA de N-óxido (35,5 g, 265 mmol) en 149 ml de agua desionizada a 15ºC con cantidad suficiente de disolución acuosa que contenía el 30% en peso de carbonato de potasio (11,0 g, 79,4 mmol) para elevar el pH de la suspensión entre 9,5 y 10,5. Se añadió agua adicional (74 ml) a la mezcla mientras que la temperatura se mantenía entre 15ºC y ta durante 2 h. Se enfrió la suspensión hasta 0ºC durante 5 h y entonces se filtró para recuperar el precipitado. Se lavó el precipitado con agua y se secó para proporcionar el producto de N-óxido blanco, 1-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina. ^{1}H-RMN (Bruker, 400 MHz, DMSO-d6) 12,0 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J= 3,0 Hz, 1H).

Etapa 2: 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se preparó el compuesto del título según un procedimiento descrito en el documento WO03/082289 A1. Se calentó una disolución de N-óxido de azaindol (6,82 g, 51,0 mmol) en DMF (36,0 ml, 470 mmol) hasta 50ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,0 ml, 137 mmol) a la disolución calentada a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción a de 65 a 75ºC. Se calentó la mezcla resultante a 68-77ºC hasta que se determinó que la reacción era completa mediante RPLC. El tiempo de reacción total fue de 4 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se extinguió con agua (10 ml). Se enfrió la mezcla hasta 5ºC. Se añadió disolución de NaOH 10 N para elevar el pH de la disolución hasta 7. Se calentó la suspensión resultante hasta ta, se agitó durante 1 h y entonces se filtró para recoger el producto. Se lavó el producto con agua adicional y se secó a vacío. Se recogió sólido de color ladrillo, 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. ^{1}H-RMN (Bruker, 400 MHz, DMSO-d6) 12,0 (s a, 1H), 8,19 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J= 3,0 Hz, 1H).

Ejemplo 6



Síntesis de 4-bromo-6,7-dimetoxicinolina

Etapa 1: 6,7-dimetoxicinolin-4-ol

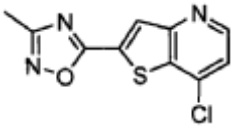
Se disolvió 1-(2-amino-4,5-dimetoxifenil)etanona (105 g, 0,538 mol) en HCl concentrado (2000 ml, 20 mol) a temperatura ambiental. Entonces se enfrió la disolución hasta 0-4ºC y se añadió nitrito de sodio (37,5 g, 0,543 mol) gota a gota a lo largo de 45 minutos como una disolución en agua (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0-4ºC durante una hora tiempo durante el que se volvió de color marrón oscuro y se hizo homogénea. Se calentó entonces la mezcla de reacción hasta 60-70ºC durante cuatro horas y se formó un sólido de color amarillo. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 10ºC, se recogió el sólido mediante filtración. Se suspendió el sólido húmedo en 1500 ml de agua y se ajustó el pH a 12 con NaOH 4 N para dar una disolución marrón, seguido por ajuste del pH a 7 con ácido clorhídrico concentrado (78 ml). Precipitó 6,7-dimetoxicinolin-4-ol como un sólido de color blanquecino, que se

filtró, se lavó con agua (3 x 300 ml) y se secó en un vacío durante la noche a 50ºC.

Etapa 2: 4-bromo-6,7-dimetoxicinolina

Se añadió oxibromuro de fósforo (125 g, 0,436 mol) a una suspensión de 6,7-dimetoxicinolin-4-ol (65 g, 0,32 mol) en cloroformo (550 ml, 6,9 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 65ºC durante 18 horas. Se observó formación de un sólido fino de color amarillo. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado (200 g) y se ajustó el pH a 6-7 con acetato de sodio (285 g) y $NaHCO_3$ sat. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite de color tostado claro. Se añadieron DCM (40 ml) y hexanos (250 ml) y se filtró el sólido resultante para proporcionar 4-bromo-6,7-dimetoxicinolina como un sólido de color blanquecino.

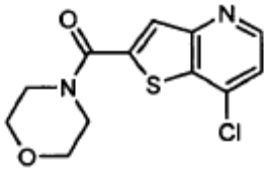
Ejemplo 7



Síntesis de 7-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridina

A un mezcla de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (2,125 g, 9,7 mmol) y DMF (20 gotas) en CH_2Cl_2 (35 ml), se le añadió dicloruro de oxalilo (1,3 ml, 15 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a TA durante 2,5 h y entonces se concentró para dar un sólido de color amarillo. Se calentaron el cloruro de ácido bruto resultante y (Z)-N'-hidroxiacetamidina (1,4 g, 19 mmol) a 140ºC en xileno/piridina (6/1, 35 ml) durante 1 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y entonces se lavó con agua, luego $NaHCO_3$ sat. y salmuera. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, elución en gradiente con EtOAc al 0-50% en hexano) para proporcionar 7-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridina como un sólido de color blanco.

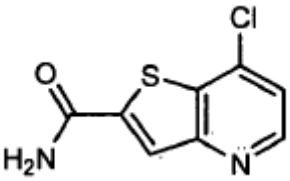
Ejemplo 8



Síntesis de (7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona

Se disolvió [7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (100 mg, 455 μmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) con una gota de DMF y se añadió cloruro de oxalilo (2 ml). Se agitó la mezcla a TA durante una hora, entonces se concentró y se secó a alto vacío. Se añadió entonces morfolina (60 μl, 683 μmol) a la mezcla con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (238 μl, 1366 μmol) y se agitó la mezcla durante 20 horas. Se concentró entonces la mezcla y se purificó usando del 0 al 100% de CH_2Cl_2/MeOH/hidróxido de amonio 90/10/1 en CH_2Cl_2 para dar (7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona.

Ejemplo 9

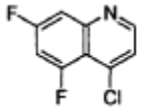


Síntesis de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida

Se cargó un matraz de 250 ml con 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (3,00 g, 13,7 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml) bajo nitrógeno. Se añadieron DMF (cat.) (0,100 ml) y dicloruro de oxalilo (1,49 ml, 17,1 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas y se concentró a vacío. Se redisolvió el sólido de color marrón en CH_2Cl_2 (100 ml) y se burbujeó suavemente amoniaco (gas) (0,233 g, 13,7 mmol) a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Entonces se tapó el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera

cerrada. Se concentró a vacío la suspensión marrón y se llevó el sólido resultante a agua (para disolver el material de partida), entonces se recogió mediante filtración para dar 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida. EM m/z = 213 $[M+H]^+$. Calc. para $C_8H_5ClN2_5OS$: 212,66.

Ejemplo 10



Síntesis de 4-cloro-6,8-difluoro-quinolina

Etapa 1: 5-[(3,5-difluoro-fenilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

En un MFR de dos bocas secado en horno equipado con condensador de reflujo y atmósfera inerte, se disolvió ácido de Meldrum (30 g, 0,208 moles) en ortoformiato de trietilo (185 g, 1,25 moles) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo a 100ºC bajo nitrógeno durante 1 h. Al consumirse completamente el material de partida (ccf), se añadió 3,5-difluoroanilina (26,8 g, 0,208 mol) y se continuó calentando durante 4 h. Tras completarse la reacción (ccf), se llevó la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con hexano (300 ml), cuando precipitó un sólido de color amarillo. Se filtró el sólido, se lavó meticulosamente con hexano y se secó para proporcionar el producto.

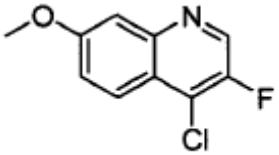
Etapa 2: 4-Hidroxi-6,8-difluoro-quinolina

Se disolvió (5-[(3,5-difluoro-fenilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, (52 g, 0,1837 mol) en difenil éter y se sometió a reflujo durante 20 min a 200ºC. Al consumirse completamente el material de partida (ccf), se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó mediante hexano. Se filtró el sólido obtenido y se lavó con cantidades suficientes de hexano para proporcionar el producto. Masa: 182,09 (M+1).

Etapa 3: 4-cloro-6,8-difluoro-quinolina

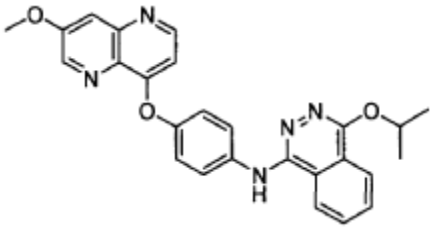
Se disolvió (4-hidroxi-6,8-difluoro-quinolina, 29,1 g, 0,160 mol) en $POCl_3$ (183 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h. Al consumirse completamente el material de partida (ccf), se llevó el contenido hasta TA y se eliminó el $POCl_3$ en exceso a presión reducida. Se formó una mezcla azeotrópica de la masa bruta con tolueno y se diluyó el producto con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas con bicarbonato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en sílice de 100-200 de tamaño de malla en EtOAc al 0-2%-hexano. Masa: 199,99 (M+l).

Ejemplo 11



Se preparó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la publicación de patente PCT WO 2005047279, titulada ”Preparation of quinoxazolines and related derivatives vanilloid-1 receptor antagonists for treating pain.”

Ejemplo 12-a (método A4)

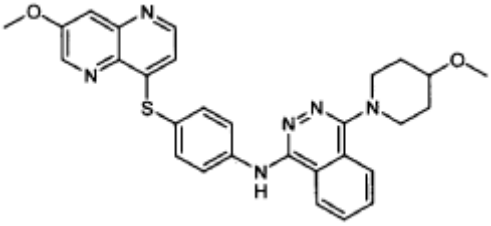


4-Isopropoxi-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

En un tubo sellado de 5 ml, se disolvió 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (0,100 g, 0,224 mmol) en iPrOH (0,500 ml). A esto se le añadió carbonato de cesio (0,110 g, 0,336 mmol) y se irradió la mezcla durante 30 min a 140ºC en el microondas. Cuando se determinó que la reacción era completa mediante

CL/EM, se concentró. Se purificó el concentrado de la mezcla usando cromatografía sobre gel de sílice Isco, usando el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH(90:10)/CH_2Cl_2, seguido por cromatografía de fase inversa (Gilson, el 10-90% de TFA/acetonitrilo en agua a lo largo de 15 min). Se extrajeron las fracciones que contenían producto en DCM, se lavaron 1x carbonato de sodio, 1 x H_2O, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron a través de un embudo con frita y se concentraron para producir 4-isopropoxi-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM $[M+H]^+$ = 470,0; calc. = 469,6 para $C_{26}H_{23}N_5O_2S$.

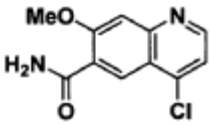
Ejemplo 12-b (Método A5)



N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)ftalazin-1-amina

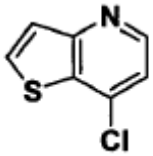
Se cargó un tubo de presión sellado de 15 ml con 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (120 mg, 0,269 mmol) y 4-metoxipiperidina (620 mg, 5,382 mmol), en 0,3 ml de DMSO. Se puso el tubo sellado en un baño de aceite precalentado a 100ºC en donde se agitó durante 16 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiental, se diluyó con 2 ml de MeOH y se purificó la disolución usando HPLC de fase inversa Gilson. Se neutralizaron las fracciones que contenían el producto deseado con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron con 10 ml de DCM (3X). Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío para dar N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo. EM $[M+H]^+$ = 525.

Ejemplo 13



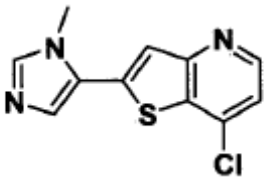
Se preparó el compuesto del título, 4-cloro-7-metoxiquinolin-6-carboxamida, mediante un método descrito en el documento WO 00/050405, nº. de solicitud WO 2000-GB579.

Ejemplo 14



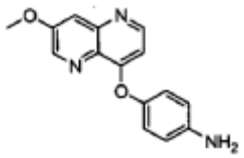
Se preparó el compuesto del título, 7-clorotieno[3,2-b]piridina, mediante un método descrito en Ragan, J.A.; Raggon, J. W.; Hill, P.D.; Jones, B.P.; McDermott, R. E.; Munchhof, M. J.; Marx, M.A.; Casavant, J. M.; Cooper, B.A.; Doty, J.L.; Lu, Y. Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 676-683, y referencias relacionadas citadas en el mismo.

Ejemplo 15



Se preparó el compuesto del título, 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridina, mediante un método descrito en Ragan, J.A.; Raggon, J. W.; Hill, P.D.; Jones, B.P.; McDermott, R. E.; Munchhof, M. J.; Marx, M.A.; Casavant, J. M.; Cooper, B.A.; Doty, J.L.; Lu, Y. Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 676-683.

Ejemplo 16

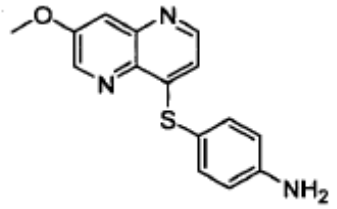


Síntesis de 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina

Se cargaron cinco viales de microondas de 20 ml cada uno con 4-aminofenol (0,700 mg, 33 mmol) y 3 equivalentes de carbonato de cesio en 6,0 ml de DMF. Se agitó la mezcla a TA durante 10 minutos. Tras la adición de 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (1 g, 26 mmol), se taparon los recipientes de reacción y se irradiaron a 150ºC durante 15 min en el microondas, momento en el que se determinó que la reacción era completa mediante CL-EM. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente y se combinó material de los cinco recipientes. Se pulverizó un sólido de color marrón oscuro con adición de agua. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron durante la noche en el horno de vacío para proporcionar 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina como un sólido de color marrón.

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse mediante el siguiente método: En un recipiente de presión sellado purgado con nitrógeno, se disolvió 4-aminofenol (0,617 g, 5,65 mmol) en DMF (0,030 l). Se añadió carbonato de cesio (3,68 g, 11,3 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 min. Se añadió 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (1,00 g, 5,14 mmol), se calentó hasta 90ºC, se agitó durante 17 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta TA y se concentró. Se trituró el material bruto con metanol, se filtró, se lavó con metanol seguido por agua y se secó al aire para producir 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina como un sólido de color marrón. EM [M+H]=268,1; calc. 267,3 para $C_{15}H_{13}N_3O_2$.

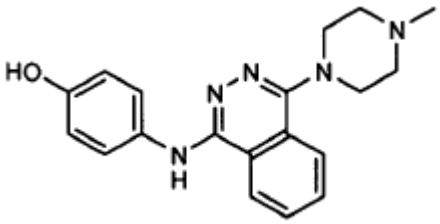
Ejemplo 17



Síntesis de 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina

Se cargó un MFR con 4-aminotiofenol (161 mg, 1,285 mmol), 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (250 mg, 1,285 mmol) y 5,2 ml de DMF, y se agitó la mezcla a TA durante 45 min. Se diluyó la mezcla heterogénea, naranja con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ 1 N. Se extrajo la porción acuosa dos veces adicionales con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se concentró el aceite bruto dos veces a partir de tolueno para eliminar la DMF y se secaron los sólidos resultantes a alto vacío para proporcionar 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina como un sólido de color tostado. EM m/z = 284 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{15}H_{13}N_3OS$: 283,35.

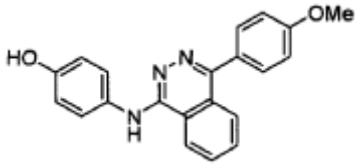
Ejemplo 18



Síntesis de 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-ilamino)fenol

Se calentó una mezcla de 4-aminofenol (42 mg, 0,38 mmol), 1-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazina (100 mg, 0,381 mmol) y TFA (29 μl, 0,38 mmol) en 2-butanol (3 ml) en un tubo sellado a 90ºC durante la noche. Al día siguiente, la CL/EM muestra la finalización de la reacción. Se enfrió la reacción y se diluyó con DCM. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso y se recogió la fase orgánica. Se neutralizó la fase acuosa con HCl 1 N y se extrajo el producto con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-ilamino)fenol como material de color marrón sólido. EM [M+H] = 336,2. Calc. para $C_{19}H_{21}N_5O$: 335,4.

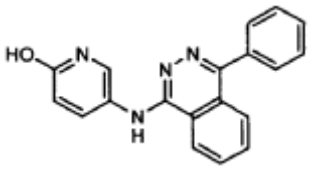
Ejemplo 19



Síntesis de clorhidrato de 4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenol

Se combinaron 4-aminofenol (340 mg, 3,1 mmol), 1-cloro-4-(4-metoxifenil)ftalazina (837 mg, 3,1 mmol) y sec-butanol (12 ml, 3,1 mmol) en un tubo resellable y se calentó hasta 100ºC durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL-EM, y tras la finalización, se enfrió la reacción naranja diluida con dietil éter. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con dietil éter, y se secó el sólido a vacío para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenol (1,17 g, rendimiento del 100%) como un sólido de color naranja. EM [M+H] = 344,0. Calc. para $C_{19}H_{21}N_5O$: 343,13.

Ejemplo 20

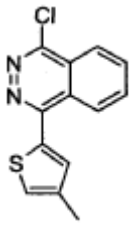


Síntesis de 5-(4-fenilftalazin-1-ilamino)piridin-2-ol

Etapa 1: Se cargó un MFR con 6-metoxipiridin-3-amina (155 mg, 1,25 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (300 mg, 1,25 mmol) y 2-butanol (4 ml). Se selló el recipiente y se agitó la mezcla durante la noche a 90ºC. La CL/EM muestra la finalización de la reacción. Se enfrió la reacción hasta TA y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5%/DCM) para proporcionar N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido de color tostado. EM [M+H] = 329,1. Calc. para $C_{20}H_{16}N_4O$: 328,4.

Etapa 2: En un MFR de 25 se añadieron N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-fenilftalazin-1-amina (290 mg, 0,88 mmol), ácido bromhídrico (2,4 ml, 44,2 mmol) y ácido acético (2,5 ml, 43,3 mmol), y se acopló un condensador de reflujo abierto al aire y se calentó el MFR hasta 130ºC, mientras se agitaba, durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta TA, se neutralizó la mezcla con NaOH 6 N, tras lo que se pulverizó un sólido de color amarillo. Se filtró el sólido de color amarillo, se lavó con agua, se puso en un horno de vacío a 30ºC para secarlo, para dar 5-(4-fenilftalazin-1-ilamino)piridin-2-ol, como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H] = 315,2. Calc. para $C_{19}H_{14}N_4O$: 314,3.

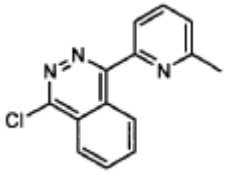
Ejemplo 21



Síntesis de 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina

Se añadieron 1,4-dicloroftalazina (1,40 g, 7,03 mmol), ácido 4-metiltiofen-2-ilborónico (999 mg, 7,03 mmol) y $PdCl_2$(DPPF) (721 mg, 985 μmol) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón. Entonces se añadieron carbonato de sodio (2,0 M en agua) (7,74 ml, 15,5 mmol) y 1,4-dioxano (35,2 ml, 7,03 mmol). Se selló el tubo, se agitó a TA durante 5 min y se puso en un baño de aceite precalentado a 110ºC. Tras 1 h, la CL-EM mostró producto y subproducto (acoplamiento doble), y SM dicloroftalazina. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite con la ayuda de EtOAc, se concentró y se cargó sobre la columna. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando Hex para eliminar el primer producto eluido, luego Hex:EtOAc 80:20 para recoger el producto. Se obtuvo el producto, 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina como un sólido de color amarillo. La CL-EM mostró que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de SM dicloroftalazina y subproducto de bisacoplamiento. EM m/z = 261 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{13}H_9ClN_2S$: 260,12.

Ejemplo 22



Síntesis de 1-cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazina

Etapa 1: 2-(dimetilamino)isoindolin-1,3-diona.

Se preparó el compuesto del título según métodos descritos en los siguientes artículos: (a) Deniau, E.; Enders. D.; Couture, A.; Grandclaudon, P. Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 2253. (b) Saito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. Synthesis 2001, 221. (c) Deniau, E.; Enders, D. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 2347. A una disolución de isobenzofuran-1,3-diona (5,00 g, 34 mmol) y N,N-dimetilhidrazina (2,9 ml, 37 mmol) en tolueno (75 ml, 34 mmol) en un MFR se le añadió p-TsOH H_2O (0,32 g, 1,7 mmol). Se acoplaron un aparato de Dean-Stark y un condensador al MFR. Se sometió la mezcla a reflujo. Tras 4 h, la CL-EM mostró principalmente producto. Se enfrió la reacción hasta TA. Se eliminó el tolueno a presión reducida, y se disolvió el producto bruto en CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro. La ^{1}H-RMN mostró principalmente producto, 2-(dimetilamino)isoindolin-1,3-diona. EM calc. para $C_{10}H_{10}N_2O_2$: $[M]^+$= 190. Hallado: $[M+H]^+$= 191.

Etapa 2: 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(6-metilpiridin-2-il)isoindolin-1-ona

En un MFR seco, se añadieron 2-bromo-6-metilpiridina (66 μl, 581 μmol) y THF (1211 μl, 581 μmol). Se purgó la reacción con argón y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió BuLi (244 μl, 610 μmol) por medio de una jeringa. Tras 30 min, se introdujo mediante cánula el anión en una disolución de 2-(dimetilamino)isoindolin-1,3-diona (166 mg, 872 μmol) en 2 ml de THF previamente sumergido en un baño frío a -78ºC durante 2 min (el material de partida precipitó de la disolución a baja temp.). Tras 15 min a -78ºC, se calentó la temperatura hasta -30ºC. Tras 1 h, la CL-EM mostró principalmente producto a 1,535 min. Se extinguió la reacción lentamente con NH_4Cl sat. Se extrajo el producto con CH_2Cl_2. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. Se purificó el producto usando CH_2Cl_2:(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH 90:10:1) 85:15. Se obtuvo un aceite amarillo viscoso. La ^{1}H-RMN mostró principalmente producto, 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(6-metilpiridin-2-il)isoindolin-1-ona. EM calc. para $C_{16}H_{17}N_3O_2$: $[M]^+$= 283. Hallado: $[M+H]^+$ = 284.

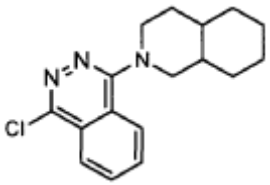
Etapa 3: 4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona

Se preparó el compuesto del título según un método descrito en Saito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. Synthesis 2001, 2, 221. Se añadieron 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(6-metilpiridin-2-il)isoindolin-1-ona (3,18 g, 11,0 mmol), EtOH (11,0 ml, 11,0 mmol) e hidrazina (5,30 ml, 168 mmol) en un MFR equipado con un condensador de reflujo. Se acopló un balón de nitrógeno en la parte superior del condensador. Se sometió la reacción a reflujo durante la noche. La CL-EM mostró que la reacción se completó. Se enfrió la reacción hasta ta. Precipitó un sólido de color blanquecino de la disolución. Se añadió agua y se enfrió la mezcla hasta 0ºC. Se retiró por filtración el sólido con ayuda de agua y se secó a vacío. Se obtuvo un sólido blanco. La CL-EM del sólido mostró producto, 4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. EM calc. para $C_{14}H_{11}N_3O$: $[M]^+$= 237. Hallado: $[M+H]^+$= 238.

Etapa 4: 1-cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazina

Se cargó un MFR seco dotado de barra agitadora y condensador de reflujo con 4-(6-metilpiridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (780 mg, 3,29 mmol) y $POCl_3$ (10,7 ml, 115 mmol). Se agitó esto a reflujo durante 18 h. Se eliminó a vacío el $POCl_3$ en exceso con ayuda de tolueno. Se enfrió el residuo hasta 0ºC y se basificó con NaOH 6 N frío hasta pH=9. Ocasionalmente, se añadió hielo para mantener la mezcla fría para prevenir la hidrólisis. La remoción, agitación y sonicación proporcionaron finalmente un material sólido a pH básico. Se filtraron los sólidos, se lavaron con abundante cantidad de agua y se secaron a vacío para dar un sólido de color blanco. EM calc. para $C_{14}H_{10}ClN_3$: $[M]^+$= 255. Hallado: $[M+H]^+$ = 256.

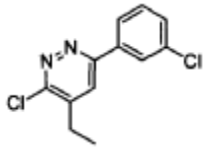
Ejemplo 23



Síntesis de 1-cloro-4-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)ftalazina

Se cargó un frasco de presión resellable con 1,4-dicloroftalazina (1258 mg, 6,28 mmol), decahidroisoquinolina (588 μl, 3,95 mmol), carbonato de potasio (546 mg, 3,95 mmol) y DMSO (20 ml, 0,2 M). Se agitó la reacción a 80ºC durante 16 h, entonces se enfrió hasta TA y se diluyó con 5 ml de DMSO. Se purificó la disolución mediante HPLC Gilson (del 10% al 90% de CH_3CN/H_2O/TFA al 0,1%) para dar 1-cloro-4-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)ftalazina. EM [M+H] = 302,1. Calc. para $C_{17}H_{20}ClN_3$: 301,8.

Ejemplo 24



Síntesis de 3-cloro-6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazina

Etapa 1: ácido 4-(3-clorofenil)-2-etil-2-hidroxi-4-oxobutanoico

Se cargó un MFR con ácido 2-oxobutanoico (2,50 g, 24,5 mmol) y 3,2 ml de agua y se enfrió la mezcla hasta 0ºC. Se neutralizó el ácido mediante adición lenta de KOH acuoso al 20%. Se añadió 3'-cloroacetofenona (3,79 g, 24,5 mmol), seguido por una disolución 1,3 M de KOH (2,20 g, 39,2 mmol) en MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a 0ºC durante 48 h. Se llevó la mezcla hasta pH 2 mediante adición gota a gota de H_2SO_4 conc. Se eliminó el MeOH a vacío y se añadieron 25 ml de agua. Se filtró la mezcla heterogénea a través de Celite y se lavó la torta de filtro con agua y CH_2Cl_2. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la porción acuosa con CH_2Cl_2 adicional. Se secaron las fases orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de ~25 ml. Se añadió hexano hasta que la mezcla se hizo turbia, y tras reposar se formó un sólido cristalino de color blanco. Se decantaron las aguas madres y se lavaron los sólidos con hexano y se secaron para proporcionar ácido 4-(3-clorofenil)-2-etil-2-hidroxi-4-oxobutanoico como un sólido cristalino de color blanco. EM m/z = 279 $[M+Na]^+$. Calc. para $C_{12}H_{13}ClO_4$: 256,69.

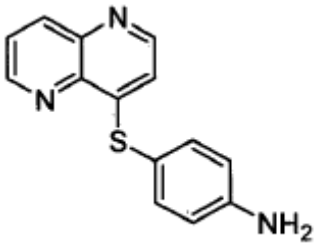
Etapa 2: 6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona

Se cargó un MFR con ácido 4-(3-clorofenil)-2-etil-2-hidroxi-4-oxobutanoico (2,78 g, 10,8 mmol), hidrazina (0,510 ml, 16,2 mmol) y 11 ml de n-BuOH. Se acopló un aparato de Dean-Stark equipado con un condensador de reflujo, y se calentó la mezcla bajo nitrógeno a 130ºC durante 15 h. Tras enfriar se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó. Se aisló 6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona como un sólido de color blanco. EM m/z = 235 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{12}H_{11}ClN_2O$: 234,68.

Etapa 3: 3-cloro-6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazina

Se cargó un MFR con 6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona (1,50 g, 6,4 mmol) y oxicloruro de fósforo (6,0 ml, 64 mmol). Se añadió base de Hunig (1,2 ml, 7,0 mmol) a la mezcla gota a gota (ligeramente exotérmica). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno y se calentó la mezcla a 110ºC durante 3 h. Tras enfriar la mezcla de reacción, se vertió sobre hielo. Se añadió NaOH 6 N gota a gota hasta pH 9 mientras que se mantenía la mezcla fría mediante adición gradual de hielo. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 3-cloro-6-(3-clorofenil)-4-etilpiridazina como un sólido de color melocotón. EM m/z = 253 $[M]^+$. Calc. para $C_{12}H_{10}Cl_2N_2$: 253,13.

Ejemplo 25

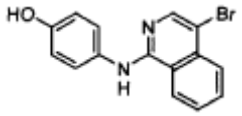


Síntesis de 4-(1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina

A un mezcla de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (188 mg, 163 μmol) y metóxido de sodio (176 mg, 3251 μmol) se le añadió una disolución de 4-(7-bromo-1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina (540 mg, 1625 μmol) en DMF (2 ml). Se purgó el tubo resellable con argón, y se calentó la mezcla hasta 100ºC durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera dos veces, se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando el 1-10% de $MeOH:CH_2Cl_2$ p/NH_4OH al 0,1% para proporcionar

4-(1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina. EM m/z = 254 $[M]^+$. Calc. para $C_{14}H_{11}N_3S$: 253,32.

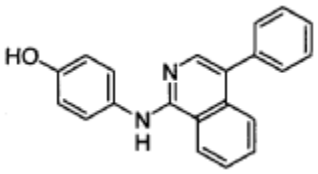
Ejemplo 26



Síntesis de clorhidrato de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol

Se calentó una mezcla de 4-aminofenol (225 mg, 2062 μmol) y 4-bromo-1-cloroisoquinolina (500 mg, 2062 μmol) en sec-butanol (15 ml) en un tubo sellado a 100ºC durante 2 horas. Se añadió TFA (477 μl, 6186 μmol) y se permitió que la mezcla de reacción se agitase a 100ºC durante la noche. El análisis de CL-EM mostró conversión en clorhidrato de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol. Se enfrió la mezcla de la reacción de color rojo oscuro, y se añadió dietil éter. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con dietil éter, y se secó el sólido a vacío para proporcionar clorhidrato de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol como un sólido de color morado.

Ejemplo 27



Síntesis de 4-(4-fenilisoquinolin-1-ilamino)fenol

A una disolución de 4-(4-bromoisoquinolin-1-ilamino)fenol (578 mg, 1834 μmol), ácido fenilborónico (335 mg, 2751 μmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (212 mg, 183 μmol) en tolueno (10480 μl, 1834 μmol) y etanol (2620 μl, 1834 μmol) se le añadió carbonato de sodio (6281 μl, 12563 μmol) en agua (2 M). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100ºC durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL-EM, que mostró conversión en 4-(4-fenilisoquinolin-1-ilamino)fenol. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexanos:EtOAc 0-50%) para producir 4-(4-fenilisoquinolin-1-ilamino)fenol.

Ejemplo 28

Síntesis de N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(cloro)ftalazin-1-amina

En un tubo de presión de 150 ml, se disolvió 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina (6,1 g, 23 mmol) en tBuOH (75 ml). A esta disolución se le añadió 1,4-dicloroftalazina (10,0 g, 50 mmol) y se puso la mezcla en un baño de aceite precalentado a 100ºC. Se formó una arcilla espesa en el fondo del tubo tras 20 minutos. La CL-EM sobre el sólido en el fondo del tubo mostró principalmente el producto deseado con cantidades traza de material de partida. Se disolvió este material sólido y se transfirió a un matraz usando (CH_2Cl_2/MeOH/hidróxido de amonio) 90/10/1 caliente y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el producto bruto en CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio sat. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio, y entonces se concentró. Se disolvió entonces la mezcla en aproximadamente MeOH/CH_2Cl_2 30/70, se añadió sílice y se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó este material preabsorbido en sílice usando del 0 al 100% de (CH_2Cl_2/MeOH/hidróxido de amonio) 90/10/1 para dar el compuesto del título. EM Hallado: [M+H] = 430,0. Calc. para $C_{23}H_{16}ClN_5O_2$: 429,9.

Ejemplo 29 (método A1)

Síntesis de 3-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado purgado con nitrógeno, se añadió 1,4-dioxano (1,4 ml) y se purgó el tubo con nitrógeno durante 5 min y se selló. Se añadieron al tubo ácido 3-cianofenilborónico (0,056 g, 0,384 mmol), 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (0,150 g, 0,349 mmol) y carbonato de sodio 2,0 M (0,349 ml, 0,698 mmol), seguido por dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,013 g, 0,017 mmol). Se purgó el tubo con nitrógeno, se selló y se calentó la mezcla hasta 100ºC durante 17 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta TA y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH(90:10)/CH_2Cl_2. Se eliminaron las impurezas remanentes diluyendo el producto bruto con metanol provocando la precipitación de un sólido de color amarillo claro, que se filtró y se secó al aire para producir 3-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)benzonitrilo. EM [M+H] = 497,0; calc. 496,5 para $C_{30}H_{20}N_6O_2$.

Ejemplo 30 (método A2)

Síntesis de N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ftalazin-1-amina

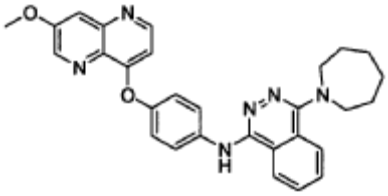
En un tubo sellado purgado con nitrógeno, se añadió 1,4-dioxano (1,35 ml) y se purgó la disolución con nitrógeno durante 5 minutos, entonces se selló. Se añadieron al tubo 1-metil-2-(tributilestanil)-1H-imidazol (0,311 g, 0,837 mmol), 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (0,120 g, 0,279 mmol), que se purgó entonces con nitrógeno y se selló. Se añadió al tubo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,102 mg, 0,140 mmol), y se purgó el tubo con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 100ºC, mientras que se agitaba la reacción durante 17 horas. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró. Se purificó el concentrado usando cromatografía de fase inversa, se concentraron las fracciones de producto, se extrajeron en DCM, se lavaron una vez con carbonato de sodio y una vez con agua, tras lo que precipitó el compuesto del título. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua, se secaron al aire para producir N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ftalazin-1-amina (0,039 g) como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H]=476,0; calc. 475,5 para $C_{27}H_{21}N_7O_2$.

Ejemplo 31 (método A3)

Síntesis de 4-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un frasco de presión resellable, purgada con argón, con 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (120 mg, 0,28 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (ii) (24 mg, 0,03 mmol), yoduro de cobre (I) (6,4 mg, 0,03 mmol), 3,3-dimetil-1-butino (86 μl, 0,70 mmol) y ACN (2,8 ml, 0,1 M). Se añadió a la mezcla TEA (0,785 ml, 5,6 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se calentó la mezcla hasta 90ºC durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con DCM y se filtró sobre Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo de color marrón, que se purificó mediante HPLC Gilson {el 5-65% de (TFA al 0,1% en CH_3CN) en H_2O a lo largo de 20 min}. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante adición de $NaHCO_3$ ac. y se extrajeron con DCM. Se secó la porción orgánica con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 4-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina pura EM [M+H] = 476,1 calc. para $C_{29}H_{25}N_5O_2$: 475,5.

Ejemplo 32 (método B1)



Síntesis de 4-(azepan-1-il)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina (128 mg, 0,478 mmol), 1-(azepan-1-il)-4-cloroftalazina (125 mg, 0,478 mmol), TFA (0,029 ml, 0,382 mmol) y 2,4 ml de 2-BuOH. Se selló el tubo y se calentó la mezcla de reacción a 100ºC durante 1,5 h. Tras enfriar, se añadió EtOAc, y se filtró el precipitado resultante y se lavó con EtOAc. Se disolvió el sólido en CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1 y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1. Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, ACN al 5-95% a lo largo de 15 min) para proporcionar 4-(azepan-1-il)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color tostado. EM m/z = 493 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{29}H_{28}N_6O_2$: 492,57.

Ejemplo 33 (método B2)

Síntesis de N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina

Se combinaron 1-cloro-4-(4-clorofenil)ftalazina (30 mg, 109 μmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 mg, 55 μmol) y 4-(1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina (33 mg, 131 μmol) en t-butanol en un tubo sellado y se agitó la mezcla de reacción a 100ºC durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 100% de CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1) en CH_2Cl_2. Se purificó adicionalmente el material mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 100%/hexano) para dar N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina. EM [M+H] = 492; calc. 491,99 para $C_{28}H_{18}ClN_5S$.

Ejemplo 34 (método B3)

Síntesis de 4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

En un tubo sellado purgado con nitrógeno, se disolvió 1-cloro-4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)ftalazina (0,040 g, 0,146 mmol) en terc-butanol (1,00 ml). Se añadió 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina (0,039 g, 0,146 mmol) y se agitó la mezcla de reacción en el tubo a 100ºC durante 3 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH(90:10)/CH_2Cl_2. Se concentraron las fracciones que contenían producto para producir 4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-

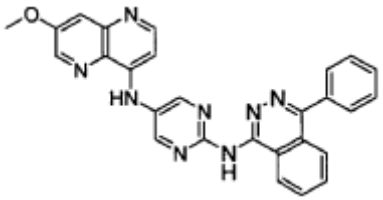
iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H] = 506,0; calc. 505,6 para $C_{29}H_{23}N_5O_2S$.

Ejemplo 35 (método B4) (compuesto de referencia)

Síntesis de 4-etil-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-6-p-tolilpiridazin-3-amina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (20 mg, 0,021 mmol), 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)bencenamina (122 mg, 0,430 mmol), terc-butóxido de sodio (99 mg, 1,031 mmol), S-Phos (35 mg, 0,086 mmol) y 3-cloro-4-etil-6-p-tolilpiridazina (100 mg, 0,430 mmol). Se purgó el tubo de reacción con nitrógeno. Se añadieron 1,3 ml de tolueno y se selló el tubo. Se calentó la mezcla de reacción a 100ºC durante 3 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con iPrOH al 5%/EtOAc y se lavó con agua. Se secó la porción orgánica con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1) y cromatografía de fase inversa (Gilson, CH_3CN al 10-95% a lo largo de 15 min) para proporcionar 4-etil-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-6-p-tolilpiridazin-3-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z- 480 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{28}H_{25}N_5OS$: 479,60.

Ejemplo 36 (método B5)

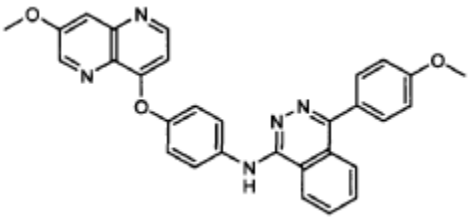


Síntesis de N^5-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N^2-(4-fenilftalazin-1-il)pirimidin-2,5-diamina

Se añadieron N^5-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)pirimidin-2,5-diamina (90 mg, 335 μmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (97 mg, 403 μmol), THF (1677 μl, 335 μmol) y LiHMDS (1006 μl, 1006 μmol) en un tubo de presión. Se agitó la mezcla a TA durante 10 min. Se formó una disolución roja. Se puso el tubo en un baño de aceite precalentado a 100ºC. Tras 1 h, la CL-EM mostró conversión completa de SM en producto. Se enfrió la reacción hasta ta. Se añadió hexano para inducir que el producto precipitase de la mezcla de reacción.

Se filtró el sólido de color rojo resultante con ayuda de hexano. La CL-EM confirmó que el sólido era el producto. Se purificó el producto llevando a cabo una cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2:(CH_2Cl_2MeOH:NH_4OH 90:10:1) 60:40. Se obtuvo un sólido amarillo. La CL-EM confirmó el producto. La HPLC mostró una pureza del 96%. La ^{1}H-RMN mostró rotámeros. Nota: este comp. era ligeramente soluble en DMSO a ta. EM calc. para $C_{27}H_{20}N_80$: $[M]^+$= 472. Hallado: $[M+H]^+$= 473.

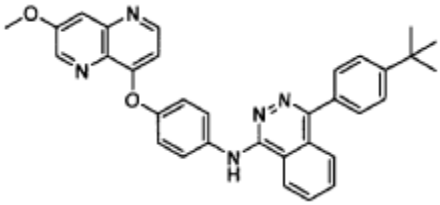
Ejemplo 37 (método C1)



Síntesis de N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenol y 3 equivalentes de carbonato de cesio (342 mg, 1,048 mmol) en 1,8 ml de DMF. Se agitó la mezcla a TA durante 10 min. Tras la adición de 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (88 mg, 0,454 mmol), se tapó el recipiente y se irradió a 150ºC durante 15 min en el microondas, momento en el que se determinó que la reacción era completa mediante CL/EM. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiental y se diluyó con agua. Se filtraron los sólidos y se lavaron con agua. Se trituraron los sólidos con metanol, se filtraron para eliminar impurezas remanentes, se lavaron con metanol adicional y se secaron a vacío para dar N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color naranja claro. EM [M+H]=502; calc. 501,54 para $C_{30}H_{25}N_5O_3$.

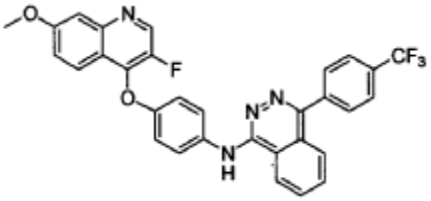
Ejemplo 38 (método C2)



Síntesis de 4-(4-terc-butilfenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

En un tubo sellado purgado con nitrógeno, se disolvió 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (0,053 g, 0,271 mmol) en DMF (2,00 ml). Se añadieron 4-(4-(4-tert-butilfenil)ftalazin-1-ilamino)fenol (0,100 g, 0,271 mmol) y carbonato de cesio (0,176 g, 0,541 mol), y se agitó la mezcla en el tubo a 90ºC durante 17 h. Tras enfriar hasta TA, se concentró la mezcla a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH(90:10)/CH_2C1_2 para producir 4-(4-terc-butilfenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color blanquecino. EM [M+H]=528,1; calc. 527,6 para $C_{33}H_{29}N_5O_2$.

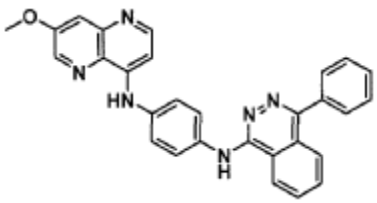
Ejemplo 39 (método C3)



Síntesis de N-(4-(3-fluoro-7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-amina

Se combinaron 2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (84 mg, 210 μmol), 4-cloro-3-fluoro-7-metoxiquinolina (67 mg, 315 μmol), 4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-ilamino)fenol (80 mg, 210 μmol), carbonato de cesio (137 mg, 420 μmol) y Pd_2dba_3 (96 mg, 105 μmol) en un tubo resellable, y se purgó el tubo con nitrógeno. Se añadió tolueno (1049 μl, 210 μmol) y se selló el tubo y se calentó hasta 100ºC durante la noche. El análisis mediante CL-EM mostró conversión incompleta en producto. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM, y se separó la fase acuosa y se extrajo en primer lugar con DCM seguido por acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. Se llevó el residuo oscuro a DCM y hexanos, y se formó un precipitado. Se filtró el sólido y se purificó mediante HPLC preparativa. Se llevó la mezcla de reacción en bruto a DMSO mínimo y metanol y se purificó en el Gilson {el 15-85% de (TFA al 0,1% en CH_3CN) en H_2O a lo largo de 20 min}. Se combinaron las fracciones que contenían producto limpio y se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, entonces se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para dar N-(4-(3-fluoro-7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color tostado. Se logró la purificación adicional mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2:MeOH 90:10). Se proporcionó N-(4-(3-fluoro-7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color tostado. EM [M+H] = 557,0. Calc. para $C_{19}H_{21}N_5O$: 556,15.

Ejemplo 40 (método C4)



Síntesis de N^1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N^4-(4-fenilftalazin-1-il)benceno-1,4-diamina

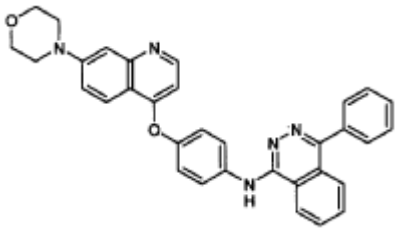
En un tubo sellado de 20 ml se disolvió 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (70 mg, 360 μmol) en DMF (2,00 ml). A esto se le añadió N1-(4-fenilftalazin-1-il)benceno-1,4-diamina (124 mg, 396 μmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70ºC durante 17 h. Tras enfriar hasta TA, se disolvió la mezcla en DMF y se purificó usando cromatografía de fase inversa Gilson. Se combinaron fracciones de producto, se concentraron y se extrajo el producto bruto resultante en DCM, se lavó 1 x carbonato de sodio, 1 x H_2O, se secó con Na_2SO_4, se filtró a través de un embudo con frita, se concentró para producir N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N4-(4-fenilftalazin-1-il)benceno-1,4-diamina como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H]=471,0; calc. 470,5 para $C_{29}H_{22}N_6O$.

Ejemplo 41 (método C5)

Síntesis de N-(6-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)piridin-3-il)-4-fenilftalazin-1-amina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (50 mg, 0,26 mmol), 5-(4-fenilftalazin-1-ilamino)piridin-2-ol (80 mg, 0,26 mmol), carbonato de cesio (249 mg, 0,76 mmol) y DMSO (2 ml). Se selló el tubo y se calentó la mezcla de reacción hasta 130ºC. Tras 3,5 h, se analizó una alícuota mediante CL-EM, y se determinó que el producto deseado era el pico principal. Se diluyó la mezcla de reacción con DMSO y se purificó mediante HPLC Gilson {el 5-65% de (TFA al 0,1% en CH_3CN) en H_2O a lo largo de 20 min}. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante adición de $NaHCO_3$ ac. y se extrajeron con DCM. Se secó la porción orgánica con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar material que se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1. Esto proporcionó N-(6-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)piridin-3-il)-4-fenilftalazin-1-amina como material puro. EM [M+H] = 473,0 a 1,48 minutos. Calc. para $C_{28}H_{20}N_6O_2$: 472,5.

Ejemplo 42 (método D1a)

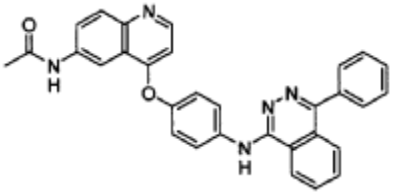


(compuesto de referencia)

Síntesis de N-(4-(7-morfolinoquinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina.

Se preparó el compuesto del título según un método descrito en Ali, M. H.; Buchwald, S. L. J Org. Chem. 2001, 66, 2560. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 23 μmol), DavePhos (18 mg, 46 μmol) y tert-butóxido de sodio (110 mg, 1141 μmol) en un tubo con tapón de rosca equipado con una barra de agitación. Se purgó el tubo con argón. Se añadió N-(4-(7-bromoquinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (237 mg, 456 μmol) al tubo purgado, seguido por morfolina (159 μl, 1825 μmol), 1,4-dioxano (2074 μl, 456 μmol) y terc-butanol (1037 μl, 456 μmol). Se selló el tubo y se calentó hasta 100ºC en un baño de aceite durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta ta, y se añadieron 22 mg de $Pd_2(dba)_3$, 20 mg de DavePhos y 80 mg de NaOt-Bu. Se reselló el tubo y se puso en un baño de aceite precalentado a 100ºC. Tras otras 3,5 h, la CL-EM mostró principalmente producto a 1,434 min como $[M+H]^+$= 526. Se hizo pasar la mezcla a través de un lecho de Celite con la ayuda de CH_2Cl_2. Se concentró el filtrado. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 70:30 para obtener el primer producto eluido, lavando luego con CH_2Cl_2:(CH_2Cl_2MeOHfNH_4OH 90:10:1) 60:40 para recoger el producto. Se concentraron las fracciones que contenían el producto. Se obtuvo un sólido de color amarillo y se secó en el horno de vacío. Se purificó adicionalmente el sólido de color amarillo mediante RPLC en la estación de trabajo Gilson ácida. Se diluyeron las fracciones que contenían el producto con CH_2Cl_2 y se neutralizaron con $NaHCO_3$ sat. Se separó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo. La HPLC mostró que era el 100% puro. La CL-EM confirmó el producto. EM calc. para $C_{33}H_{27}N_5O_2$: $[M]^+$= 525. Hallado: $[M+H]^+$= 526.

Ejemplo 43 (método D1b)

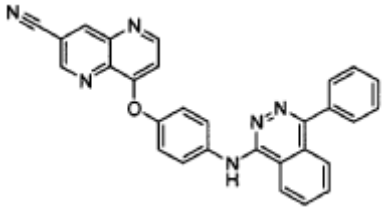


Síntesis de N-(4-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-6-il)acetamida.

Se preparó el compuesto del título según un método descrito en Gamier, E.; Andoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Lebret, B.; Guillaumet, G. J. Org. Chem. 2004, 69, 7809. Se añadieron Xantphos (22 mg, 39 μmol) y 1,4-dioxano (963 μl, 193 μmol) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón, se añadió acetato de paladio (II) (4 mg, 19 μmol) y se agitó la mezcla bajo argón durante 10 min. En un tubo sellado separado, se añadieron N-(4-(6-bromoquinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (100 mg, 193 μmol), acetamida (57 mg, 963 μmol), carbonato de potasio (798 mg, 5776 μmol) y 1,4-dioxano (963 μl, 193 μmol). Entonces se añadió la disolución de $Pd(OAc)_2$/Xantphos del primer tubo por medio de una jeringa al segundo tubo. Se calentó la mezcla resultante hasta 110ºC bajo una atmósfera de argón con agitación vigorosa hasta que desapareció el haluro. Tras 16 h, la CL-EM mostró producto a 1,324 como $[M+H]^+$= 498. Se enfrió la reacción hasta ta, se extinguió con agua, se extrajo con CH_2Cl_2. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto mediante RPLC en la estación de trabajo Gilson ácida. Para proporcionar N-(4-

(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-6-il)acetamida. EM calc. para $C_{31}H_{23}N_5O_2$: $[M]^+$= 497. Hallado: $[M+H]^+$= 498.

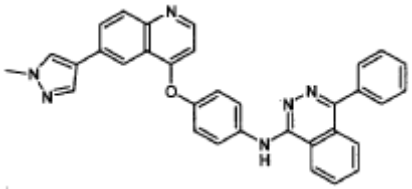
Ejemplo 44 (método D2)



Síntesis de 8-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con N-(4-(7-bromo-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (200 mg, 0,384 mmol), $ZnCN_2$ (54,2 mg, 0,461 mmol) y paladio tetrakis (22,2 mg, 0,019 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadieron 1,2 ml de DMF y se purgó el tubo con nitrógeno durante varios minutos y entonces se selló. Se calentó la mezcla de reacción a 85ºC durante 4 h. Tras enfriar la mezcla se vertió en agua, y se filtraron los sólidos y se lavaron con agua. Se disolvió el material bruto en una mezcla de MeOH y DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson, ACN al 10-95% a lo largo de 15 min) para proporcionar 8-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 467 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{29}H_{18}N_6O$: 466,49.

Ejemplo 45 (método B3)

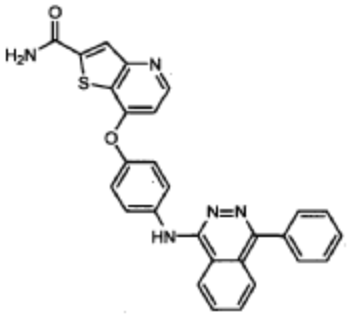


(compuesto de referencia)

Síntesis de N-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Se cargó un tubo sellado con N-(4-(6-bromoquinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (110 mg, 212 μmol), carbonato de sodio (2,0 M acuoso) (424 μl, 847 μmol) y 1,4-dioxano (1059 μl, 212 μmol) bajo una atmósfera de argón. Tras agitar durante 5 min, se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (75 mg, 360 μmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (15 mg, 21 μmol), y se selló el tubo y se calentó hasta 100ºC. Tras 2 h, la CL-EM mostró principalmente producto. Se extrajo el producto con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto mediante RPLC en la estación de trabajo Gilson ácida. Se diluyeron las fracciones que contenían el producto con CH_2Cl_2 y se neutralizaron con $NaHCO_3$sat. Se separó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo. N-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina. EM calc. para $C_{33}H_{24}N_6O$: $[M]^+$= 520. Hallado: $[M+H]^+$= 521.

Ejemplo 46

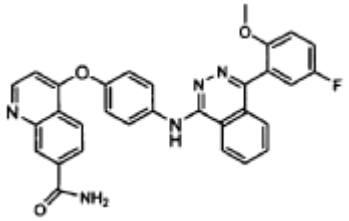


Síntesis de 7-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida

Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 7-(4-aminofenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida (85 mg, 0,300 mmol) y 1-cloro-4-fenilftalazina (60 mg, 0,250 mmol) en 2,0 ml de terc-butanol. Se tapó el recipiente y se irradió a 140ºC durante 15 minutos en el microondas. El análisis de una alícuota de la mezcla bruta mediante CL-EM mostró material de partida remanente y aproximadamente el 20% de conversión en producto deseado. Se irradió a

150ºC durante 20 minutos adicionales, momento en el que se consideró que la reacción era completa mediante análisis de CL-EM. Se enfrió hasta temperatura ambiental y se diluyó la mezcla de reacción con metanol. Se filtraron los sólidos, se lavaron con metanol adicional y se concentraron a vacío para dar 7-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida. EM m/z = 490 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{28}H_{19}N_5O_2S$: 489,55.

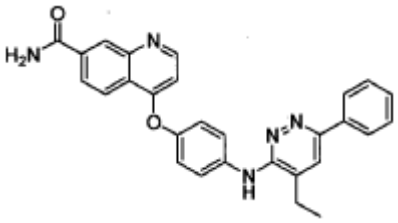
Ejemplo 47



Síntesis de 4-(4-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-7-carboxamida

Se cargó un tubo sellado con 4-(4-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-7-carbonitrilo (150 mg, 0,529 mmol) en ácido sulfúrico concentrado puro (3 ml). Se selló el tubo y se puso en un baño de aceite precalentado a 80ºC durante 1 h, momento en el que se determinó que la reacción era completa mediante CL-EM. Se enfrió la reacción hasta TA y se añadió gota a gota a bicarbonato de sodio sat. en un baño de hielo. Se neutralizó la mezcla con NaOH 2 N hasta un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo (3X). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente lento de (DCM:metanol:hidróxido de amonio) 90:10:1 en DCM. Se reunieron las fracciones que contenían el material deseado y se concentraron a vacío para dar 4-(4-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-7-carboxamida como un sólido de color tostado. EM m/z = 532 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{31}H_{22}FN_5O_3$: 531,54.

Ejemplo 48

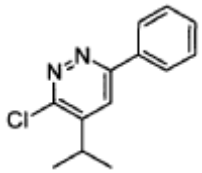


(compuesto de referencia)

Síntesis de 4-(4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino)fenoxi)quinolin-7-carboxamida

Se cargó un vial de reacción de microondas con 4-cloroquinolin-7-carbonitrilo (97,1 mg, 0,515 mmol), 4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino)fenol (150 mg, 0,515 mmol), carbonato de cesio (252 mg, 0,772 mmol) y 2,6 ml de DMSO. Se selló el vial y se irradió la mezcla de reacción en el microondas a 150ºC durante 15 min. Tras enfriar la mezcla, se vertió en agua y se filtraron los sólidos resultantes y se lavaron con agua. Se disolvieron los sólidos brutos en CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90/10/1 y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice, el 5-100% de :CH_2Cl_2 90/10/1 a lo largo de 25 min lo que proporcionó 4-(4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino)fenoxi)quinolin-7-carboxamida como un sólido de color tostado. EM m/z = 462 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{28}H_{23}N_3O_2$: 461,52.

Ejemplo 49

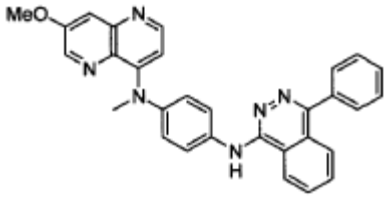


Síntesis de 3-cloro-4-isopropil-6-fenilpiridazina

Se cargó un MFR con 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina (250 mg, 1,143 mmol) y 5,7 ml de THF, y se enfrió la mezcla hasta -78ºC bajo nitrógeno. Se añadió disolución de diisopropilamida de litio, 2,0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (0,686 ml, 1,372 mmol), y se agitó la mezcla durante 5 min a -78ºC, seguido por 1 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de nuevo hasta -78ºC y se añadió gota a gota yoduro de metilo (195 mg, 1,372 mmol) que se había hecho pasar a través de un tapón de alumina básica antes de su uso. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 5 min, seguido por TA durante 0,5 h. Tras extinguir con agua, se diluyo la disolución con CH_2Cl_2 y se separaron las fases. Se extrajo la porción acuosa con CH_2Cl_2 adicional y se secaron las

fases orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH al 10%/CH_2Cl_2) para proporcionar 3-cloro-4-isopropil-6-fenilpiridazina como un aceite incoloro, que cristalizó tras reposar. EM m/z = 233 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{13}H_{13}ClN_2$: 232,71.

Ejemplo 50



Síntesis de N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N1-metil-N4-(4-fenilftalazin-1-il)benceno-1,4-diamina

Etapa 1: 7-metoxi-N-metil-N-(4-nitrofenil)-1,5-naftiridin-4-amina

A un recipiente de presión resellable se le añadió n-metil-4-nitroanilina (0,911 ml, 7,19 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (1,81 g, 7,19 mmol), 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (1,000 g, 5,14 mmol) y n-BuOH (15 ml). Se selló el recipiente y se calentó hasta 100ºC. Tras 4 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica con Na_2SO_4, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 50-100%:EtOAc para dar 7-metoxi-N-metil-N-(4-nitrofenil)-1,5-naftiridin-4-amina como un sólido de color amarillo. MH+ = 311,2 a 1,51 min.

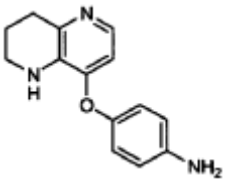
Etapa 2: N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N1-metilbenceno-1,4-diamina

A una mezcla de 7-metoxi-N-metil-N-(4-nitrofenil)-1,5-naftiridin-4-amina (0,233 g, 0,751 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se le añadió una suspensión de paladio al 10% sobre carbono (0,0799 g, 0,751 mmol) en EtOAc (10 ml). Se expuso la mezcla a una atmósfera de hidrógeno (balón). Tras 4 h, se filtró la mezcla sobre Celite y se concentró a vacío. Se continuó con la espuma amarilla bruta, N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N1-metilbenceno-1,4-diamina, sin purificación adicional. MH+ = 281,2 a 1,21 min.

Etapa 3: N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N1-metil-N4-(4-fenilftalazin-1-il)benceno-1,4-diamina

Se calentó una mezcla de N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N1-metilbenceno-1,4-diamina (0,061 g, 0,22 mmol) y 1-cloro-4-fenilftalazina (0,052 g, 0,22 mmol) a 100ºC durante 48 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 1-10%:CH_2Cl_2 que contenía NH_4OH al 1% para dar N1-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-N1-metil-N4-(4-fenilftalazin-1-il)benceno-1,4-diamina como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 51



Síntesis de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina

A una disolución de 4-(7-bromo-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina (0,150 g, 0,474 mmol) en MeOH (7 ml) a TA se le añadió una suspensión de paladio al 10% sobre carbono (0,0505 g, 0,474 mmol) en EtOAc (2 ml). Se sometió la mezcla a una atmósfera de hidrógeno (balón) y se agitó durante la noche. Tras 18 h, se filtró la mezcla sobre Celite y se concentró a vacío. Se continuó con la espuma resultante de color tostado, 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina bruta, sin purificación adicional. MH+ = 242,2 a 0,49 min.

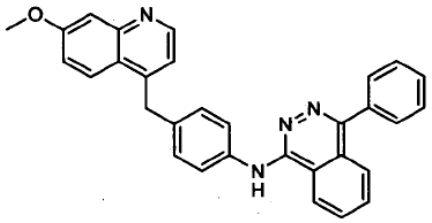
Ejemplo 52

Síntesis de N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

A una mezcla de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9 mg, 0,0079 mmol) y metóxido de sodio (9 mg, 0,16 mmol) se le añadió una disolución de N-(4-(7-bromo-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (0,041 g, 0,079 mmol) en DMF (2 ml). Se calentó la mezcla hasta 100ºC en un tubo resellable, purgado con argón. Tras 3 h, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 1-10%:CH_2Cl_2 que contenía NH_4OH al 1% para proporcionar N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido

de color tostado. MH+ = 442,1 a 1,51 min.

Ejemplo 53



Síntesis de N-(4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1: 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina

Se cargó un tubo resellable bajo N_2 con 4-cloro-7-metoxiquinolina (1,00 g, 5,16 mmol), tiofenol (0,528 ml, 5,16 mmol), carbonato de cesio (2,52 g, 7,75 mmol) y DMSO (5 ml). Se calentó la mezcla a 100ºC durante 2 h. Se purificó directamente la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 0-10%:MeOH para proporcionar 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina como un sólido de color blanquecino. MH+= 268,0.

Etapa 2: 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina

A 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina (1,38 g, 5,16 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a -78ºC se le añadió m-CPBA (77%) (1,25 g, 7,23 mmol) en porciones. Se permitió que la mezcla se calentase lentamente hasta TA (3 h). Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 entonces se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.). Se extrajo la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 entonces se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 0-10%:MeOH para proporcionar 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina (1,37 g, rendimiento del 94%) como una espuma blanquecina. MH+= 284,0.

Etapa 3: (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol

A un disolución de 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina (0,232 g, 0,819 mmol) en THF (6 ml) a -78ºC se le añadió cloruro de fenilmagnesio (2,0 M en THF) (0,819 ml, 1,64 mmol). Tras 5 min, se calentó la disolución hasta TA durante 15 minutos. Entonces se enfrió la disolución hasta -78ºC y se añadió 4-nitrobenzaldehído (0,371 g, 2,46 mmol) en una porción. Tras 5 min, se calentó la disolución hasta TA. Tras 1 h a TA, se extinguió la reacción con NH_4Cl saturado. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fracción orgánica con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo de color amarillo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 20-100%:EtOAc para dar (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol como un sólido de color blanco. MH+ = 311,2 a 1,44 min.

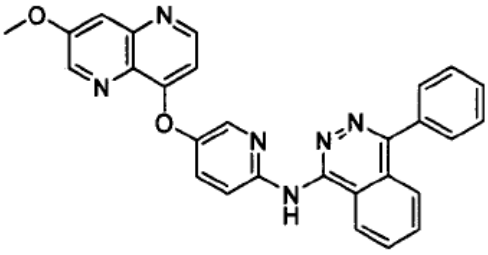
Etapa 4: 4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)bencenamina

Se calentó una mezcla de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol (0,187 g, 0,603 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,823 g, 3,62 mmol) en MeOH (10 ml) hasta 60ºC. Tras 1 h, se añadieron 5 eq. adicionales de cloruro de estaño (II) dihidratado. Tras 3 h, se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con EtOAc y agua. Se añadió $NaHCO_3$ saturado hasta que la fase acuosa era básica. Se filtró la suspensión resultante y se lavaron los sólidos con EtOAc. Se lavó la fracción orgánica con agua y salmuera. Tras secar con Na_2SO_4 y concentrar a vacío, se continuó con el sólido de color amarillo bruto, 4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)bencenamina sin purificación adicional. MH+ = 265,1 a 0,99 min.

Etapa 5: N-(4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Se calentó una mezcla de 1-cloro-4-fenilftalazina (0,082 g, 0,34 mmol) y 4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)bencenamina (0,090 g, 0,34 mmol) en tBuOH (2,5 ml) hasta 105ºC en un tubo resellable. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Se secó la fracción orgánica con Na_2SO_4, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 50-100%:EtOAc para dar N-(4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. MH+ = 469,2 a 1,47 min.

Ejemplo 54



Síntesis de N-(5-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1. N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fenilftalazin-1-amina

En un tubo sellado de 75 ml purgado con nitrógeno, se disolvieron clorhidrato de 2,4-dimetoxibencilamina (2,54 g, 12,5 mmol), carbonato de cesio (4,06 g, 12,5 mmol) en tBuOH (15 ml). Se añadieron 1-cloro-4-fenilftalazina (2,0 g, 8,31 mmol) y se agitó el tubo a 100ºC durante 17 h. Se enfrió el tubo hasta TA y se concentró la mezcla a vacío. Se disolvió el material bruto en DCM y se filtró la disolución para eliminar el carbonato de cesio. Se realizó cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-100%/Hex y se concentró para producir N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fenilftalazin-1-amina como un aceite de color naranja. EM [M+H]=372; calc. 371,4 para $C_{23}H_{21}N_3O_2$.

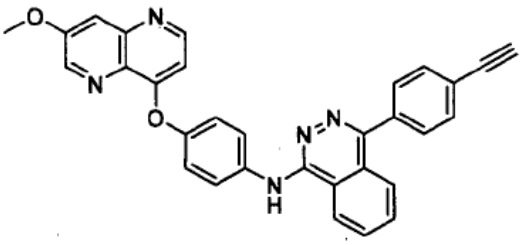
Etapa 2. 4-fenilftalazin-1-amina

En un tubo sellado de 150 ml, se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fenilftalazin-1-amina (3,00 g, 8,1 mmol) en ácido acético (40 ml). Se añadió ácido bromhídrico (acuoso al 48%) (2,6 ml, 24 mmol) y se agitó el tubo a 90ºC durante 3 h. Se enfrió la disolución hasta TA y se vertió lentamente en agua, lo que provocó que precipitara un sólido de color rosa. Se filtró el sólido y se aclaró con agua. Se vertió lentamente el filtrado que contenía el producto en carbonato de sodio saturado. Se extrajo la fase acuosa con DCM, se lavó dos veces con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró a través de un embudo con frita y se concentró para producir 4-fenilftalazin-1-amina como sólido de color amarillo claro. EM [M+H]=222; calc. 221,3 para $C_{14}H_{11}N_3$.

Etapa 3. N-(5-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-fenilftalazin-1-amina

En un tubo sellado purgado con nitrógeno se añadió tolueno (1,5 ml), se purgó el disolvente con nitrógeno durante 5 minutos y se selló el tubo. Al tubo se le añadieron 8-(6-bromopiridin-3-iloxi)-3-metoxi-1,5-naftiridina (0,100 g, 0,301 mmol), 4-fenilftalazin-1-amina (0,080 g, 0,361 mmol), terc-butóxido de sodio (0,072 g, 0,753 mmol) y se purgó de nuevo el tubo con nitrógeno y se selló. Se añadieron tBuX-phos (0,013 g, 0,030 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (o) (0,007 g, 0,008 mmol), se purgó la reacción con nitrógeno, se selló, se calentó el tubo hasta 100ºC, con agitación durante 24 h. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con el 100% de CH_2Cl_2:MeOH(90:10)/CH_2C1_2 y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía de fase inversa, se extrajeron las fracciones de producto concentradas en DCM, se lavó la fase orgánica 1x con carbonato de sodio, 1x H_2O, se secaron con Na_2SO_4, se filtró la disolución a través de un embudo con frita y se concentró el filtrado para dar N-(5-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H]=473; calc. 472,5 para $C_{28}H_{20}N_6O_2$.

Ejemplo 55



Síntesis de 4-(4-etinilfenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Etapa 1. N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-(2-(trietilsilil)etinil)fenil)ftalazin-1-amina

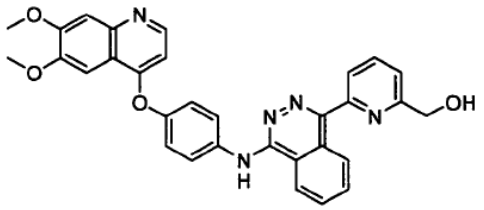
En un recipiente de presión sellado purgado con argón se añadieron 4-(4-clorofenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (0,120 g, 0,237 mmol), carbonato de cesio (0,201 g, 0,617 mmol), X-phos (0,017 g, 0,0356 mmol), dicloropaladio-bisacetonitrilo (0,003 mg, 0,011 mmol) y acetonitrilo (0,50 ml). El material de partida no era soluble en acetonitrilo, así que se añadieron 0,5 ml de 1,4-dioxano. Se purgó la reacción con argón, entonces se añadió (trietilsilil)acetileno (0,055 ml, 0,308 mmol) y se purgó de nuevo el recipiente con argón, se selló, se calentó hasta 90ºC. Se agitó la reacción durante 1 h. Se determinó que la reacción era completa mediante CL/EM. Se enfrió

la reacción hasta TA, se hizo pasar a través de un lecho de sílice, se lavó con el 100% de CH_2Cl_2:MeOH(90:10)/CH_2Cl_2 y se concentraron las fases orgánicas. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH (90:10)/CH_2C1_2. Se concentraron las fracciones de producto para producir N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-(2-(trietilsilil)etinil)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H]=610,2; calc. 609,8 para $C_{37}H_{35}N_5O_2Si$.

Etapa 2. 4-(4-etinilfenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

En un tubo sellado purgado con nitrógeno se disolvió N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-(2-(trietilsilil)etinil)fenil)ftalazin-1-amina (0,100 g, 0,164 mmol) en MeOH (2,00 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,068 g, 0,492 mmol) y se agitó la reacción a 20ºC durante 24 h y entonces se concentró. Se extrajo el producto bruto en DCM, se lavó 1x con agua, 1x con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró a través de un embudo con frita, se concentró. Se purificó el material bruto resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH (90:10)/CH_2Cl_2. Se concentraron las fracciones de producto para proporcionar 4-(4-etinilfenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H]=496; calc. 495,5 para $C_{31}H_{21}N_5O_2$.

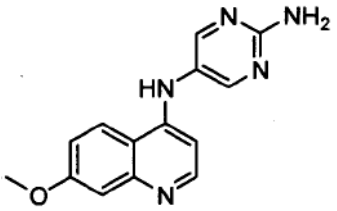
Ejemplo 56



Síntesis de (6-(4-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)piridin-2-il)metanol

Se saponificó acetato de (6-(4-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)piridin-2-il)metilo (45 mg, 78 μmol) en 0,5 ml de THF:MeOH:H_2O (3:1:1) en un tubo con tapón de rosca. Se añadió hidróxido de litio hidratado (26 mg, 620 μmol). Tras 1 h a ta, la CL-EM mostró principalmente producto a 1,237 min como $[M+H]^+$= 532. Se extrajo el producto con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el producto realizando cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2:(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH 90:10:1) 40:60. Se obtuvo un vidrio de color amarillo y se secó en horno de vacío durante la noche. Se obtuvo un sólido de color amarillo. La CL-EM confirmó el producto (6-(4-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)piridin-2-il)metanol. EM calc. para $C_{31}H_{25}N_5O_4$: $[M]^+$= 531. Hallado: $[M+H]^+$= 532.

Ejemplo 57



Síntesis de N^5-(7-metoxiquinolin-4-il)pirimidin-2,5-diamina

Etapa 1: N-(5-(7-metoxiquinolin-4-ilamino)pirimidin-2-il)benzamida

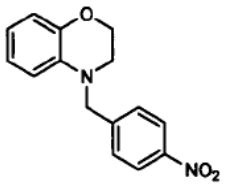
En un tubo de prueba de tapón de rosca se disolvieron 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (281 mg, 1443 μmol), N-(5-aminopirimidin-2-il)benzamida (281 mg, 1312 μmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (494 mg, 1968 μmol) en butan-2-ol (2623 μl, 1312 μmol) entonces se calentó a 100ºC. La reacción se volvió de color negro en a minuto. Tras 1 h, la mezcla de reacción mostró conversión total en producto según CL-EM. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2, se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. Se formó una emulsión pero las dos fases se separaron finalmente. Se extrajo la fase acuosa 3 veces con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color tostado. Se trituró el sólido con hexano, se filtró y se secó a vacío. Se recogió el sólido de color marrón. La CL-EM confirmó la presencia del producto, N-(5-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)pirimidin-2-il)benzamida. EM calc. para $C_{20}H_{16}N_6O_2$: $[M]^+$= 372. Hallado: $[M+H]^+$= 373.

Etapa 2: N^5-(7-metoxiquinolin-4-il)pirimidin-2,5-diamina

En un tubo sellado de 25 ml, se añadió N-(5-(7-metoxiquinolin-4-ilamino)pirimidin-2-il)benzamida (400 mg, 1077 μmol) en 6 ml de MeOH seguido por adición de 2 ml de HCl (conc.). Se calentó la reacción a 80ºC. Tras 1,5 h

la mezcla de reacción, basándose en CL-EM, mostró conversión total en el producto deseado $[M+H]^+$+1=269 a 0,8 min, forma protonada. Se enfrió la reacción hasta 0ºC, se añadieron 50 ml de CH_2Cl_2 y se neutralizó la mezcla con NaOH 6 N. Precipitó un sólido de la disolución en la fase acuosa. Se concentró toda la mezcla a presión reducida. Se retiró por filtración el sólido con la ayuda de agua para producir un sólido pegajoso. Se transfirió el sólido a un matraz con la ayuda de MeOH. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar N5-(7-metoxiquinolin-4-il)pirimidin-2,5-diamina como un sólido de color gris.

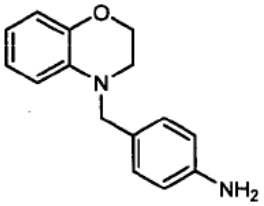
Ejemplo 58



Síntesis de 4-(4-nitrobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una mezcla de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (0,500 g, 3,70 mmol) y carbonato de potasio (2,56 g, 18,5 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (0,959 g, 4,44 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante la noche. Tras 16 h se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fracción orgánica sobre Na_2SO_4, se concentró a vacío y se purificó el residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 100% a hexanos al 30%:EtOAc para dar 4-(4-nitrobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como un aceite de color naranja. EM hallado: M+H+ = 271,1.

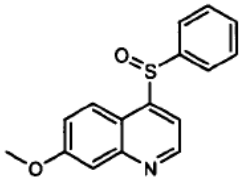
Ejemplo 59



Síntesis de 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-il)metil)bencenamina

Se calentó una mezcla de 4-(4-nitrobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (0,432 g, 1,6 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1,8 g, 8,0 mmol) en MeOH (10 ml) hasta 50ºC. Tras 3 h se concentró la mezcla a vacío y se llevó el residuo a EtOAc. Se añadió $NaHCU_3$ saturado y se filtró la mezcla. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 20-100%:EtOAc para proporcionar 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-il)metil)bencenamina como un aceite de color naranja. EM hallado: M+H+ = 241,1.

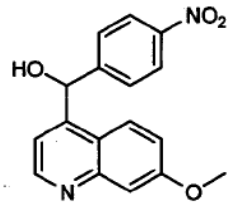
Ejemplo 60



Síntesis de 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina

A una mezcla de 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina (1,38 g, 5,16 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a -78ºC se le añadió m-CPBA (77%) (1,25 g, 7,23 mmol) y se permitió que la mezcla se calentase lentamente hasta TA (aproximadamente 1 h). Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2:MeOH de 100:0 a 90:10 para proporcionar 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina como un sólido de color blanquecino. EM hallado: $M+H^+$= 284,0.

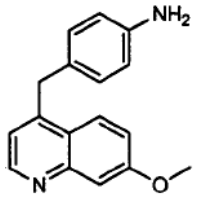
Ejemplo 61



Síntesis de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol

A un disolución de 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina (0,232 g, 0,819 mmol) en THF (6 ml) a -78ºC se le añadió cloruro de fenilmagnesio, 2,0 M en THF (0,819 ml, 1,64 mmol). Tras 5 min, se calentó la disolución hasta TA durante 15 minutos. Se enfrió la disolución hasta -78ºC y se trató con 4-nitrobenzaldehído (0,371 g, 2,46 mmol). Tras 5 min, se calentó la disolución hasta TA. Tras 1 h, se extinguió la reacción con NH_4Cl saturado. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fracción orgánica con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo de color amarillo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 20-100%:EtOAc para dar (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol como un sólido de color blanco. EM hallado M+H+ = 311,2.

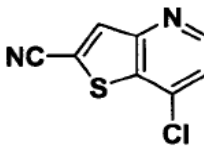
Ejemplo 62



Síntesis de 4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)bencenamina

Se calentó una mezcla de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol (0,187 g, 0,603 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,823 g, 3,62 mmol) en MeOH (10 ml) hasta 60ºC. Tras 1 h adicional se añadieron 5 eq. de cloruro de estaño (II) dihidratado. Tras 3 h, se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con EtOAc y agua. Se añadió $NaHCO_3$ saturado hasta que la fase acuosa era básica. Se filtró la suspensión resultante y se lavaron los sólidos con EtOAc. Se lavó la fracción orgánica con agua, salmuera y se secó con Na_2SO_4. Tras concentrar a vacío, se continuó con el sólido de color amarillo, bruto, 4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)bencenamina sin purificación adicional. EM hallado: $M+H^+$ = 265,1.

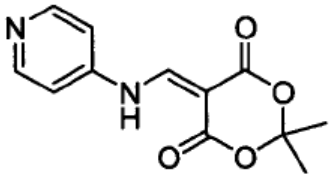
Ejemplo 63



Síntesis de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó 4-cloro-7-metoxiquinolin-6-carboxamida según un procedimiento descrito en el documento WO 01/94353.

Ejemplo 64

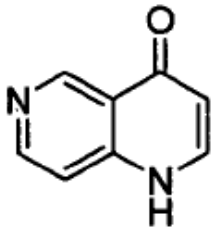


Síntesis de 2,2-dimetil-5-((piridin-4-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona

En un MFR de dos bocas secado equipado con condensador de reflujo y atmósfera inerte, se disolvió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2,33 g, 16 mmol) en ortoformiato de trietilo (16 ml, 97 mmol) y se agitó la mezcla a 100ºC bajo nitrógeno durante 1,5 h. Al consumirse completamente el material de partida (ccf), se añadió piridin-4-amina (1,5 g, 16 mmol) y se continuó calentando durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se vertió en

hexano (50 ml). Se retiró por filtración el sólido y se lavó con hexano para proporcionar 2,2-dimetil-5-((piridin-4-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido de color naranja.

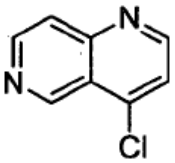
Ejemplo 65



Síntesis de 1,6-naftiridin-4-ol

Se calentó una disolución de 2,2-dimetil-5-((piridin-4-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (1,149 g, 4,63 mmol) en difenil éter a 200ºC durante 20 min, entonces se enfrió hasta TA. Se añadió hexano y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se retiró por filtración el sólido y se lavó con hexano para proporcionar 1,6-naftiridin-4-ol como un sólido parduzco.

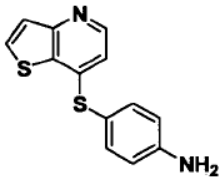
Ejemplo 66



Síntesis de 4-cloro-1,6-naftiridina

Se disolvió 1,6-naftiridin-4-ol (0,530 g, 3,63 mmol) en oxicloruro de fósforo (4,06 ml, 43,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 h. Se eliminó el $POCl_3$ en exceso a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno. Se trató la goma resultante con $NaHCO_3$ sat. hasta que no se generó gas. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavaron los extractos combinados con bicarbonato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con EtOAc al 0-90%/DCM) para proporcionar 4-cloro-1,6-naftiridina como un sólido de color blanco.

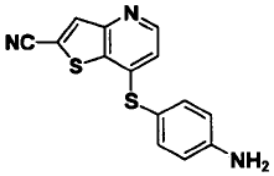
Ejemplo 67



Síntesis de 4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)anilina

Se preparó 4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)anilina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 17. EM m/z = 259 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{13}H_{10}N_2S_2$: 258,36.

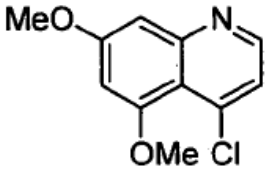
Ejemplo 68



Síntesis de 7-(4-aminofeniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó 7-(4-aminofeniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 17. EM m/z = 284 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{14}H_9N_3S_2$: 283,37.

Ejemplo 69



Síntesis de 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina

Etapa 1: 5-((3,5-dimetoxifenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas secado equipado con condensador de reflujo y atmósfera inerte, se disolvió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,3 g, 37 mmol) en ortoformiato de trietilo (37 ml, 221 mmol) y se agitó la mezcla a 100ºC bajo nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió 3,5-dimetoxibencenamina (5,6 g, 37 mmol) y se continuó calentando durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se vertió en hexano (50 ml). Se retiró por filtración el sólido y se lavó con hexano para proporcionar 5-((3,5-dimetoxifenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido de color amarillo claro. EM hallado m/z = $[M+H]^+$. 308,1 Calc. para $C_{15}H_{17}NO_6$: 307,3.

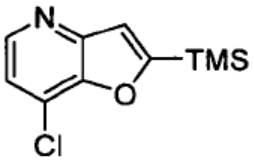
Etapa 2: 5,7-dimetoxiquinolin-4-ol

Se calentó una disolución de 5-((3,5-dimetoxifenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (9,23 g, 30,0 mmol) en difenil éter a 200ºC durante 20 min., entonces se enfrió hasta TA. Se añadió hexano y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se eliminó el disolvente para proporcionar 5,7-dimetoxiquinolin-4-ol como un sólido de color marrón claro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM Hallado m/z = $[M+H]^+$. 206,2 Calc. para $C_{11}H_{11}NO_3$: 205,2.

Etapa 3: 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina

A una mezcla de 5,7-dimetoxiquinolin-4-ol bruto (5,36 g, 26 mmol) y base de Hunig (9,1 ml, 52 mmol) en tolueno, se le añadió $POCl_3$ (29 ml, 313 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 5 h. Se eliminó el $POCl_3$ en exceso a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno. Se trató la goma resultante con $NaHCO_3$ sat. hasta que no se generó gas. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con bicarbonato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep 120 g, elución en gradiente con EtOAc al 0-50%/DCM) para proporcionar 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina como un sólido de color amarillo. EM Hallado m/z = $[M+H]^+$. 224,2 calc. para $C_{11}H_{10}ClN$: 223,7.

Ejemplo 70



Síntesis de 7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina

Etapa 1: 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina

Se cargó un matraz de presión sellado con 2-bromopiridin-3-ol (10,0 g, 57,5 mmol), etiniltrimetilsilano (15,9 ml, 115 mmol), yoduro de cobre (I) (1,09 g, 5,75 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,02 g, 2,87 mmol) y 7,5 ml de dioxano. Se añadieron etiniltrimetilsilano (15,9 ml, 115 mmol) y TEA (40,0 ml, 287 mmol), se purgó el vial con nitrógeno y se agitó la reacción a 50ºC durante 18 h. Se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de EtOAc al 0-40%:Hex) para proporcionar 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina como un aceite de color marrón. EM hallado M+H+ = 192,3

Etapa 2: N-óxido de 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina

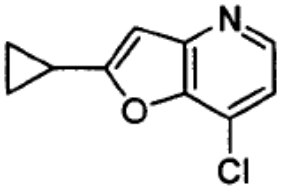
Se disolvió 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina (14,68 g, 76,7 mmol) en 80 ml de DCM y se enfrió hasta 0ºC. Se disolvió m-CPBA (33,1 g, 192 mmol) en 160 ml de DCM y se añadió lentamente al recipiente de reacción. Tras completarse la adición, se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante tres horas. Se diluyó la reacción con DCM y se lavó dos veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se añadieron 30 g de perlas eliminadoras de carbonato (~30 mmol) a la fase orgánica y se agitó la disolución durante 30 minutos. Se filtró la reacción, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el material mediante cromatografía en columna

(elución en gradiente de MeOH al 0-10%:DCM) para dar N-óxido de 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina como un aceite de color marrón claro que solidificó a alto vacío. EM: M+H+ = 208,2

Etapa 3: 7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina

Se disolvió N-óxido de 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina (10,51 g, 50,7 mmol) en $POCl_3$ (47,3 ml, 507 mmol) en un matraz sellado y se calentó a 100ºC durante una hora. Se enfrió la reacción hasta TA, se vertió en un vaso de precipitados lavando con una cantidad mínima de DCM y se enfrió en un baño de salmuera. Se añadió muy lentamente disolución saturada de bicarbonato de sodio y entonces se añadió bicarbonato de sodio sólido en porciones hasta que la disolución estuvo a aproximadamente pH = 8. Se extrajo la disolución dos veces con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de EtOAc al 5-40%:Hex) para proporcionar 7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina como un aceite de color amarillo pálido. EM: M+H+ = 226,2

Ejemplo 71



Síntesis de 7-cloro-2-ciclopropilfuro[3,2-b]piridina

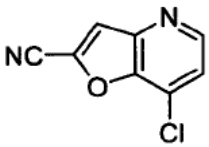
Etapa 1: 7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina

Se disolvieron 7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina (0,250 g, 1,11 mmol) y NIS (2,49 g, 11,1 mmol) en 3 ml de ACN y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió fluoruro de potasio (0,0708 g, 1,22 mmol) y se agitó la reacción a 50ºC durante una hora. Se concentró la reacción, se redisolvió en acetato de etilo, y se lavó con tiosulfato de sodio saturado, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de EtOAc al 0-100%:Hex) para proporcionar 7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina como un sólido de color blanco. EM: M+H+ = 280,2.

Etapa 2: 7-cloro-2-ciclopropilfuro[3,2-b]piridina

Se disolvieron 7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina (0,130 g, 0,47 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,080 g, 0,93 mmol) y triciclohexilfosfina (0,026 g, 0,093 mmol) en 3 ml de tolueno y 1 ml de agua. Se añadió fosfato de potasio (0,30 g, 1,4 mmol) seguido por PdOAc2 (0,010 g, 0,047 mmol), se purgó la reacción con argón y se agitó la reacción a 100ºC durante 48 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se repartió entre DCM y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de EtOAc al 0-50%:Hex) para dar 7-cloro-2-ciclopropilfuro[3,2-b]piridina como un aceite de color naranja. EM: M+H+ = 194,4.

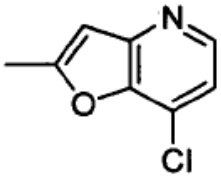
Ejemplo 72



Síntesis de 7-clorofuro[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo

En un tubo sellado se disolvieron 7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina (0,200 g, 0,72 mmol), KCN (0,093 g, 1,4 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,014 g, 0,072 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,041 g, 0,036 mmol), se purgó el tubo con nitrógeno y se agitó la reacción en el tubo durante la noche a 100ºC. Se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de EtOAc al 0-50%:Hex) para proporcionar 7-clorofuro[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo como un sólido de color blanco. EM: M+H+ = 179,4.

Ejemplo 73



Síntesis de 7-cloro-2-metil-furo[3,2-b]piridina

En un matraz de fondo redondo secado en horno, se disolvió 7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina (0,200 g, 0,72 mmol) en 3 ml de THF y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió lentamente nBuLi (0,43 ml, 1,1 mmol) y se agitó la reacción durante una hora. Mientras tanto, se llenó un vial con MeI y se calentó hasta TA. Se añadió sulfato de magnesio y se agitó la mezcla durante 5 minutos y se filtró a otro vial. Inmediatamente a partir de este vial, se añadió MeI (0,11 ml, 1,8 mmol) a la reacción que se agitó a -78ºC durante 3 horas. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se calentó hasta TA. Se añadió DCM, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de EtOAc al 0-50%:Hex) para dar 7-cloro-2-metilfuro[3,2-b]piridina como un aceite de color marrón claro. EM: M+H+ = 168,3.

Los ejemplos dados a conocer en la tabla 1 a continuación son ejemplos representativos adicionales de la presente invención. Estos ejemplos se prepararon mediante los métodos indicados en la tabla I, que generalmente se correlacionan con los métodos A1-3, B1-5, C1-5 y D1a, D1b, D2 y D3 de los ejemplos 29-45 en el presente documento. Los datos de EM son el valor de ión $M+H^+$ encontrado para el ejemplo. Se proporcionan datos biológicos para la mayoría de los compuestos mostrados a modo de ejemplo en la tabla I. Los expertos habituales en la técnica deben entender y apreciar que los datos para los ejemplos de compuesto 39, 174, 230, 248, 282, 311, 318, 323, 333, 340-341, 347, 360 y 369 pueden no ser completamente precisos, tal como se presentan en el presente documento, probablemente debido a la escasa solubilidad de la muestra, u otros posibles problemas relacionados con la disolución, que provocan una disminución de la actividad calculada. Se cree que estos ejemplos deben ser más activos de lo que se registra en el presente documento.

TABLA 1

Ej. nº	Nombre	Datos de EM	Método	AurA _CI_{50}_IP (Promedio)	AurB_ CI_{50}_IP (Promedio)	24h_ploidía 4N CI_{50}_IP (Promedio)
74	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(3,4-dimetilfenil)-1-ftalazinamina	529	B3	0,014	0,032	0,018
75	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	508	B3	0,023	0,042	0,025
76	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-tienil)-1-ftalazinamina	525,1	B3	0,034	0,106	0,060
77	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-1-ftalazinamina	537,1	B3	0,701	0,079	3,087
78	7-((2-fluoro-4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida	508	B3	0,022	0,004	0,031
79	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	472	B3	0,028	0,008	0,041
40	N-(7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)-N'-(4-fenil-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina	471	C4	0,044	0,007	0,070
80	4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	B3	0,414	0,041	0,487
81	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	486	B3	0,012	0,006	0,008

82	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	493	B3	0,013	0,006	0,061
84	N-(5-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-2-pirimidinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	474	único	0,160	0,002	0,485
46	7-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida	490	único	0,015	0,001	0,171
85	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	494	B1	0,066	0,004	0,085
86	4-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	487	B3	0,031	0,014	0,097
87	4-((4-((4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	514	B3	0,142	0,013	
88	4-((4-((4-(4-metilfenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	480	B3	0,006	0,003	0,006
89	N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	490,1	B3	0,012	0,007	0,052
90	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	501	B3	0,019	0,025	0,013
36	N-5--(7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)-N-2--(4-fenil-1-ftalazinil)-2,5-pirimidindiamina	473	B5	0,038	0,004	0,326
91	N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	471	B3	0,054	0,012	0,030
92	4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftirídin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	B1	0,007	0,003	0,054
93	4-((4-((4-(3-hidroxifenil)-1-ftalazinil)amíno)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	482	B3	0,008	0,001	0,025
94	4-((4-((4-(4-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	488	B1	0,027	0,001	0,090
95	4-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarboxamida	505	Ejemplo 47	0,027	0,002	0,167
47	4-((4-((4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarboxamida	532	único	5,000	0,138	1,200
96	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	472,1	C1	0,026	0,005	0,063
97	4-((8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	B1	0,010	0,002	0,026
98	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	502,1	C1	0,016	0,007	0,019

99	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	503	C2	0,010	0,002	0,023
100	4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	502	C2	0,038	0,006	0,020
101	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	532	B3	0,010	0,010	0,009
102	4-((4-((4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	497	B3	0,028	0,003	0,028
103	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	487	C2	0,035	0,004	0,030
104	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	517	B3	0,036	0,042	0,020
105	4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	466	C1	0,039	0,003	0,036
106	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1-ftalazinamina	557	B3	0,010	0,038	0,033
38	4-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	528	C2	0,023	0,017	0,080
109	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	494	C2	0,060	0,001	0,297
110	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	487,1	C2	0,043	0,002	0,124
111	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	487,1	C2	0,040	0,005	0,109
112	(6-(4-((4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil)metanol	532	B3 seguido por hidrólisis	0,015	0,003	0,020
113	acetato de(6-(4-((4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil)metilo	573	B3	0,014	0,011	0,048
114	(6-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil)metanol	503	B3 seguido por hidrólisis	0,036	0,005	0,390
115	N-(3-fluoro-4-(4-quinoliniloxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	459	B3	0,163	0,006	0,116
116	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	487	B3	0,062	0,011	0,179
117	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	516	B3	0,057	0,043	0,066

118	N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	486	B3	0,136	0,009	0,110
119	4-((4-((4-(2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	496	B3	0,175	0,007	1,200
120	4-(6-((metiloxi)metil)-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	517	B3	0,019	0,003	0,305
121	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	487	C2	0,041	0,007	0,132
122	4-((4-((4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	481	B3	0,022	0,003	0,053
123	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	517	C2	0,132	0,015	0,077
124	N-(7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)-N'-(4-fenil-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina	471		0,042	0,002	0,025
125	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	487	B3	0,018	0,003	0,059
127	N-(6-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	488,1	C2	0,241	0,009	1,200
128	N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	488	C2	0,099	0,018	1,200
129	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-(metiloxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	503	B3	0,165	0,014	0,181
130	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(metiloxi)-4-piridinil)-1-ftalazinamina	503	B3	0,654	0,100	1,200
131	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	503	C2	0,019	0,003	
132	acetato de(6-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil)metilo	545	B3	0,022	0,005	0,323
133	N-(4-((7-bromo-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	519, 521	C2	0,494	0,028	0,116
134	N-(4-((6-bromo-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	519, 521	C2	0,176	0,024	0,091
135	N-(5-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-2-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	473		0,063	0,012	0,449
136	4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	542	A1	0,037	0,016	0,099

137	4-(4-((1-metiletil)oxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	530	A1	0,091	0,018	0,850
138	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	492	B3	0,018	0,013	0,030
139	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	502	A1	0,018	0,006	0,057
140	4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	512	A1	0,022	0,008	0,022
141	4-((4-((4-(4-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	496	C1	0,019	0,004	0,025
142	4-(1-benzotien-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	528	A1	0,008	0,007	0,007
143	4-(1-metil-1H-indol-2-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	525	A1	0,012	0,009	0,094
146	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina	540,1	C1	0,026	0,008	0,057
147	4-((4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	534,2	C1	0,025	0,011	0,020
29	3-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)benzonitrilo	497	A1	0,139	0,018	0,442
150	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	516,2	B3	0,014	0,007	0,017
37	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	502	C1	0,020	0,004	0,052
151	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	479	B1	0,022	0,005	0,128
152	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	492	C2	0,006	0,006	0,009
153	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	522	C2	0,009	0,012	0,001
154	2-cloro-5-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)benzonitrilo	531	A1	0,018	0,004	0,061
155	4-(4-(1-metiletil)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	514	B1	0,029	0,011	0,068
32	4-(1-azepanil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	493	B1	0,016	0,009	0,036
157	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	543,1	A1	0,012	0,005	0,028
158	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-(metiloxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	503	A1	0,037	0,005	0,075

159	4-(1-benzofuran-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	512	A1	0,010	0,007	0,007
160	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	506	A1	0,007	0,003	0,005
161	N-(3-fluoro-4-(4-quinoliniloxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	473	B3	0,027	0,005	0,010
162	4-((4-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	486	B3	0,012	0,004	0,004
163	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	556	A1	0,072	0,009	1,200
164	N-(4-((3-fluoro-7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	489,1	C1	0,040	0,003	0,076
165	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	516,1	A1	0,009	0,007	0,006
166	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	530	A1	0,023	0,006	0,087
167	4-(1H-indol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	511	A1	0,013	0,004	0,027
168	4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	514	A1	0,008	0,005	0,007
169	4-(1-benzotien-3-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	528	A1	0,010	0,009	0,027
170	4-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	486	B3	0,016	0,009	0,007
171	4-(1-benzotien-2-il-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	528	A1	0,013	0,015	0,004
172	4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	574	A1	0,039	0,017	0,034
41	N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	473	C5	0,079	0,009	0,195
173	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-((4aR,8aR)-octahidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-ftalazinamina	533	C2	0,019	0,019	0,006
174	4-(5-(4-fenilftalazin-1-ilamino)piridin-2-iloxi)quinolin-7-carbonitrilo	467	C5	25,000	5,000	1,200
175	4-(2-(etiloxi)-1,3-tiazol-4-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	523	A2	0,013	0,003	0,059
176	4-(1-benzofuran-2-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	512,2	A1	0,007	0,002	0,008
177	4-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)benzamida	515,2	A1	0,206	0,004	1,200

178	4-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	505,1	A1	0,035	0,002	0,027
179	N-(4-((2-fluoro-4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-2-piridinil)-4-morfolincarboxamida	537	único	0,180	0,043	0,226
180	4-(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	A1	0,027	0,004	0,025
181	4-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)benzonitrilo	497	A1	0,171	0,007	0,104
182	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-quinolinil)-1-ftalazinamina	523	A1	0,023	0,002	0,032
183	4-(1H-indol-4-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	511	A1	0,033	0,003	0,052
184	4-((4-((4-(3-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	486	B3	0,201	0,003	0,130
185	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	492	C2	0,231	0,006	0,241
186	N-(3-fluoro-4-(4-quinoliniloxi)fenil)-4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	490	B3	0,059	0,002	0,031
187	N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	504	B3	0,006	0,004	0,006
39	N-(4-((3-fluoro-7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina	557	C3	25,000	1,000	1,200
188	4-(3,5-dimetilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	500	A1	0,017	0,006	0,051
189	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	493	A2	0,022	0,009	0,191
190	4-(6-fluoro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	491,1	A1	0,052	0,005	0,129
191	4-(2-fluoro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	491,1	A1	0,104	0,009	1,200
192	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	500,1	A1	0,005	0,005	0,005
193	4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	524,1	A1	0,023	0,005	0,027
194	4-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	515	A1	0,023	0,010	0,033
195	4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	543	A1	0,088	0,005	0,197

197	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(1-piperidinil)fenil)-1-ftalazinamina	555	A1	0,034		0,021
198	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(1-piperidinil)fenil)-1-ftalazinamina	555	A1	0,128	0,004	0,399
200	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1,3-oxazol-2-il)-1-ftalazinamina	463	A2	0,087	0,003	0,314
201	4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	540	A1	0,035	0,006	0,022
204	4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	525	A1	0,026	0,003	0,021
30	4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	476	A2	1,387		1,200
206	4-(1H-indol-6-il)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina	511	A1	0,017	0,003	0,002
207	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	488	B3	0,060	0,009	0,005
208	4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-7-quinolincarbonitrilo	482	B3	0,180	0,007	0,023
209	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	500	A1	0,012	0,001	0,004
211	7-(metiloxi)-4-((4-((4-(4-metilfenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-6-quinolincarboxamida	528,1	B3	0,006	0,001	0,002
212	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1-ftalazinamina	462	A1	0,478	0,018	0,501
213	4-(3-metil-4-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	516	A1	0,079	0,011	0,044
214	4-(3,4-difluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	508	A1	0,085	0,007	0,033
215	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-pirimidinil)-1-ftalazinamina	474	A1	0,743	0,024	1,200
216	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-ftalazinamina	476	A1	0,160	0,006	0,074
217	4-((4-((4-(4-cianofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	491	A1	0,454	0,016	0,369
218	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina	478	B4	0,027	0,003	0,061
219	4-(3-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	506,1	A1	0,051	0,010	0,031
220	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	490,1	A1	0,047	0,004	0,036

221	4-(4-etilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	500,1	A1	0,026	0,007	0,015
222	4-(4-clorofenil)-N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	507	C5	0,047	0,006	0,026
223	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-ftalazinamina	476	A1	1,327	0,039	1,200
224	4-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	A1	0,034	0,011	0,007
225	7-(metiloxi)-4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-6-quinolincarboxamida	513,5	B3	0,023	0,004	0,004
226	N,N-dimetil-3-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)benzamida	543	A1	0,187	0,014	1,200
227	4-(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	A1	0,051	0,003	0,061
228	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	507	B3	0,034	0,004	0,035
229	4-(5-etil-2-tienil-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	506	B3	0,024	0,007	0,026
230	4-fenil-N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	446,2	B3	5,000	0,031	
231	4-((4-((4-(4-cloro-3-cianofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	525	A1	0,379	0,032	0,067
232	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	522	B3	0,036	0,015	0,004
233	4-(4-cloro-2-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520	A1	0,845	0,021	0,600
235	4-(6-cloro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	507,2	A1	0,123	0,003	0,058
236	4-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	520,1	A1	0,027	0,008	0,011
237	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(metiltio)fenil)-1-ftalazinamina	518	A1	0,038	0,005	0,030
238	N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	471	B3	0,265	0,005	0,053
239	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	505	B3	0,120	0,008	0,001
31	4-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	476	A3	0,033	0,008	0,045
241	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	464	B3	0,089	0,001	0,101

242	4-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	500	A1	0,173	0,022	0,019
243	4-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	504	A1	0,014	0,005	0,006
244	4-(4-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(4-quinoliniloxi)fenil)-1-ftalazinamina	492	B3	0,048	0,003	0,040
245	N-(4-((7-bromo-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	522,1	B3	0,153	0,006	0,381
51	N-metil-N-(7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)-N'-(4-fenil-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina	485,2	único	0,860	0,023	0,372
246	4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	504	A1	0,032	0,008	0,030
247	N-metil-N-(7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)-N'-(4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina	505,1	Ejemplo 51	0,219	0,032	0,112
53	N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	442,1	único	0,153	0,003	0,105
248	4-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-7-quinolincarbonitrilo	517	B3	25,000	25,000	0,022
250	4-(4-clorofenil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	481	B3	0,094	0,003	0,031
251	4-fenil-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	447,1	B3	0,376	0,004	0,227
252	4-(4-metilfenil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	461	B3	0,077	0,005	0,027
253	4-(4-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	536	A1	0,173	0,009	0,835
44	8-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo	467	D2	0,332	0,015	1,200
257	4-fenil-N-(4-(7H-purin-6-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	432	B3	0,868	0,129	1,200
258	4-(3-(dimetilamino)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	515	A1	0,005	0,002	0,004
259	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-(4-morfolinilcarbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	594	C1	0,023	0,006	0,051
34	4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	507	B3	0,013	0,010	0,062
260	4-(4,5-dimetil-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	506	B3	0,008	0,009	0,002
261	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1-ftalazinamina	504	A1	1,605	0,156	1,200
262	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(metilsulfinil)fenil)-1-ftalazinamina	534,2	A1	0,102	0,006	1,200

263	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-ftalazinamina	550	A1	0,036	0,002	0,138
265	8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo	501	D2	0,113	0,009	0,056
266	4-(4-clorofenil)-N-(4-(9H-purin-6-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	466	B3	0,679	0,045	1,200
268	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-metil-3-piridinil)-1-ftalazinamina	487	A1	0,064	0,003	0,066
269	N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	491	B3	0,049	0,006	0,016
270	7-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-N,N-dietiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida	580	C1	0,084	0,010	0,082
271	N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-amina	508	B3	0,066	0,024	0,004
272	4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina	489,1	A1	0,033	0,001	0,006
273	N-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	431	B3	1,660	0,039	1,200
276	N-(4-(5,7-difluoroquinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	477,1	B3	0,670	0,018	0,054
277	4-((4-((4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo	501	B3	0,065	0,007	0,035
278	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	506	B3	0,082	0,004	0,011
279	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	491	A1	0,078	0,001	0,011
280	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-ftalazinamina	512,2	A1	0,062	0,002	0,080
33	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	492	B2	0,022	0,003	0,002
283	4-(2-cloro-4-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	507,2	A1	0,100	0,010	0,343
284	4-(4-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	524	B3	0,019	0,007	0,011
285	N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	458	B2	0,029	0,002	0,009
287	4-(4-etinilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	496		0,061	0,013	0,060
289	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	467	B3	0,068	0,011	0,073

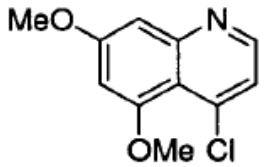
290	4-(4-clorofenil)-N-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	465	B3	0,350	0,009	0,397
291	4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	552	A1	0,031	0,010	0,045
292	N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	487	B3	0,144	0,011	0,012
293	4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	527	A1	0,266	0,006	0,045
43	N-(4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-6-quinolinil)acetamida	498	D1	0,112	0,008	0,025
294	4-fenil-N-(4-(4-quinoliniltio)fenil)-1-ftalazinamina	457	B3	+++	+++	+++
295	N-(4-((5,7-difluoro-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	493	B2	25,000	+++	+++
296	(7-(4-(4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-ilamino)feniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona	594	C1	+++	+++	+++
297	4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-metoxiquinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	522	B3	0,036	0,031	0,014
298	4-(4-cloro-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	513	B3	0,014	0,023	0,027
299	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metilfenil)-1-ftalazinamina	486	B3	0,018	0,015	0,033
54	N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	469		0,176	0,020	0,028
301	N-(4-((7-bromo-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	570	B3	0,035	0,063	0,029
304	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	523	B3	0,013	0,019	0,008
305	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	486	B3			
306	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	516,1	A1	0,011	0,030	0,006
308	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	492	B3	0,029	0,004	0,006
309	N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	458	B3	0,054	0,003	0,021
310	4-fenil-N-(4-(4-quinoliniltio)fenil)-1-ftalazinamina	457	B3	0,209	0,017	0,011
311	N-(4-((5,7-difluoro-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	493	B2	25,000	0,093	0,055

312	(7-(4-(4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-ilamino)feniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona	596	B3	0,022	0,030	0,032
313	morfolino(7-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)feniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona	576	B3	0,091	0,056	0,076
314	(7-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona	610	B3	0,058	0,057	0,030
315	4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-metoxiquinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	521	B3	0,036	0,031	0,014
316	4-(4-cloro-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	512	B3	0,014	0,023	0,027
317	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metilfenil)-1-ftalazinamina	486	A1	0,018	0,015	0,033
319	N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	469,2	único	0,176	0,020	0,028
324	N-(4-((7-bromo-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	570	B3	0,035	0,063	0,029
325	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	523	B3	0,013	0,019	0,008
326	N-(4-((6-(metiloxi)-7-((fenilmetil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	577	C2	0,026	0,039	0,060
327	4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-N-(4-(4-quinoliniltio)fenil)-1-ftalazinamina	488	B3	0,118	0,014	0,017
328	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-1-ftalazinamina	503,2	único	0,047	0,032	0,006
329	4-fenil-N-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	446	B3	0,114	0,009	0,057
330	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	480	B3	0,038	0,009	0,016
331	N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	487	B3	0,192	0,155	0,021
332	4-(4-clorofenil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	497	B3	0,016	0,003	0,001
333	4-(4-clorofenil)-N-(4-(quinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	491	B3	25,000	0,036	1,200
334	4-(4-clorofenil)-N-(4-(7-metoxiquinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	521	B3	0,049	0,067	0,018
336	N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-amina	478	B2	0,019	0,010	0,001
337	N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-tiomorfolinoftalazin-1-amina	487,1	B3	0,076	0,015	0,229

342	4-(4-clorofenil)-N-(4-(5,7-difluoroquinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	527	B2	0,189	0,045	0,044
345	4-(4-clorofenil)-N-(4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina	505	B2	0,040	0,024	0,013
346	N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-1-amina	495	B1	0,044	0,024	0,016
347	N-(4-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	472	C2	0,067	0,010	0,039
348	4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	522	B2	0,057	0,023	0,012
350	N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(3-metilisoxazol-5-il)ftalazin-1-amina	477	A2	0,040	0,007	0,077
351	7-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	522,0, 524,0	B3	0,008	0,003	0,053
352	N-(4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	447,1	B3	0,074	0,001	0,055
353	N-(4-(7-metoxi-1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	488	B3	0,058	0,008	0,007
354	4-(4-clorofenil)-N-(4-(7-metoxi-1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	522	B3	0,025	0,009	0,07
355	4-fenil-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	463	B3	0,241	0,006	0,015
356	4-(4-fluorofenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	506	A1	0,036	0,012	0,007
357	N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-amina	518	A1	0,029	0,012	0,007
359	N-(4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina	481,1	B3	0,012	0,017	0,013
362	N-(4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	447	B3	0,066	0,092	0,105
363	N-(4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-iltio)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina	481	B3	0,019	0,036	0,032
364	4-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(7-metoxiquinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	522	B3	0,036	0,073	0,005
365	4-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(quinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	492	B3	0,016	0,011	0,003
366	4-(4-metiltiofen-2-il)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina	483	B3	0,037	0,051	0,002
367	N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	462,1	C1	0,028	0,057	0,039
368	N-(4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	461,2	C1	0,040	0,063	0,021

370	4-fenil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina	431,2	B3	0,505	0,594	0,757

Ejemplo 371



Síntesis de 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina

Etapa 1: 5-((3,5-dimetoxifenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas secado equipado con condensador de reflujo y atmósfera inerte, se disolvió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,3 g, 37 mmol) en ortoformiato de trietilo (37 ml, 221 mmol) y se agitó la mezcla a 100ºC bajo nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió 3,5-dimetoxibencenamina (5,6 g, 37 mmol) y se continuó calentando durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se vertió en hexano (50 ml). Se retiró por filtración el sólido y se lavó con hexano para dar 5-((3,5-dimetoxifenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido de color amarillo claro. EM: m/z = $[M+H]^+$. 308,1 calc. para $C_{15}H_{17}NO_6$: 307,3.

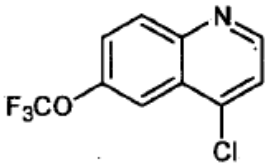
Etapa 2: 5,7-dimetoxiquinolin-4-ol

Se calentó una disolución de 5-((3,5-dimetoxifenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (9,23 g, 30,0 mmol) en difenil éter a 200ºC durante 20 min. Se enfrió hasta TA. Se añadió hexano y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se eliminó el disolvente para proporcionar 5,7-dimetoxiquinolin-4-ol como un sólido de color marrón claro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/z = $[M+H]^+$. 206,2 calc. para $C_{11}H_{11}NO_3$: 205,2.

Etapa 3: 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina

A una mezcla de 5,7-dimetoxiquinolin-4-ol bruto (5,36 g, 26 mmol) y base de Hunig (9,1 ml, 52 mmol) en tolueno, se le añadió $POCl_3$ (29 ml, 313 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 5 h. Se eliminó el $POCl_3$ en exceso a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno. Se trató la goma resultante con $NaHCO_3$ sat. hasta que no se generó gas. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con bicarbonato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, elución en gradiente con EtOAc al 0-50%/DCM) para proporcionar 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina como un sólido de color amarillo. EM: m/z = $[M+H]^+$. 224,2 calc. para $C_{11}H_{10}ClN$: 223,7.

Ejemplo 372



Síntesis de 4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolina

Etapa 1: 2,2-dimetil-5-((4-(trifluorometoxi)fenilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona

En un tubo sellado de 48 ml se disolvió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,81 g, 5,6 mmol) en ortoformiato de trimetilo (5,6 ml). Se calentó la mezcla hasta 100ºC y se agitó durante 2 h. A la mezcla se le añadió 4-(trifluorometoxi)anilina (0,76 ml, 5,6 mmol) y se agitó a 100ºC durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con hexano, se filtró y se secaron al aire los sólidos filtrados para producir 2,2-dimetil-5-((4-(trifluorometoxi)fenilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido de color amarillo claro.

EM [M+H]=332,0; calc. 331,2 para $C_{14}H_{12}F_3NO_5$.

Etapa 2: 6-(trifluorometoxi)quinolin-4(1H)-ona

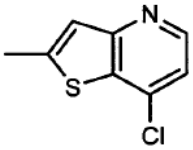
En un matraz de fondo redondo de 50 ml con un condensador de reflujo acoplado se disolvió 2,2-dimetil-5-((4-(trifluorometoxi)fenilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (1,00 g, 3,02 mmol) en Ph2O (8,63 ml, 0,35 M). Se calentó

la mezcla hasta 250ºC en una manta de calentamiento. A aproximadamente 180ºC, la reacción se volvió de un color amarillo claro y homogéneo a naranja, después a un color marrón oscuro y empezó a burbujear, lentamente al principio y después más violentamente. La temperatura de reacción interna ascendió hasta 230ºC, aunque el calentamiento cesó a 180ºC. Se continuó el calentamiento a 250ºC mientras se continuaba agitando durante cinco minutos y se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró el precipitado para producir 6-(trifluorometoxi)quinolin-4(1H)-ona como un sólido de color marrón bruto. EM [M+H] = 230,1; calc. 229,2 para $C_{10}H_6F_3NO_2$.

Etapa 3: 4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolina

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió 6-(trifluorometoxi)quinolin-4(1H)-ona (0,50 g, 2,18 mmol) en $POCl_3$ (3,05 ml). Se acopló un condensador de reflujo y se agitó la mezcla de reacción a 130ºC durante 3 horas. La reacción se volvió de color marrón oscuro y se hizo homogénea. Se enfrió la reacción hasta TA, se vertió lentamente en un baño de hielo mientras se agitaba. Resultó una goma espesa, que se basificó con NaOH 6 N para dar una disolución de color marrón oscuro. Se extrajo la disolución en acetato de etilo, se lavó con 1X agua, 1X NaCl, se secó con Na_2SO_4, se filtró a través de un embudo con frita, se concentró. Se purificó el material bruto usando un sistema de cromatografía de gel de sílice de Isco eluyendo con un gradiente de disolvente del 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH (90:10)/CH_2Cl_2. Se concentraron las fracciones de producto para producir 4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolina como un aceite de color naranja. EM [M+H]=248,0; calc. 247,6 para $C_{10}H_5ClF_3NO$.

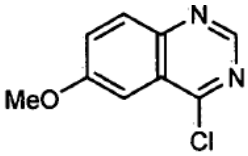
Ejemplo 373



Síntesis de 7-cloro-2-metiltieno[3,2-b]piridina

Se enfrió una disolución de n-butil-litio (0,71 ml, 1,77 mmol) en THF (20,0 ml) hasta -78ºC y se añadió gota a gota 7-clorotieno[3,2-b]piridina (200 mg, 1,18 mmol). Se agitó la mezcla a -78ºC durante 1 h para proporcionar una suspensión de color amarillo. Se añadió gota a gota una disolución de yodometano (0,22 ml, 3,54 mmol) en THF (1,0 ml) por medio de una jeringa y se agitó la mezcla a -78ºC durante 3 h.; la CL-EM mostró la finalización de la reacción. Se extinguió la reacción con agua y se calentó hasta TA. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró para dar un sólido de color tostado. Se purificó este material por medio de cromatografía en columna (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con acetato de etilo al 10-50%-hexano) para dar 7-cloro-2-metiltieno[3,2-b]piridina como un sólido de color blanco. EM [M+H]=184,1; calc. para C_8H_6ClNS: 183,7.

Ejemplo 374



Síntesis de 4-cloro-6-metoxiquinazolina

Etapa 1: 6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

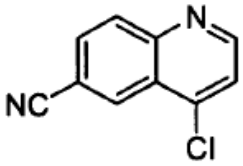
Se añadió acetato de formamidina (12,5 g, 119,6 mmol) a una disolución con agitación de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (2,0 g, 119,6 mmol) en metoxietanol (40 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 140ºC (T del baño de aceite) durante ~17 h. La CL/EM mostró la finalización de la reacción. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró a vacío. Se añadió disolución ac. de $NaHCO_3$ al concentrado y se filtraron los sólidos precipitados (aclarando con agua) para dar 6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona como un sólido de color blanquecino. EM [M+H]=177,1; calc. para $C_9H_8N_2O_2$: 176,2

Etapa 2: 4-cloro-6-metoxiquinazolina

Se cargó un frasco resistente a la presión con 6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (1,0 g, 5,68 mmol) y $POCl_3$ (17,5 ml, 187,3 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 105ºC durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se vertió sobre suspensión espesa de hielo mientras se agitaba considerablemente. Se neutralizó rápidamente la disolución con NaOH 6 N, y se extrajo el producto con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-cloro-6-metoxiquinazolina como un sólido de color tostado. EM: [M+H]=194,9; calc.

para $C_9H_7ClN_2O$: 194,6.

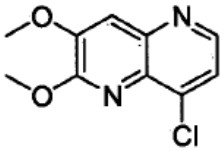
Ejemplo 375



Síntesis de 4-cloroquinolin-6-carbonitrilo.

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 173 μmol), 4-cloro-6-yodoquinolina (1,00 g, 3454 μmol), cianuro de zinc (406 mg, 3454 μmol) y DMF. Se purgó el tubo con argón, se selló y se agitó la mezcla heterogénea a 50ºC durante 17 h. Se vertió la mezcla en agua y se filtraron los sólidos resultantes, se lavaron con agua y se secaron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, MeOH al 0-5%/DCM para proporcionar 4-cloroquinolin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco. EM: [M+H] = 189.

Ejemplo 376



Síntesis de 8-cloro-2,3-dimetoxi-1,5-naftiridina

Etapa 1: 2,3-dimetoxi-5-nitropiridina

Se cargó un matraz de fondo redondo con metanol bajo nitrógeno. Se añadió sodio recién cortado (91 mg, 3977 μmol) y se agitó la mezcla a TA bajo nitrógeno hasta que se disolvió el sodio. Se añadió 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (500 mg, 2652 μmol) y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a TA. Tras ~15 min la mezcla se volvió heterogénea y espesa, y el análisis de CG/EM de una muestra tomada a 0,5 h indicó conversión completa en el producto deseado. Se diluyó la mezcla con DCM y agua y se separaron las fases. Se extrajo la porción acuosa con DCM adicional y se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se hizo pasar el sólido bruto a través de un tapón de sílice usando MeOH al 5%/DCM. Se concentró el filtrado para proporcionar 2,3-dimetoxi-5-nitropiridina como un sólido de color amarillo claro. EM [M+H] = 185.

Etapa 2: 2,3-dimetoxi-5-nitropiridina

Se cargó una bomba de acero inoxidable con 2,3-dimetoxi-5-nitropiridina (430 mg, 2335 μmol), Pd al 10%/C (124 mg, 1168 μmol) y 4,7 ml de EtOAc. Se selló el recipiente y se purgó con hidrógeno una vez, antes de llenarlo con hidrógeno a una presión de 2 atm. Se calentó la mezcla de reacción a 50ºC durante 3 h. Tras enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, aclarando con EtOAc. Se concentró el filtrado y se hizo pasar a través de un tapón de sílice usando MeOH al 5%/DCM. Se concentró el filtrado para proporcionar 5,6-dimetoxipiridin-3-amina como un aceite de color melocotón que cristalizó tras reposar. La CG/EM confirmó que la masa correcta era [M+H] = 155.

Etapa 3: (E)-5-((5,6-dimetoxipiridin-3-ilimino)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-metoxiacetaldehído dimetil acetal (2076 μl, 2076 μmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (299 mg, 2076 μmol). Se dotó el matraz de un condensador de reflujo y se calentó la mezcla a 100ºC durante 2 h bajo nitrógeno. Se añadió 5,6-dimetoxipiridin-3-amina (320 mg, 2076 μmol), y en el plazo de un minuto había precipitado un sólido de la disolución. Se calentó la mezcla heterogénea a 100ºC durante 10 min. Se enfrió la mezcla hasta TA y se filtraron los sólidos y se lavaron con hexanos. Se aisló (E)-5-((5,6-dimetoxipiridin-3-ilimino)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido de color amarillo/naranja. EM [M+H] = 309.

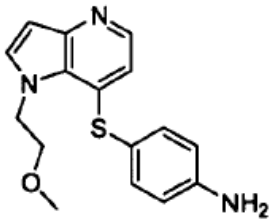
Etapa 4: 6,7-dimetoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo con (E)-5-((5,6-dimetoxipiridin-3-ilimino)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (450 mg, 1460 μmol) y 4,2 ml de difenil éter. Se acopló un condensador de reflujo y se calentó la disolución a 200ºC durante 0,5 h. Tras enfriar, se añadió hexano y se filtraron los sólidos y se lavaron con hexano. Se aisló 6,7-dimetoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona como un sólido de color tostado. EM [M+H] = 207

Etapa 5: 8-cloro-2,3-dimetoxi-1,5-naftiridina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con 6,7-dimetoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona (1,80 g, 8729 μmol), oxicloruro de fósforo (8137 μl, 87295 μmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 110ºC durante 2 h. Tras enfriar la mezcla se vertió sobre hielo y se llevó a pH 10 con adición gota a gota de NaOH 6 N. Se extrajo la porción acuosa con EtOAc tres veces. Se combinaron los extractos, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se trituraron los sólidos en hexano, se filtraron y se secaron para proporcionar 8-cloro-2,3-dimetoxi-1,5-naftiridina como un sólido de color blanco. EM [M+H] = 225.

Ejemplo 377



Síntesis de 4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-iltio)bencenamina

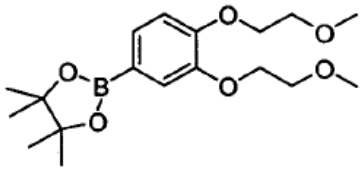
Etapa 1:1-(2-metoxietil)-7-(4-nitrofeniltio)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Se cargó un vial sellado con hidróxido de potasio (0,124 g, 2,21 mmol) y DMSO (5 ml). Se añadió 7-(4-nitrofeniltio)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,150 g, 0,553 mmol) y se agitó la reacción durante 45 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,104 ml, 1,11 mmol), se purgó el sistema con argón y se agitó la reacción a TA durante 2 horas. La CL-EM indicó que quedaba material de partida, de modo que se añadió 1 eq. de bromoéter y se agitó la reacción durante dos horas más. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo cuatro veces con DCM y dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de MeOH al 0-5%:DCM) para proporcionar 1-(2-metoxietil)-7-(4-nitrofeniltio)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina como un aceite de color naranja que solidificó a alto vacío. EM: M+H+ = 330,1

Etapa 2: 4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-iltio)bencenamina

Se cargó un vial sellado con 1-(2-metoxietil)-7-(4-nitrofeniltio)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,147 g, 0,446 mmol) y metanol (5 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (0,504 g, 2,23 mmol) y se agitó la reacción a 50ºC durante 3 horas. Se concentró la reacción y se disolvió en DCM. Se lavó la disolución con disolución saturada de bicarbonato de sodio, que se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (elución en gradiente DCM al 0-10%:MeOH) para proporcionar 4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-iltio)bencenamina como un aceite de color naranja que solidificó a alto vacío. EM: M+H+ = 300,1.

Ejemplo 378



Síntesis de 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno

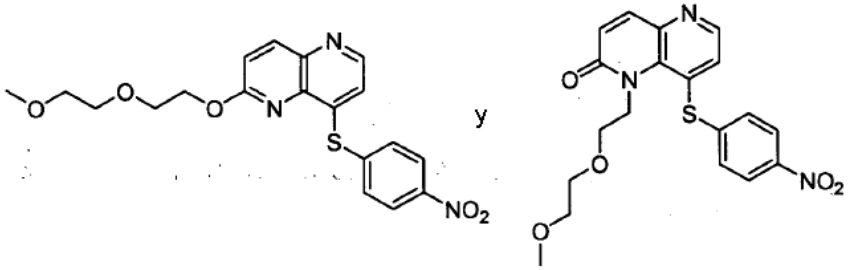
Se disolvió hidróxido de potasio (4,45 g, 79,4 mmol) en DMSO (40 ml) y se agitó durante cinco minutos. Se añadió 4-bromobenceno-1,2-diol (3,00 g, 15,9 mmol) y se agitó la reacción durante 45 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (5,97 ml, 63,5 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 18 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (elución en gradiente EtOAc al 0-50%:Hex) para proporcionar 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno como un aceite transparente. EM: M+H+ = 305,1.

Etapa 2: 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se cargó un tubo sellado con 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno (1,00 g, 3,28 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,25 g, 4,92 mmol), acetato de potasio (0,965 g, 9,83 mmol) y dioxano (10 ml). Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,240 g, 0,328 mmol), se purgó el sistema con argón y se selló el tubo. Se agitó

la reacción a 100ºC durante la noche. Se filtró reacción a través de Celite y se lavó con DCM hasta que el disolvente que pasaba a su través era transparente. Se concentró el filtrado, se disolvió en hexanos y se hizo pasar a través de un filtro de membrana. Se concentró el filtrado para dar 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un aceite de color marrón. EM: M+H+ = 353,2.

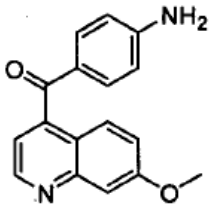
Ejemplo 379



Síntesis de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-8-(4-nitrofeniltio)-1,5-naftiridina y 1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-8-(4-nitrofeniltio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Se disolvieron 8-(4-nitrofeniltio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (0,099 g, 0,33 mmol) y carbonato de potasio (0,091 g, 0,66 mmol) en ACN (5 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,18 ml, 1,3 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 60ºC. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtró, se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución sat. de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar una mezcla de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-8-(4-nitrofeniltio)-1,5-naftiridina y 1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-8-(4-nitrofeniltio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un aceite de color marrón oscuro. EM: M+H+ = 402,2.

Ejemplo 380



Síntesis de 4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanona

Etapa 1: 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina

Se cargó un tubo resellable bajo N_2 con 4-cloro-7-metoxiquinolina (1,00 g, 5,16 mmol), tiofenol (0,528 ml, 5,16 mmol), carbonato de cesio (2,52 g, 7,75 mmol) y DMSO (5 ml). Se calentó la mezcla a 100ºC durante 2 h. Se purificó directamente la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 0-10%:Me0H para dar 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina como un sólido de color blanquecino. EM: M+H+ = 268,0.

Etapa 2: 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina

A 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina (1,38 g, 5,16 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a -78ºC se le añadió m-CPBA (77%) (1,25 g, 7,23 mmol) en porciones. Se permitió que la mezcla se calentase lentamente hasta TA (3 h). Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 entonces se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.). Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM entonces se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 0-10%:MeOH para proporcionar 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina como una espuma blanquecina. EM: M+H+ = 284,0.

Etapa 3: (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol

A una disolución de 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina (0,232 g, 0,819 mmol) en THF (6 ml) a -78ºC se le añadió cloruro de fenilmagnesio (2,0 M en THF) (0,819 ml, 1,64 mmol). Tras 5 min, se calentó la disolución hasta TA durante 15 minutos. Entonces se enfrió la disolución hasta -78ºC y se añadió 4-nitrobenzaldehído (0,371 g, 2,46 mmol) en una porción. Tras 5 min, se calentó la disolución hasta TA. Tras 1 h a TA, se extinguió la reacción con NH_4Cl saturado. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fracción orgánica con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo de color amarillo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 20-100%:EtOAc para proporcionar (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol como un sólido de color blanco. EM: M+H+ = 311,2.

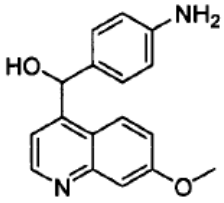
Etapa 4: (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanona

Se calentó una mezcla de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanol (220 mg, 0,709 mmol) y dióxido de manganeso (247 mg, 2,84 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) hasta 50ºC. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta TA y se filtró sobre un tapón de sílice para proporcionar (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanona como un sólido de color amarillo con el que se continuó sin purificación adicional. EM: M+H+ = 309,1.

Etapa 5: (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanona

Se expuso una mezcla de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanona (55 mg, 0,18 mmol) y paladio sobre carbono, al 10% (57 mg, 0,54 mmol) en EtOAc (5 ml) y MeOH (0,5 ml) a TA a una atmósfera de hidrógeno (balón). Tras 2 h, la CL-EM en bruto mostró la conversión completa en (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanona con una cantidad traza del alcohol correspondiente. Se filtró el material a través de un tapón de Celite, se concentró a vacío y se continuó sin purificación adicional. EM: M+H+ = 279,1.

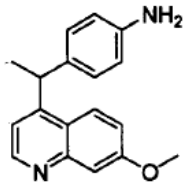
Ejemplo 381



Síntesis de (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol

Se expuso una mezcla de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanona (96 mg, 0,31 mmol) y paladio sobre carbono, al 10% (99 mg, 0,93 mmol) en EtOAc (6 ml) y MeOH (2 ml) a TA a una atmósfera de hidrógeno (balón). La CL-EM en bruto tras 8 h mostró conversión completa en (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol con cantidades traza de la ceto-anilina correspondiente. Se filtró el material a través de un tapón de Celite y se concentró a vacío para proporcionar (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol bruto como una espuma de color blanco con la que se continuó sin purificación adicional. EM: M+H+ = 281,1.

Ejemplo 382



Síntesis de 4-(1-(7-metoxiquinolin-4-il)etil)bencenamina

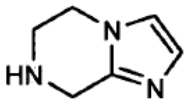
Etapa 1: 7-metoxi-4-(1-(4-nitrofenil)vinil)quinolina

A una mezcla de cloruro de metiltrifenilfosfonio (0,54 g, 1,7 mmol) en THF (10 ml) a -78ºC se le añadió n-butil-litio, 2,5 M en hexanos (0,80 ml, 2,0 mmol). Tras 20 min, se añadió lentamente una mezcla de (7-metoxiquinolin-4-il)(4-nitrofenil)metanona (0,177 g, 0,57 mmol) en THF (5 ml). Tras 10 min, se permitió que se calentase la mezcla hasta TA. Se extinguió la reacción con NH_4Cl saturado acuoso. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Tras secar la fracción orgánica con Na_2SO_4, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 40-100%:EtOAc para dar 7-metoxi-4-(1-(4-nitrofenil)vinil)quinolina como una espuma de color amarillo. EM: M+H+ = 307,1.

Etapa 2: 4-(1-(7-metoxiquinolin-4-il)etil)bencenamina

Se expuso una mezcla de 7-metoxi-4-(1-(4-nitrofenil)vinil)quinolina (0,146 g, 0,477 mmol) y paladio sobre carbono, al 10%.(0,152 g, 1,43 mmol) en EtOAc (10 ml) y MeOH (1 ml) a TA a una atmósfera de hidrógeno (balón). Tras 3 h, se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a vacío para dar 4-(1-(7-metoxiquinolin-4-il)etil)bencenamina como una espuma de color blanco. MH+ = 279,1.

Ejemplo 383



Síntesis de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina

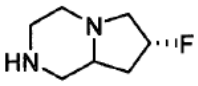
Etapa 1: imidazo[1,2-a]pirazina

Se cargó un sistema de fondo redondo con condensador de reflujo con pirazin-2-amina (1000 mg, 10,52 mmol), 2-cloroacetaldehído (~50% en peso) (2,03 ml, 31,55 mmol) y EtOH (23 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Al día siguiente la CL/EM mostró finalización. Se concentró la mezcla y se hizo pasar a través de un tapón de sílice (disolvente usado: MeOH al 1%/DCM) para proporcionar imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido de color blanquecino. EM [M+H]=120,1; calc. para $C_6H_5N_3$: 119,1

Etapa 2: 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina

Se colocaron imidazo[1,2-a]pirazina (250 mg, 2,1 mmol) y paladio sobre carbono (10%) (55,8 mg, 0,53 mmol) en un frasco resistente a la presión y se suspendieron bajo nitrógeno en HCl 0,5 M/EtOH. Se agitó la mezcla bajo H_2 a 45 psi durante 16 h. La CL/EM mostró finalización. Al día siguiente, se hizo pasar la mezcla de reacción a través de torta de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido de color tostado. Se usó éste directamente sin purificación adicional. EM: [M+H]=124,2; calc. para $C_6H_9N_3$: 123,2.

Ejemplo 384



Síntesis de (7R)-7-fluoro-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Etapa 1: éster (2S,4R)- y (2R,4R)-4-fluoropirrolidin-2-metílico

Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (300 mg, 2254 μmol) y 22 ml de MeOH. Se enfrió la mezcla heterogénea hasta 0ºC bajo nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (181 μl, 2479 μmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase lentamente hasta TA y se continuó agitando durante la noche a 65ºC. Se concentró la mezcla a alto vacío para proporcionar clorhidrato de 4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo como una mezcla de los diastereómeros (2S,4R) y (2R,4R), confirmado mediante ^{1}H y ^{13}C-RMN.

Etapa 2: (2S,4R)- y (2R,4R)-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con clorhidrato de (2S,4R), (2R,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (350 mg, 1906 μmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (309 mg, 2287 μmol), ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acético (567 mg, 1906 μmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (996 μl, 5719 μmol) y 7,6 ml de DMF. Se agitó la mezcla durante 5 min a TA y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (1012 mg, 2287 μmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua. Se secó la porción orgánica con $MgSO_4$, se filtró, se concentró y entonces se concentró dos veces a partir de tolueno para eliminar el DMF. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice de DCM a MeOH al 5%/DCM para proporcionar (2S,4R), (2R,4R)-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo como un sólido ceroso. EM: [M+H] = 427.

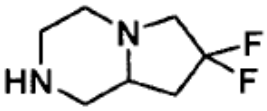
Etapa 3: (7R)-7-fluoro-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1,4-diona

Se cargó un vial de centelleo con (2S,4R), (2R,4R)-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (815 mg, 1911 μmol), 19 ml de MeOH y piperidina (946 μl, 9556 μmol). Se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se concentró la mezcla, se disolvió en DCM/MeOH y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, el 50-100% de DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1 en DCM. Se aisló (7R)-7-fluoro-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1,4-diona como un sólido de color blanco y se confirmó mediante ^{1}H-RMN.

Etapa 4: (7R)-7-fluoro-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Se cargó un frasco de presión con (7R)-7-fluoro-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1,4-diona (200 mg, 1162 μmol) y 4,6 ml de THF, y se purgó el frasco con nitrógeno y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió hidruro de aluminio y litio (2323 μl, 2323 μmol). Se permitió que la mezcla se calentase hasta TA y entonces se calentó a reflujo durante 4 h. Se enfrió la reacción hasta 0ºC y se añadió cuidadosamente 1 ml de agua, seguido por 1 ml de NaOH 6 N. Se agitó la mezcla durante 15 min y se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado y se analizó una muestra mediante H-RMN y CG/EM: [M+H] = 145.

Ejemplo 385



Síntesis de 7,7-difluoro-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Etapa 1: (R)-1-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con (R)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo (750 mg, 3083 μmol) y 12,3 ml de DCM y se enfrió la disolución hasta 0ºC bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota DAST (1018 μl, 7708 μmol) y se permitió que se calentase la mezcla hasta TA. Se extinguió la reacción tras 3 h mediante adición cuidadosa de $NaHCO_3$ saturado. Tras 5 min, se separaron las fases, se extrajo la acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc al 10-50%/hex, para proporcionar (R)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo como un aceite de color amarillo. Se confirmó la masa mediante CG/EM: [M+H] = 266.

Etapa 2: sal de TFA de (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo bruto

Se cargó un matraz de fondo redondo con (R)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo (675 mg, 2545 μmol), 10,2 ml de DCM y ácido trifluoroacético (980 μl, 12724 μmol). Se agitó la mezcla a TA. Tras 6 h, la CCF (hex al 50%/EtOAc, tinción con $KMnO_4$) indicó conversión completa. Se concentró la mezcla y se usó la sal de TFA de (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo bruto como tal.

Etapa 3: (R)-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acetil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo

Se cargó un matraz de fondo redondo con Fmoc-glicina (756 mg, 2543 μmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (412 mg, 3052 μmol), sal de TFA de (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (710 mg, 2543 μmol), base de Hunig (2221 μl, 12717 μmol) y 10,2 ml de DMF. Se agitó la mezcla durante 5 min a TA y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (1350 mg, 3052 μmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se diluyó la disolución con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, MeOH al 0-5%/DCM para proporcionar (R)-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acetil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo. EM: [M+H] = 445.

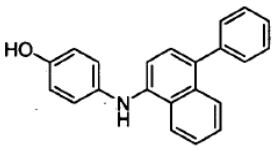
Etapa 4: (S)-7,7-difluoro-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1,4-diona

Se cargó un matraz de fondo redondo con (R)-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)acetil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,10 g, 2475 μmol) y 25 ml de MeOH. Se añadió piperidina (1225 μl, 12375 μmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, DCM en DCM/MeOH 90/10 para proporcionar (S)-7,7-difluoro-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1,4-diona como un sólido de color blanco. CG/EM: [M+H] = 191.

Etapa 5: 7,7-difluoro-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Se cargó un frasco de presión con (S)-7,7-difluoro-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1,4-diona (350 mg, 1841 μmol) y THF bajo nitrógeno y se enfrió la disolución hasta 0ºC bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de aluminio y litio (3681 μl, 3681 μmol), se permitió que se calentase la mezcla hasta TA, seguido por calentamiento a reflujo durante 3 h. Se añadieron cuidadosamente 2 ml de agua, seguido por 2 ml de NaOH 6 N. Tras agitar durante 10 min, se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado. CG/EM: [M+H] = 163.

Ejemplo 386



Síntesis de 4-(4-fenilnaftalen-1-ilamino)fenol

Etapa 1: 4-fenilnaftalen-1-amina

Se cargó un frasco de presión con 4-bromonaftalen-1-amina (500 mg, 2251 μmol), ácido fenilborónico (357 mg, 2927 μmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (91,9 mg, 113 μmol), carbonato de sodio 2,0 M (2251 μl, 4503 μmol) y 9,0 ml de dioxano. Se selló el frasco y se calentó la mezcla a 85ºC durante 2 h. La CL-EM mostró el producto

deseado como componente principal. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua. Se secó la porción orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, de DCM a MeOH al 2%/DCM para proporcionar 4-fenilnaftalen-1-amina. EM: [M+H] = 220.

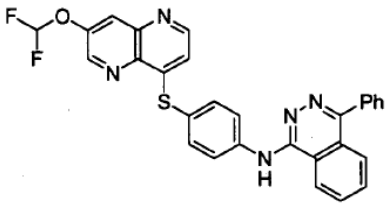
Etapa 2: N-(4-metoxifenil)-4-fenilnaftalen-1-amina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con terc-butóxido de sodio (239 mg, 2490 μmol), $Pd_2(dba)_3$ (81,4 mg, 88,9 μmol), S-Phos (146 mg, 356 μmol), 1-bromo-4-metoxibenceno (333 mg, 1779 μmol), 4-fenilnaftalen-1-amina (390 mg, 1779 μmol) y dioxano. Se selló el tubo y se agitó la mezcla a 100ºC durante 2 h. La CL-EM mostró conversión completa en producto. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua. Se secó la porción orgánica, se filtró y se concentró. Se hizo pasar el material bruto a través de un tapón de gel de sílice usando EtOAc al 50%/hex y se concentró el filtrado para proporcionar el producto deseado. EM: [M+H] = 326.

Etapa 3: 4-(4-fenilnaftalen-1-ilamino)fenol

Se cargó un matraz de fondo redondo con N-(4-metoxifenil)-4-fenilnaftalen-1-amina (600 mg, 1844 μmol) y 6 ml de HBr (100 μl, 1844 μmol) y HOAc (106 μl, 1844 μmol) 1:1. Se dotó el matraz de un condensador de reflujo y se calentó la mezcla a 140ºC. Tras 1 h, la CL-EM mostró ~50% de conversión en el producto deseado. Se continuó calentando durante otras 5 h. Tras enfriar, se llevó la mezcla a pH neutro mediante adición de NaOH 6 N y se extrajo con DCM. Se secó la porción orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc al 0-50%/hex para proporcionar 4-(4-fenilnaftalen-1-ilamino)fenol. EM: [M+H] = 312.

Ejemplo 387



Síntesis de N-(4-(7-(difluorometoxi)-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

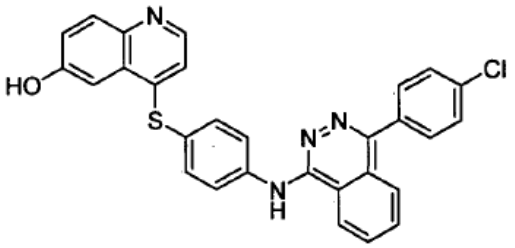
Etapa 1: 8-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)feniltio)-1,5-naftiridin-3-ol

Se cargó un vial de reacción con N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (40 mg, 82 μmol), HBr (891 μl, 16408 μmol) y ácido acético (939 μl, 16408 μmol). Se selló el vial y se agitó la mezcla de reacción a 85ºC durante 2 h. Tras enfriar, el análisis de CL/EM mostró un pico de ión de masa que se correspondía con N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (40 mg, 82 μmol). Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa enfriada con hielo de bicarbonato de sodio. Se intentó la extracción del producto con DCM. Sin embargo, el producto parecía insoluble en DCM y estaba presente en las fases tanto acuosa como orgánica, de manera que se eliminó todo el líquido a vacío. Se llevó el sólido de color blanco resultante a agua y se filtró. Se lavó el filtrado varias veces con agua y se analizó el sólido de color amarillo resultante mediante CL-EM. El análisis de CL-EM mostró 8-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)feniltio)-1,5-naftiridin-3-ol limpio. Se continuó con el material bruto.

Etapa 2: N-(4-(7-difluorometoxi)-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Se añadieron DMF (338 μl, 84 μmol) y agua (68 μl, 84 μmol) a una mezcla de carbonato de cesio (39 mg, 118 μmol), clorodifluoroacetato de sodio (30 mg, 194 μmol) y 8-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)feniltio)-1,5-naftiridin-3-ol (40 mg, 84 μmol) en un tubo resellable. Se selló el tubo y se calentó hasta 100ºC durante aproximadamente 1,5 h y entonces se comprobó el progreso de la reacción mediante CL-EM. La conversión en N-(4-(7-(difluorometoxi)-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina era baja, de modo que se calentó la mezcla de reacción hasta 100ºC durante 20 horas adicionales y se comprobó de nuevo mediante CL-EM. El análisis de CL-EM mostró un pico de masa que se correspondía con N-(4-(7-(difluorometoxi)-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como pico principal. Se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se formó un precipitado de color tostado claro y se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 uM. Se llevó el precipitado a una cantidad mínima de DMSO y metanol y se purificó mediante HPLC preparativa {Gilson; (TFA al 0,1% en CH_3CN) al 15-85% en H_2O a lo largo de 20 min}. Se combinaron las fracciones limpias y se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, entonces se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a vacío para dar N-(4-(7-(difluorometoxi)-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina pura como un sólido de color blanco.

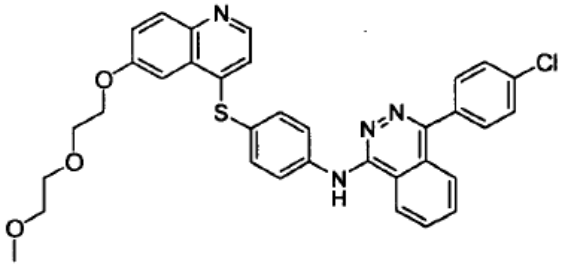
Ejemplo 388



Síntesis de 4-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)quinolin-6-ol

Se cargó un matraz con 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-metoxiquinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (0,325 g, 0,624 mmol), AcOH (5,71 ml, 99,8 mmol) y HBr (5,42 ml, 99,8 mmol). Se agitó la mezcla a 85ºC durante 2 h, entonces se enfrió hasta TA y se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado para precipitar un sólido. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para dar 4-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)quinolin-6-ol como un sólido de color amarillo claro. EM: m/z = $[M+H]^+$. 508,0 Calc. para $C_{29}Hi_9ClN_4OS$: 507,0.

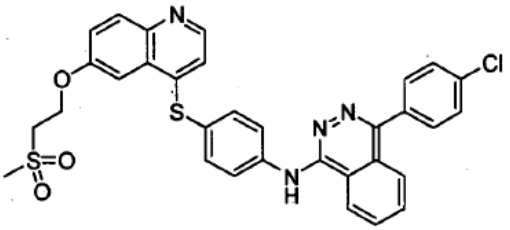
Ejemplo 389



Síntesis de 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

A una mezcla de 4-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)quinolin-6-ol (0,054 g, 0,11 mmol) y carbonato de potasio (0,059 g, 0,43 mmol) en DMF se le añadió 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,057 ml, 0,43 mmol), se agitó la mezcla resultante a 80ºC durante 1 h. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con el 0-60% de (EtOAc-DCM) para dar 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM: m/z = $[M+H]^+$. 610,0 calc. para $C_{34}H_{29}ClN_4O_3S$: 609,1.

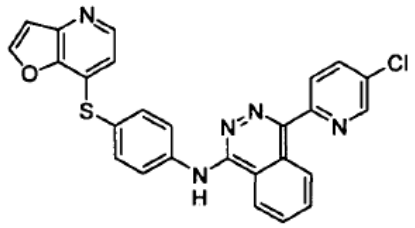
Ejemplo 390



Síntesis de 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

A una disolución de 4-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)quinolin-6-ol (0,062 g, 0,12 mmol) en THF a 0ºC, se le añadió NaH (0,018 g, 0,73 mmol). Se agitó la mezcla a 0ºC durante 30 minutos. Se añadieron 1-cloro-2-(metilsulfonil)etano (0,035 g, 0,24 mmol) y cantidad traza de NaI. Se agitó la mezcla y se calentó hasta TA durante 15 h. Se extinguió la reacción con NH_4Cl sat. y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con el 0-50% de (DCM/MeOH/NH_4OH-DCM 90:10:1) para dar 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinolin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM: m/z- $[M+H]^+$. 614,0 calc. para $C_{32}H_{25}ClN_4O_3S_2$: 613,1.

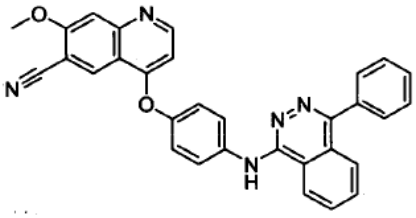
Ejemplo 391



Síntesis de 4-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un tubo resellable con 1-cloro-4-(5-cloropiridin-2-il)ftalazina (0,095 g, 0,34 mmol), 4-(2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridin-7-iltio)bencenamina (0,090 g, 0,29 mmol) y 2-butanol (3,0 ml). Se purgó el sistema con argón y se selló el tubo. Se agitó la mezcla a 100ºC durante 2 h. La CL-EM mostró anilina de partida y ftalazina hidrolizada, de modo que se añadieron 90 mg de cloroftalazina y se agitó la reacción durante 1 h a 100ºC. Se concentró la reacción, se redisolvió en THF y se añadió TBAF (1,0 M en THF) (0,29 ml, 0,29 mmol). Se agitó la reacción a 60ºC durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó mediante HPLC Gilson (elución en gradiente MeCN al 10-90%:H_2O). Se repartieron las fracciones limpias entre DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 4-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo. EM: M+H+ = 482,1.

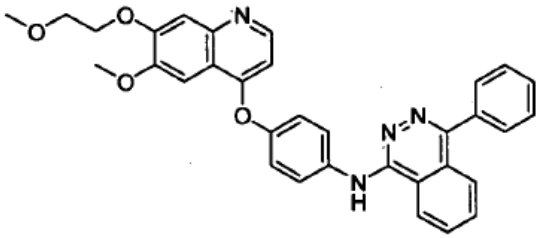
Ejemplo 392



Síntesis de 7-metoxi-4-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-6-carbonitrilo

Se combinaron 7-metoxi-4-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-6-carboxamida (125 mg, 243 μmol) y cloruro de tionilo (10 ml, 24341 μmol) y se calentaron hasta 80ºC durante 3 horas. Entonces se eliminó el cloruro de tionilo a vacío. Entonces se basificó la mezcla con bicarbonato de sodio sat. y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 al 70% de (DCM/metanol/hidróxido de amonio) 90/10/1 en DCM. EM: M+H+ = 496.

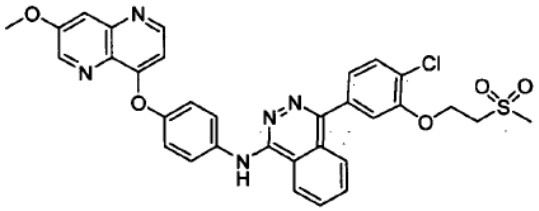
Ejemplo 393



Síntesis de N-(4-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Se combinaron 6-metoxi-4-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)quinolin-7-ol (45 mg, 92 μmol) y carbonato de cesio (33 mg, 102 μmol) en DMF (2 M) y se agitaron durante 5 min. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (9,6 μl, 204 μmol) y se agitó la mezcla a TA durante 12 horas. Entonces se eliminó la DMF a vacío durante la noche. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo a del 0 al 100% en hexano para dar el producto del título. EM: M+H+ = 545.

Ejemplo 394



Síntesis de 4-(4-cloro-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Etapa 1: (2-(5-bromo-2-clorofenoxi)etil)(metil)sulfano

Se combinaron 5-bromo-2-clorofenol (500 mg, 2410 μmol) y (2-cloroetil)(metil)sulfano (262 μl, 2651 μmol) con carbonato de cesio (942 mg, 2892 μmol) en DMF y se calentaron hasta 100ºC durante 2 h. Entonces se filtró la mezcla y se purificó usando cromatografía de fase inversa. Se continuó con este material purificado en la siguiente etapa.

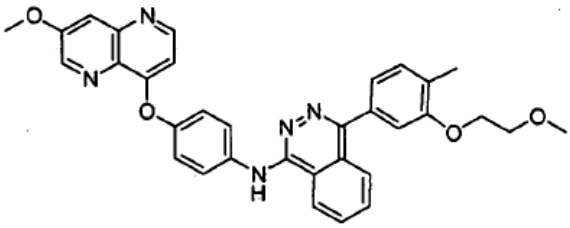
Etapa 2: 2-(4-cloro-3-(2-(metiltio)etoxi)fenil)-4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se combinaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (79 mg, 313 μmol), (2-(5-bromo-2-clorofenoxi)etil)(metil)sulfano (80 mg, 284 μmol), acetato de potasio (84 mg, 852 μmol) y Pd(DPPF) en dioxano y se agitaron durante 4 horas a 100ºC. Entonces se filtró la mezcla, se concentró y se purificó sobre sílice usando acetato de etilo a del 0 al 40% en hexano. EM: M+Na+ = 351

Etapa 3: 4-(4-cloro-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se combinaron 4-(4-cloro-3-(2-(metiltio)etoxi)fenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (150 mg, 252 μmol) y oxona (464 mg, 755 μmol) en MeOH/agua 3:1 (20 ml) y se agitaron durante 3 h. Entonces se concentró la mezcla para eliminar el metanol, entonces se extrajo con DCM, se secó con bicarb. de sodio sat. y se concentró. Entonces se purificó el material bruto mediante cromatografía usando del 0 al 100% de 90/10/1 en DCM, seguido por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM: M+H+ = 628.

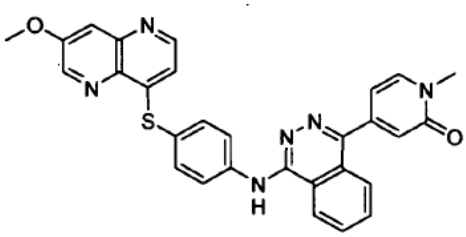
Ejemplo 395



Síntesis de N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil)ftalazin-1-amina

Se combinaron 5-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)-2-metilfenol (120 mg, 239 μmol) y carbonato de cesio (234 mg, 718 μmol) en DMF y se agitaron durante 5 min. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (66,5 mg, 479 μmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Entonces se filtró la mezcla y se purificó usando cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto del título. EM: M+H+ = 560.

Ejemplo 396



Síntesis de 4-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

Etapa 1: 1-metil-4-(trimetilestanil)piridin-2(1H)-ona

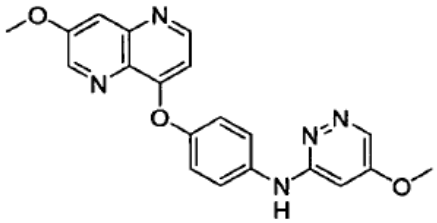
Se añadieron 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (110 mg, 468 μmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (126 μl,

608 μmol) y el catalizador de Pd a tolueno y se calentaron hasta 100ºC durante 2 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a del 0 al 30% en acetato de etilo.

Etapa 2: 4-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

Se añadieron 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (148 mg, 331 μmol), 1-metil-4-(trimetilestanil)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 331 μmol) y el catalizador de Pd a tolueno y se calentaron hasta 100ºC durante 2 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH a del 0 al 30% en acetato de etilo. EM: M+H + = 519.

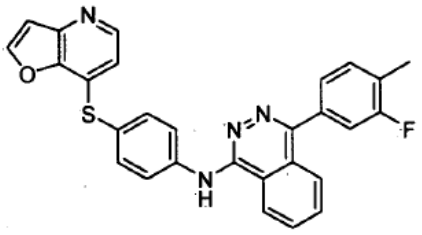
Ejemplo 397 (Compuesto de referencia)



Síntesis de 5-metoxi-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)piridazin-3-amina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con fosfato de potasio (88 mg, 415 μmol), Pd_2dba_3 (16 mg, 17 mmol), Xantphos (22 mg, 38 mmol), 4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)bencenamina (92 mg, 346 μmol), 3-cloro-5-metoxipiridazina (50 mg, 346 μmol) y tolueno (1 ml). Se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó la mezcla a 100ºC durante 4 h. La CL-EM mostró conversión en el producto deseado. Entonces se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando (DCM/MeOH/hidróxido de amonio 90/10/1) a del 0 al 60% en DCM. EM: M+H+ = 376.

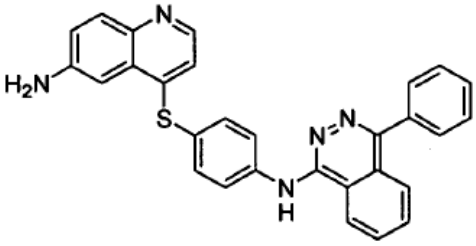
Ejemplo 398



Síntesis de 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un vial de microondas con ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico (0,058 g, 0,38 mmol), 4-cloro-N-(4-(2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (0,090 g, 0,19 mmol) y carbonato de sodio (2,0 M en H_2O) (0,38 ml, 0,75 mmol) y se disolvió en tolueno (1,5 ml) y agua (0,2 ml). Se añadió Pd(Ph3P)4 (0,011 g, 0,0094 mmol) y se sometió la reacción a radiación con microondas a 200ºC durante 30 minutos. Se repartió la reacción entre agua y DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se redisolvió el material en 2 ml de THF y se añadió TBAF (0,23 ml, 0,23 mmol). Se agitó la reacción a TA durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó mediante HPLC Gilson (ACN al 10-90%:H_2O). Se repartieron las fracciones limpias entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y DCM y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM: M+H+ = 479,1

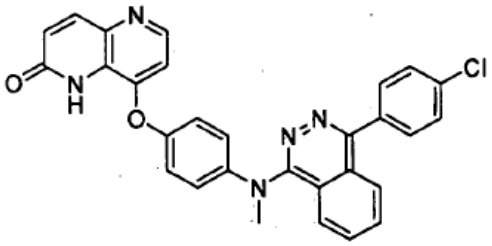
Ejemplo 399



Síntesis de N-(4-(6-aminoquinolin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

A una disolución de N-(4-(6-nitroquinolin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (228 mg, 455 μmol) en 1 ml de DMF, se le añadió cloruro de estaño (II) (431 mg, 2273 μmol) y 115 ul de agua. Tras 15 minutos de sonicación, se agitó la reacción a ta. Tras 2 días, se eliminó el agua a vacío de manera azeotrópica con benceno. Se añadió DCM a la suspensión. Precipitaron sólidos de color amarillo de la disolución y se retiraron por filtración con DCM. Se concentró el filtrado y se purificó mediante RPLC en un sistema de columna Gilson ácida. Se lavaron las fracciones que contenían producto con $NaHCO_3$ sat. Se extrajo el producto con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el producto adicionalmente realizando una cromatografía en columna usando DCM:(DCM:MeOH:NH_4OH 90:10:1) 60:40. Se obtuvo un sólido amarillo, N-(4-(6-aminoquinolin-4-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina.

Ejemplo 400



Síntesis de 8-(4-((4-(4-clorofenil)ftalazin-1-il)(metil)amino)fenoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

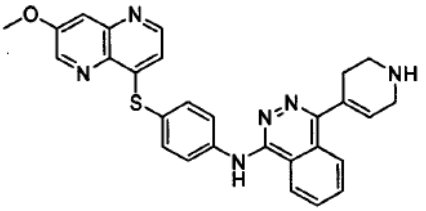
Etapa 1: 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

En un recipiente de presión sellado de 48 ml, se añadió 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (0,280 g, 0,553 mmol), HBr (6,01 ml, 11,1 mmol) y ácido acético (6,34 ml, 11,1 mmol). Se agitó la mezcla a 85ºC durante 1 hora. Se monitorizó la reacción y se encontró que era completa mediante CL/EM. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se basificó cuidadosamente con NaOH 6 N. Precipitaron sólidos de color amarillo claro, que se filtraron, se aclararon con agua y se secaron en horno de vacío para producir 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. Se usó el producto sin purificación adicional. EM:[M+H]=492,1; calc. 491,9 para $C_{28}H_{18}ClN_5O_2$

Etapa 2: 8-(4-((4-(4-clorofenil)ftalazin-1-il)(metil)amino)fenoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

En un tubo sellado de 20 ml, se disolvió 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (0,25 g, 0,508 mmol) en THF (2,2 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0ºC. Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,045 g, 1,12 mmol) y se agitó la mezcla a 0ºC durante 1 hora. Se añadió yodometano (0,070 ml, 1,12 mmol) y se calentó la mezcla hasta 60ºC y se agitó durante 3 horas. Se reveló una mezcla de productos mediante CL/EM. Se enfrió la mezcla hasta TA, se extinguió con agua, se extrajo en acetato de etilo, se lavó 1X con agua, 1X con NaCl, se secó con Na_2SO_4, se filtró a través de un embudo con frita y se concentró el filtrado. Se purificó el concentrado bruto mediante cromatografía de fase inversa. Se extrajeron las fracciones que contenían producto en DCM, se lavaron 1x con carbonato de sodio, 1x con H_2O, se secaron con Na_2SCO_4, se filtraron a través de un embudo con frita y se concentró el filtrado para dar un sólido de color amarillo claro que contenía dos productos metilados. Se suspendieron los sólidos en metanol, se filtraron, se enjuagaron con metanol y se secaron la aire para producir 8-(4-((4-(4-clorofenil)ftalazin-1-il)(metil)amino)fenoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. EM: [M+H]=506,0; calc. 505,9 para $C_{29}H_{20}ClN_5O_2$.

Ejemplo 401



Síntesis de N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalazin-1-amina

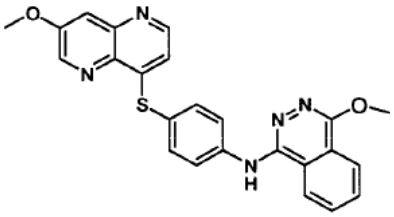
Etapa 1: 4-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado de 20 ml, se añadió 1,4-dioxano (1,08 ml), se purgó el disolvente con nitrógeno durante 5 minutos y se selló el tubo. Al tubo se le añadieron 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (0,150 g, 0,336 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,125 g, 0,404 mmol) y carbonato de sodio (2,0 M acuoso) (0,336 ml, 0,673 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno, se selló y entonces se le añadió $PdCl_2$(dppf) (0,012 g, 0,017 mmol). Se purgó de nuevo la mezcla con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 100ºC, mientras se agitaba durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice de Isco usando el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH (90:10)/CH_2C1_2. Se concentraron las fracciones que contenían producto para producir 4-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro. EM: [M+H]=593,0; calc. 592,7 para $C_{33}H_{32}N_6O_3S$.

Etapa 2: N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalazin-1-amina

En un tubo sellado de 20 ml se disolvió 4-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,200 g, 0,337 mmol) en DCM (1,00 ml). A la mezcla se le añadió TFA (0,130 ml, 1,69 mmol). Se agitó la mezcla a 50ºC durante 3 horas, entonces se enfrió hasta TA y se concentró. Se purificó el material bruto en una cromatografía sobre gel de sílice Isco usando el 0-100% de CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH (90:10:1)/CH_2Cl_2. Se concentraron las fracciones de producto para producir N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM: [M+H]=493,0; calc. 492,6 para $C_{28}H_{24}N_6OS$.

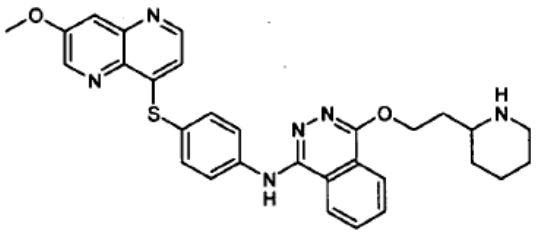
Ejemplo 402



Síntesis de 4-metoxi-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina

En un MFR de 100 ml se añadió 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (158 mg, 0,354 mmol) a una disolución de metóxido de sodio (96 mg, 1,772 mmol) en MeOH. Se calentó la mezcla a reflujo con un condensador de agua acoplado. Se agitó la disolución durante 16 horas. Precipitó un sólido de color blanco. Se enfrió la mezcla hasta 0ºC, se extinguió con metóxido en exceso, seguido por NH_4Cl saturado y se filtraron los sólidos resultantes y se lavaron con agua. Se purificaron los sólidos brutos mediante HPLC de fase inversa Gilson eluyendo con un gradiente del 15-70% de ACN en agua con TFA al 0,1%. Se combinaron las fracciones de producto, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con 15 ml de cloruro de metileno (3X), se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío para dar 4-metoxi-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color blanquecino. EM: [M+H] = 442.

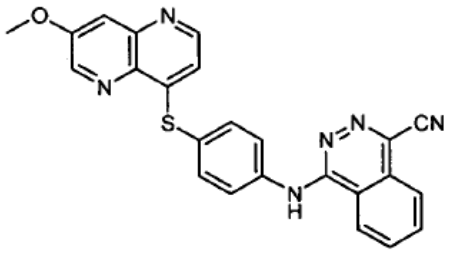
Ejemplo 403



Síntesis de N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(2-(piperidin-2-il)etoxi)ftalazin-1-amina

Se combinaron hidruro de sodio (11 mg, 449 μmol), 2-(piperidin-2-il)etanol (58 mg, 449 μmol) y benceno (2243 μl, 449 μmol) en un tubo resellable tapado con un septo y se calentaron hasta 40ºC durante 30 minutos. Se añadió 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (200 mg, 449 μmol) y se permitió que la mezcla de reacción se agitase a 80ºC durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el material bruto entre cloruro de metileno y agua. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante columna RediSep de 12 g de ISCO, eluyendo con un gradiente del 20-100% de (DCM:MeOH:NH_4OH) 90:10:1 en DCM. Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron a vacío para dar N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(2-(piperidin-2-il)etoxi)ftalazin-1-amina. EM: [M+H] = 539.

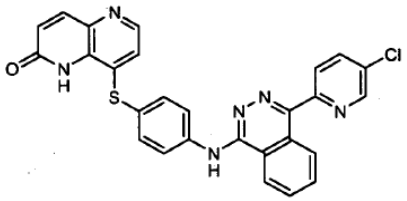
Ejemplo 404



Síntesis de 4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-carbonitrilo

En un tubo de presión sellado de 15 ml, se disolvió 4-cloro-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (150 mg, 490 μmol) en 0,8 ml de DMSO. Se añadió cianuro de sodio (72 mg, 1469 μmol) y se tapó la reacción y se agitó a 130ºC durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta TA y se purificó mediante HPLC de fase inversa de Gilson eluyendo con un gradiente del 12-75% de ACN en agua con TFA al 0,1%. Se basificaron las fracciones de producto con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron en DCM. Se secaron las fases de DCM sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenilamino)ftalazin-1-carbonitrilo. EM: [M+H] = 437.

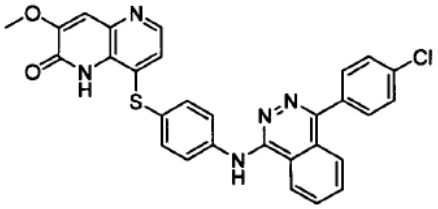
Ejemplo 405



Síntesis de 8-(4-(4-(5-cloropiridin-2-il)ftalazin-1-ilamino)feniltio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Se cargó un vial de reacción pequeño con 4-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (50 mg, 0,096 mmol), HBr (1,04 ml, 19,12 mmol) y ácido acético (1,1 ml, 19,12 mmol). Se agitó la mezcla a 85ºC durante 2 h. La CL/EM mostró la finalización de la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en un baño de hielo de disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 8-(4-(4-(5-cloropiridin-2-il)ftalazin-1-ilamino)feniltio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como sólido de color amarillo. EM: [M+H]=509,1; calc. para $C_{27}H_{17}ClN_6OS$: 509.

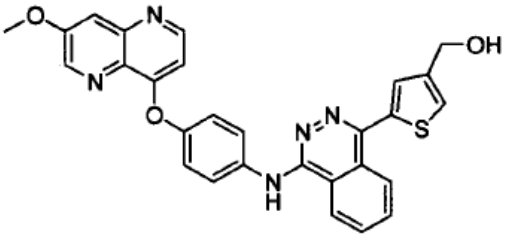
Ejemplo 406



Síntesis de 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)-3-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Se añadió 4-(4-clorofenil)-N-(4-(6,7-dimetoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (40 mg, 72 μmol) a un tubo de reacción Pyrex junto con 2 ml de HBr:AcOH 1:1. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 85ºC durante 1,5 h. Tras enfriar se diluyó la mezcla con agua y se llevó a pH básico mediante la adición gota a gota de NaOH 6 N. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, el 10-50% de DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1 en DCM para proporcionar 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)feniltio)-3-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido de color amarillo claro. EM: [M+H] = 539.

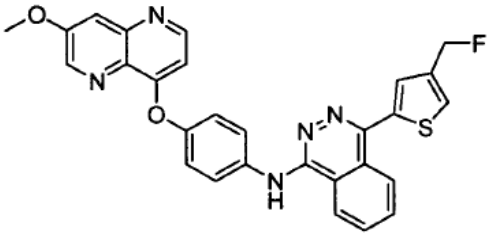
Ejemplo 407



Síntesis de (5-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)tiofen-3-il)metanol

Se cargó un vial de centelleo con acetato de (5-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)pheriilamino)ftalazin-1-il)tiofen-3-il)metilo (137 mg, 249 μmol), 1,0 ml de THF:MeOH:agua 3:1:1 e hidróxido de litio (47,8 mg, 1994 μmol). Se agitó la mezcla homogénea a TA durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla y se filtraron los sólidos precipitados, se lavaron con agua y se secaron. Se purificaron los sólidos brutos mediante cromatografía de fase inversa, Gilson, el 10-90% de TFA al 0,1%/ACN en agua para proporcionar (5-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)tiofen-3-il)metanol. EM: [M+H] = 508.

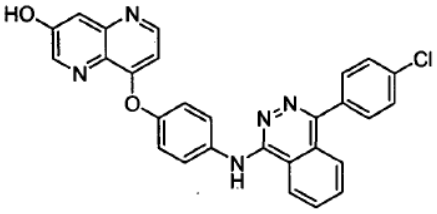
Ejemplo 408



Síntesis de 4-(4-(fluorometil)tiofen-2-il)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un matraz de fondo redondo con (5-(4-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)tiofen-3-il)metanol (71 mg, 140 μmol) y 2,8 ml de DCM y se enfrió la mezcla hasta 0ºC bajo nitrógeno. Se añadió (dietilamino)-trifluoroazufre (55 μl, 420 μmol) y se agitó la mezcla a 0ºC durante 20 min y entonces se permitió que se calentase hasta TA. Tras otras 0,5 h, se añadió $NaHCO_3$ saturado y se agitó la mezcla durante 10 min. Se filtraron los sólidos y se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1 en DCM, seguido por cromatografía de fase inversa, Gilson, el 10-90% de TFA al 0,1%/ACN en agua, para proporcionar el compuesto del título. EM: [M+H] = 510.

Ejemplo 409



Síntesis de 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-3-ol

Etapa 1: 8-cloro-1,5-naftiridin-3-ol

Se cargó un vial resistente a la presión con 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (1200 mg, 6166 μmol), tribromuro de boro (6412 μl, 67825 μmol) y dicloroetano (10277 μl, 6166 μmol). Se selló el recipiente y se agitó la mezcla a 60ºC durante 16 h. Se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción con DCM y se filtraron los sólidos. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice con (DCM/MeOH/NH_4OH 90:10:1) al 40-70%/DCM para proporcionar 8-cloro-1,5-naftiridin-3-ol. EM: [M+H] = 181.

Etapa 2: 3-(benciloxi)-8-cloro-1,5-naftiridina (220 mg, 813 μmol)

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con 8-cloro-1,5-naftiridin-3-ol (165 mg, 914 μmol), carbonato de potasio (631 mg, 4568 μmol), 1-(clorometil)benceno (376 μl, 4568 μmol) y 3,7 ml de DMF. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 65ºC durante 3 h. Se diluyó la reacción con DCM y se lavó con agua. Se secó la porción orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc al 0-25% en DCM

para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. EM: [M+H] = 271.

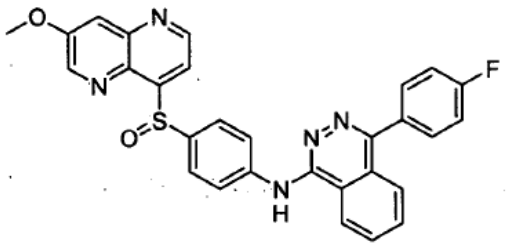
Etapa 3: N-(4-(7-(benciloxi)-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un tubo de reacción Pyrex con clorhidrato de 4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenol (344 mg, 894 μmol), 3-(benciloxi)-8-cloro-1,5-naftiridina (220 mg, 813 μmol), carbonato de cesio (662 mg, 2032 μmol) y 4,1 ml de DMSO. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 100ºC durante 4 h. Se añadió agua y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1 en DCM para proporcionar N-(4-(7-(benciloxi)-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina. EM: [M+H] = 583.

Etapa 4: 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-3-ol

Se cargó un matraz de fondo redondo con N-(4-(7-(benciloxi)-1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina (400 mg, 687 μmol), Pd al 10%/C (73,1 mg, 687 μmol) y 3,4 ml de MeOH. Se dotó el matraz de un balón lleno de hidrógeno y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó el material bruto mediante cromatografía de fase inversa, Gilson, el 10-90% de TFA al 0,1%/ACN en agua a lo largo de 15 min para proporcionar 8-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)-1,5-naftiridin-3-ol como un sólido de color amarillo claro. EM: [M+H] = 492.

Ejemplo 410



Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfinil)fenil)pbthalazin-1-amina

A una disolución de 4-(4-fluorofenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)ftalazin-1-amina (29 mg, 0,057 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y $CHCl_3$ (3 ml) a -78ºC se le añadió mCPBA, al 77% (14 mg, 0,080 mmol) en una porción. Tras 1 h, se calentó lentamente la mezcla hasta 0ºC y se agitó durante 15 min adicionales. Se diluyó la disolución con CH_2Cl_2 y se lavó con $Na_2S_2O_4$ al 10% y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Tras secar la fracción orgánica con Na_2SO_4, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando de CH_2Cl_2 al 100% a MeOH al 8%:CH_2Cl_2 con NH_4OH al 1% para proporcionar 4-(4-fluorofenil)-N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilsulfinil)fenil)ftalazin-1-amina (18 mg, rendimiento del 60%) como un sólido de color amarillo claro. EM: M+H+ = 522,1.

Los ejemplos dados a conocer en la tabla 2 a continuación son ejemplos representativos adicionales de la presente invención. Estos ejemplos se prepararon mediante los métodos indicados en la tabla 2, que generalmente se correlacionan con los métodos A1-5, B1-5, C1-5 y D1a, D1b, D2 y D3 de los ejemplos 12-A, 12-B y 29-45 en el presente documento. Los datos de EM data son el valor de ión $M+H^+$ encontrado para el ejemplo. Se proporcionan datos biológicos para la mayoría de los compuestos mostrados a modo de ejemplo en la tabla 2. Los expertos habituales en la técnica deben entender y apreciar que cuando faltan los datos para un ejemplo particular, esos datos no estaban disponibles. Además, los datos para determinados ejemplos pueden no ser completamente precisos, tal como se presentan en el presente documento, probablemente debido a la escasa solubilidad de la muestra, u otros posibles problemas relacionados con la disolución, que provocan una disminución de la actividad calculada. Se cree que estos ejemplos pueden ser más activos de lo que se registra en el presente documento.

TABLA 2

Ej. n.º	Nombre del compuesto	Datos de EM	Método	AurA _CI_{50}_IP (Promedio)	AurB_ CI_{50}_IP (Promedio)	24h_ploidía 4N CI_{50}_IP (Promedio)
411	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	496,1	C1	>25,000000	>25,000000	>1,200000
412	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	494,6	C1	>25,000000	>25,000000	>1,200000

413	N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)-3-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	489,1	B3	0,090	0,031	0,041
414	4-(4-clorofenil)-N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	522,5	B3	0,023	0,026	0,011
415	8-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-1,5-naftiridin-3-ol	474	único	0,043	0,012	0,015
387	N-(4-((7-((difluorometil)oxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	524	único	0,135	0,048	0,120
416	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	471,2	C2	0,098	0,003	0,008
418	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)tio)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	552	B3	0,028	0,012	0,004
419	N-(4-((6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	502,8	B3	0,309	0,026	0,124
420	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	503,1	B3	0,072	0,015	0,029
421	4-(6-metil-2-piridinil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	473,1	B3	0,142	0,008	0,051
422	6-(metiloxi)-4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolinol	487	C1	0,029	0,013	0,010
423	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	476,2	B3	0,047	0,003	0,031
424	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	486,2	B3	0,055	0,004	0,024
425	N-(4-(1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	458,2	B3	0,171	0,003	0,024
426	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	492,1	B3	0,100	0,008	0,008
427	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	502,1	B3	0,055	0,007	0,002
428	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	478,1	B3	0,032	0,013	0,016
429	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	462,1	B3	0,046	0,012	0,034
430	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	493,1	B3	0,084	0,007	0,007
431	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-((2-(metiloxi)etil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	565,1	B3	0,012	0,018	0,010
432	4-(5-metil-2-piridinil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	457,1	B3	0,122	0,012	0,109
433	4-(5-metil-2-piridinil)-N-(4-(1,6-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	473,2	B3	0,056	0,004	0,017
434	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-((2-(metiloxi)etil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	565,2	B3	0,109	0,109	0,027
388	4-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-6-	508	único	0,020	0,003	0,013

	quinolinol					
389	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)etil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	610	C6	0,021	0,022	0,055
390	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-((2-(metilsulfonil)etil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	614	C7	>125,000000	>125,000000	>1,200000
435	4-(4-clorofenil)-N-(4-((5,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	535	B3	0,038	0,121	0,009
436	4-(4-clorofenil)-N-(4-((5,7-dimetoxi-4-quinolinil)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	551	B1	0,401	0,675	0,049
437	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-fluoro-5-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	523	B3	0,042	0,035	0,005
438	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-fluoro-5-metoxi-4-quinolinil)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	539	B1	0,112	0,051	0,016
439	N-(4-((5,7-dimetoxi-4-quinolinil)sulfanil)fenil)-4-(4-metil-2-tiofenil)-1-ftalazinamina	537,1	B1	1,662	3,195	0,113
440	N-(4-((7-fluoro-5-metoxi-4-quinolinil)sulfanil)fenil)-4-(4-metil-2-tiofenil)-1-ftalazinamina	525	B1	0,585	0,596	0,029
441	N-(4-((5,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tiofenil)-1-ftalazinamina	521,2	B3	0,456	0,135	0,008
442	N-(4-((7-fluoro-5-metoxi-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tiofenil)-1-ftalazinamina	509,1	B3	0,157	0,017	<0,002300
443	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	502	B2	0,012	0,002	0,007
444	4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	539	A1	0,128	0,022	0,024
445	4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	500	A1	0,030	0,013	0,001
446	4-(1-benzofuran-5-il)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	498	A1	0,035	0,011	0,000
392	7-(metiloxi)-4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-6-quinolincarbonitrilo	496	único	0,159	0,260	0,085
447	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	462	B3	0,027	0,013	0,012
448	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	476	B3	0,039	0,011	0,016
393	N-(4-((6-(metiloxi)-7-((2-(metiloxi)etil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	545	único	0,013	0,017	0,001
394	4-(4-cloro-3-((2-(metilsulfonil)etil)oxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	628	único	0,015	0,009	0,045
449	5-(4-((4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-metilfenol	502	A1	0,026	0,006	<0,002300
395	4-(3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	560	único	0,047	0,012	0,023

450	4-(4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	596	único	0,101	0,054	0,008
451	5-(4-((4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-metilfenol	518	A1	0,078	0,033	<0,002300
452	2-cloro-5-(4-((4-(1,5-naftiridin-4-ilsulfanil)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenol	508	A1	0,058	0,003	<0,002300
453	4-(1H-indazol-6-il)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	528	A1	0,028	0,032	<0,002300
396	4-(4-((4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)amino)-1-ftalazinil)-1-metil-2(1H)-piridinona	519	único	0,050	>125,000000	0,008
454	4-(4-clorofenil)-N-(3,5-difluoro-4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	542	B3	0,050	0,010	0,008
455	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-fluoro-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	493	C1	>125,000000	0,013	0,008
457	7-((4-((4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	532	B3	0,062	0,015	0,021
458	7-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	488	B3	>25,000000	0,097	0,148
459	7-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	508	B3	0,210	0,150	0,048
460	7-((4-((4-(5-cloro-2-piridinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	523	B3	0,045	0,015	0,041
461	7-((4-((4-(6-metil-3-piridinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	503	B3	0,044	0,009	0,019
462	4-fenil-N-(4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	446	B1	0,557	0,010	0,043
463	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	480	B2	0,146	0,008	0,010
464	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	466	B3	0,088	0,006	0,001
465	4-(4-clorofenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	481	único	0,093	0,012	0,020
466	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	447	B3	0,431	0,013	0,086
467	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	491	único	0,095	0,010	0,016
468	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-4-(4-metilo-2-tienil)-1-ftalazinamina	467	único	0,129	0,029	0,014
469	4-(4-clorofenil)-N-(4-((1-(2-(metiloxi)etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	538	B3	0,110	0,053	0,003
470	N-(4-((1-(2-(metiloxi)etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	524	B2	0,041	0,051	<0,002300
471	4-(4-clorofenil)-N-(4-((1-(1-metiletil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	522	B2	0,090	0,049	0,006
472	N-(4-((1-(1-metiletil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	508	B2	0,064	0,099	0,007
473	4-(3,4-bis((2-(metiloxi)etil)oxi)fenil)-	636	A1	0,073	0,011	0,100

	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina					
474	4-(4-((2-(metiloxi)etil)oxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	562	A1	0,051	0,016	0,024
475	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-((2-((2-(metiloxi)etil)oxi)etil)oxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	610	B3	0,035	0,026	0,017
476	8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-1-(2-((2-(metiloxi)etil)oxi)etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona	610	B3	0,746	0,293	0,140
477	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	517	A1	0,009	0,026	0,001
478	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-4-(4-(metiloxi)-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	468	B3	2,026	0,074	0,381
479	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	476	B3	>125,000000	>125,000000	0,009
480	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	460	B3	0,162	0,013	0,112
481	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-4-(6-metil-3-piridinil)-1-ftalazinamina	462	B3	0,341	0,002	0,032
482	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	462	B3	0,415	0,004	0,036
483	4-(4-clorofenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	465	B3	0,583	0,013	0,102
391	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	482	único	0,601	0,018	0,032
485	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-4-(6-metoxi-3-piridinil)-1-ftalazinamina	478	único	0,479	0,005	0,069
398	4-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	479	único	1,729	0,059	0,009
486	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-ciclopropilfuro[3,2-b]piridin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	521	B3	0,141	0,018	0,002
487	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-((2-ciclopropilfuro[3,2-b]piridin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	516	B3			0,006
488	N-(4-(furo[3,2-b]piridin-7-ilsulfanil)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	462	B3	1,295	0,015	0,241
489	7-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)sulfanil)furo[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	506	B3	0,090	0,019	0,017
490	7-((4-((4-(3-amino-4-metilfenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)sulfanil)furo[3,2-b]piridin-2-carbonitrilo	501	B3	0,090	0,013	0,009
491	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	495	B3	0,150	0,039	0,037
492	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-((2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	490	B3	0,142	0,046	0,021
493	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-(1,5-	493	B3	0,020	0,002	0,016

	naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina					
494	N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	508	B3	0,026	0,01,7	0,009
495	4-(2-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	506	A1	0,150	0,026	0,024
399	N-(4-((6-amino-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	472	único	0,286	0,025	0,019
496	4-fenil-N-(4-((7-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	525	C2	1,037	0,374	0,397
497	4-fenil-N-(4-((7-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	541	B3	>25,000000	0,333	0,079
498	4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	559	B3	0,183	0,165	0,078
499	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((7-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	561	B3	0,277	0,363	0,052
500	8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)(metil)amino)fenil)oxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona	506	único	>25,000000	4,170	>1,200000
501	4-(1-benzofuran-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	528	A1	0,029	0,058	0,014
502	4-(2-metil-2H-indazol-6-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	542	A1	0,027	0,009	0,006
503	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-metil-1-piperazonil)-1-ftalazinamina	510	A5	0,020	0,007	0,014
504	4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	530	A1	0,017	0,032	0,006
505	4-(2-(etiloxi)-1,3-tiazol-4-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	539	A2	0,016	0,014	0,022
506	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(1,3-tiazol-4-il)-1-ftalazinamina	495	A2	0,748	0,089	0,067
507	4-(4-(2,2-difluoroetil)-1-piperazinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	560	A5	0,152	0,042	0,018
508	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-N'-(3-(metilsulfanil)propil)-1,4-ftalazindiamina	515	A5	0,082	0,009	0,072
509	4-(6-metoxi-3-piridinil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-ilsulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	489	A1	0,317	0,013	0,008
510	6,7-difluoro-4-(4-metil-2-tiofenil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	498	A1	0,320	0,050	0,017
401	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1-ftalazinamina	493	único	0,847	0,052	0,187
511	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-4-(1-metiletoxi)-1-ftalazinamina	470	A4	0,585	0,069	0,094
512	4-etoxi-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	456	A4	0,501	0,120	0,033
513	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-	510	A4	0,231	0,030	0,059

	il)sulfanil)fenil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-ftalazinamina					
514	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-4-(metilsulfanil)-1-ftalazinamina	458	A4	0,189	0,010	0,020
515	4-(2-metoxietoxi)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	486	A4	0,072	0,012	0,018
516	4-(3-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil-1-ftalazinamina	522	B3	0,088	0,068	0,025
517	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-(4-quinoliniltio)fenil)-1-ftalazinamina	501	B3	0,150	0,017	0,011
518	4-(3-clorofenil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	497	A1	0,218	0,010	0,016
519	N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	506	B3	0,083	0,053	0,009
520	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-(metiloxi)-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	524	A5	0,027	0,017	0,004
521	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(1-pirrolidínil)-1-ftalazinamina	481	A5	0,112	0,025	0,021
522	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	550	B3	0,009	0,022	0,001
523	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	563	A5	0,036	0,144	0,006
524	N-metil-N'-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-N-propil-1,4-ftalazindiamina	482	A5	0,093	0,099	
525	4-(4-metil-3-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	516	A1	0,013	0,028	
526	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-morfolinil)-1-ftalazinamina	496	A5	0,294	0,032	0,025
527	4-(4-cloro-1-piperidinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	530	A5	0,036	0,138	0,004
528	N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	526	B3	0,064	0,293	0,009
529	4-(4-metil-3-(metiloxi)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	532	B3	0,020	0,037	0,006
530	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	532	B3	0,014	0,014	0,001
531	4-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	531	A5	0,089	0,024	0,049
532	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-((3R)-3-(metiloxi)-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	525	A5	0,061	0,019	0,020
533	N-(2-(metiloxi)etil)-N'-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1,4-ftalazindiamina	485	A5	0,045	0,030	0,062
534	4-((4-((4-(4-(metiloxi)-1-piperidinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-7-quinolincarbonitrilo	519	A5	0,035	0,020	0,006
535	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-N'-(3-(metiloxi)propil)-	499	A5	0,022	0,020	0,026

	1,4-ftalazindiamina					
536	4-cloro-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	446	B3	0,812	0,031	0,031
537	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-N'-(2-(2-piridinil)etil)-1,4-ftalazindiamina	532	A5	0,198	0,111	0,002
538	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-4-(4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	564	A5	3,432	0,045	0,178
539	4-(3,5-difluorofenil)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	508	A1	0,133	0,020	0,081
540	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-4-((3R)-3-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ftalazinamina	511	A5			0,013
402	4-metoxi-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	442	único	0,167	0,015	0,066
403	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-4-(2-(2-piperidinil)etoxi)-1-ftalazinamina	539	único	0,239	0,005	0,037
541	4-ciclopropil-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	452	B3	0,393	0,025	0,038
542	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	396	B3	0,319	0,041	0,382
543	4-ciclopropil-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	436	B3	0,581	0,044	0,281
404	4-((4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)amino)-1-ftalazincarbonitrilo	437	único	0,447	0,009	0,063
544	4-(3-amino-4-metilfenil)-N-(4-(4-quinoliniloxi)fenil)-1-ftalazinamina	470	B3	0,126	0,012	0,008
544	4-(4-clorofenil)-6,7-difluoro-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	542	A1	0,116	0,031	0,041
545	4-(3-amino-4-metilfenil)-6,7-difluoro-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	537	A1	0,085	0,020	0,012
546	4-(2-clorofenil)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	507	A1	0,723	0,135	
547	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	412	B3	0,335	0,020	
548	N-(4-((6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	495	B3	0,270	0,031	0,036
549	N-(4-((6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	508	B3	0,098	0,064	0,009
550	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalaizinamina	523	B3	0,107	0,022	0,016
551	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	516	B3	0,096	0,017	0,002
552	N-(4-((6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	492	B3	0,056	0,036	0,010
553	4-(6-metil-3-piridinil)-N-(4-(1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	473	A1	0,042	0,005	0,001

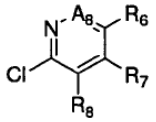
554	N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	486	B3	0,172	0,011	0,108
555	4-(3,3-dimetil-1-piperidinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	523	A5	0,102	0,105	0,064
556	4-(3,5-dimetil-1-piperidinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	523	A5	0,116	0,159	0,026
557	4-(4-fluoro-1-piperidinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	513	A5	0,161	0,059	0,026
558	4-(1-metiletil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	454	B3	0,378	0,041	0,100
559	4-(4-clorofenil)-N-(4-((2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	511	B3	0,168	0,098	0,018
560	4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	512	B3	0,416	0,081	0,023
561	4-fenil-N-(4-(4-quinazoliniltio)fenil)-1-ftalazinamina	458	B3	>25,000000	>5,000000	>1,200000
562	4-(4-clorofenil)-N-(4-(4-quinazolin)iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	476	C2	0,107	0,006	0,026
563	4-((8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	536	A5	0,023	0,009	<0,002300
405	8-((4-((4-(5-cloro-2-piridinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona	509	único	0,042	0,007	0,036
564	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	506	C2	>25,000000	0,129	0,043
565	N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	492	C2	0,686	0,108	0,030
566	4-(4-clorofenil)-N-(3-(metiloxi)-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	536	B3	0,093	0,043	0,191
567	N-(3-(metiloxi)-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil-1-ftalazinamina	522	B3	0,092	0,041	0,227
568	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-(4-quinazoliniloxi)fenil)-1-ftalazinamina	462	C2	0,233	0,011	0,034
569	8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona	492	único	0,128	0,013	0,115
570	4-(4-clorofenil)-N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	496	B3	0,050	0,008	0,008
571	4-fenil-N-(4-((6-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	541	B3	>25,000000	>25,000000	0,060
572	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((6-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-1-ftalazinamina	561	B3	>25,000000	>25,000000	0,055
573	N-(4-((5,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	522	C2	0,042	0,114	0,011
574	4-(4-clorofenil)-N-(4-((6-((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	559	B3	0,752	0,365	0,119
575	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((6-	545	B3	0,226	0,810	0,112

	((trifluorometil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina					
576	4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	533	A5	0,077	0,026	0,013
577	4-fenil-N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-iltio)fenil)-1-ftalazinamina	462	B3	0,428	0,021	0,025
578	4-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	549	A5	0,033	0,081	0,007
579	4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	534	A5	0,228	0,032	0,054
580	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-((9aR)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-1-ftalazinamina	550	A5	0,023	0,005	0,005
581	N-(4-((5,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	518	B1	1,131	0,236	0,036
582	4-((8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	536	A5	0,029	0,006	0,006
583	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(6-(metiloxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	519	A1	0,028	0,008	0,005
584	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-((9aR)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-1-ftalazinamina	550	A5	0,009	0,005	0,005
585	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-((9aS)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-1-ftalazinamina	550	A5	0,036	0,006	0,018
586	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-((4aR,8aS)-octahidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-ftalazinamina	533	C2	0,124	0,042	0,028
587	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-((4aS,8aR)-octahidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-ftalazinamina	533	C2	0,217	0,033	0,140
588	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(6-metil-3-piridinil)-1-ftalazinamina	503	A1	0,051	0,017	0,004
589	8-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona	494	único	0,019	0,008	0,007
590	N-(4-((5,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	536, 538	B3	0,027	0,020	0,004
591	4-(4-clorofenil)-N-(4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina	482, 484	C1	0,250	0,005	0,115
592	4-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-6-quinolincarbonitrilo	466	C1	0,338	0,022	0,147
597	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	518	B1	0,246	0,681	0,061
598	N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-	552, 554	B3	0,135	0,595	0,028

	clorofenil)-1-ftalazinamina					
599	N-(4-((7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	521,523	C2	0,794	0,256	>1,200000
406	8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-3-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona	538, 540	único	0,034	0,186	<0,002300
600	4-((7R,8aS)-7-fluorohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	554	A5	0,014	0,010	0,007
407	(5-(4-((4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-3-tienil)metanol	508	único	0,016	0,004	0,012
601	4-((8aS)-7,7-difluorohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina	572	A5	0,021	0,012	0,005
408	4-(4-(fluorometil)-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	510	único	0,024	0,009	0,025
602	4-((8aR)-7,7-difluorohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	556	B2	0,018	0,013	0,051
602	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-((10aR)-octahidropirazino[1,2-a]azepin-2(1H)-il)-1-ftalazinamina	564	A5	0,017	0,005	0,012
604	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-((10aR)-octahidropirazino[1,2-]azepin-2(1H)-il)-1-ftalazinamina	548	B2	0,027	0,013	0,087
605	N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	574	A5	0,803	0,083	0,018
606	N-(6-((5,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	503	B4	>25,000000	0,035	0,292
607	N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	558	B2	2,822	0,324	0,482
608	4-(4-acetil-1-piperazinil)-N-(4-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)sulfanil)fenil)-1-ftalazinamina	538	A5	0,352	0,022	0,016
409	8-(4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenoxi)-1,5-naftiridin-3-ol	492, 494	único	0,020	0,005	0,032
610	N-(4-((7-(benciloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	582, 584	C2	0,047	0,033	0,014
611		470	A1	>125,000	0,671	>1,2000
612		471	C1	0,684	0,023	
410	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)sulfinil)fenil)-1-ftalazinamina	522,1	único	0,532	0,645	0,260
613	4-(4-clorofenil)-N-(4-(1-(7-(metiloxi)-4-quinolinil)etil)fenil)-1-ftalazinamina	517,2	B3	>25,000000	0,243	>1,200000

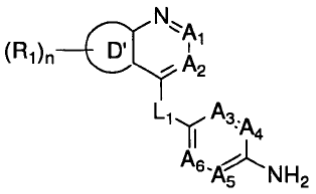
La invención proporciona adicionalmente métodos para preparar compuestos de las fórmulas I-III. Por ejemplo, y en una realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 1, comprendiendo el método

la etapa de hacer reaccionar compuestos de fórmula A



A

con un compuesto de fórmula B



B

en las que A^8 y R^{6-8} del compuesto de fórmula A y A^1, A^2, D', L^1, R^1, A^{3-6} y n del compuesto de fórmula B son tal como se definen en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I. Este método también puede usarse para preparar un compuesto de las fórmulas II y III.

Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de las fórmulas I-III, pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. En los procedimientos descritos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alternativo y pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales si es necesario.

Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si se protegen o necesitan protegerse uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, en la preparación de los compuestos de la invención, ya que no se pretende que participen en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azucares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente sensibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales de interés frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que ellos mismos se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, lograda normalmente mediante solvólisis, reducción, fotólisis u otros métodos de eliminación tales como mediante actividad enzimática, en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas. Debe apreciarse que los grupos protectores no deben estar presentes en los productos finales. Los expertos habituales en la técnica conocen, o pueden establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones descritas en el presente documento.

La protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (comúnmente denominadas “desprotección”) se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales tales como J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York (1981), en The Peptides, volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en Methoden der Organischen Chemie (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.D. Jakubke y H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea (1982) y en Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Química de los hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

Los procedimientos pueden usar adicionalmente condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K_2CO_3 y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o mantenerse *in situ*, con o sin purificación. En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares, muchos de los cuales se utilizaron en los ejemplos anteriores. En la técnica se conocen condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

Todos los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo o bien en ausencia

o en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolver, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar parcial o completamente los reactantes en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de H^+. La capacidad del disolvente para permitir y/o influir sobre el avance o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y concentración, y de los propios reactantes.

Los disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen, agua; ésteres, incluyendo alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et_2O y etilenglicol dimetil éter o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo CH_3CN; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH_2Cl_2, $CHCl_3$ y CCl_4; amidas ácidas incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF, H_2SO_4; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua por ejemplo, disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes también pueden usarse en el “tratamiento final” de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

La invención incluye adicionalmente formas de sal de compuestos de las fórmulas I, II y III. Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tienen un grupo de formación de sal de manera convencional o de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) también puede convertirse en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50ºC hasta 170ºC, expulsándose una molécula del ácido por molécula de compuesto.

Las sales de ácido pueden convertirse habitualmente en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Sales de adición de ácido y de base adecuadas se describen adicionalmente en la sección definición en el presente documento.

Los materiales de partida de la invención se conocen, están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse en analogía a, o según, métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se describieron anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante el tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por la liberación de las bases ópticamente activas de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Aún otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con reactivos quirales, tales como un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para administrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas del doble enlace cis o trans o E o Z. Todas las formas isoméricas de este tipo de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Los sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden estar unidos a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse no unidos a ningún átomo específico, mediante lo cual se pretende que estén unidos a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

Las transformaciones químicas sintéticas, así como metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) descritas anteriormente y útiles en la síntesis de compuestos inhibidores descritos en el presente documento, se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tal como se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de la invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. A modo de ejemplo, puede modificarse un compuesto de la invención para incorporar un grupo hidrófobo o resto "graso" en un intento de potenciar el paso del compuesto a través de una membrana hidrófoba, tal como una pared celular.

Evaluación biológica

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I - III) varían con el cambio estructural, en general, puede demostrarse actividad presentada por compuestos de fórmulas I - III tanto *in vitro* como *in vivo*. Los siguientes ensayos farmacológicos a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. En resumen, se encontró que compuestos representativos de la invención inhibían la actividad de aurora cinasa de manera selectiva o no selectiva, a dosis menores de 25 μM. Esta actividad demuestra la utilidad de los compuestos en la profilaxis y el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, incluyendo cáncer, tal como se describe en el presente documento.

Ensayos HTRF de aurora cinasa

<u>Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de aurora A-TPX2:</u>

El ensayo HTRF de aurora A comienza con aurora A en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado PLK. Se incuba la reacción durante aproximadamente 120 min. Se añaden reactivos de detección para extinguir la reacción. Estos agentes detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante la noche para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

El ensayo HTRF de aurora A comprende 1 μl de compuesto en DMSO al 100%, 20 μl de ATP y PLK biotinilado y 20 μl de aurora A-TPX2 KD GST para un volumen final de aproximadamente 41 μl. La concentración final de PLK es de aproximadamente 1 μM. La concentración final de ATP es de aproximadamente 1 μM (Km(ap) = 1 μM +/- 0,1) y la concentración final de aurora A es de aproximadamente 5 nM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 60 mM pH 7,5, NaCl 25 mM, MgCl 10 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

Se extingue el ensayo y se detiene con 160 μl de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,0005 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfoPLK (Eu-anti-PLK) a una conc. final de 0,02 nM.

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

Se sometieron a prueba muchos de los ejemplos descritos en el presente documento y se encontró que eran compuestos activos. La tabla I incluye datos biológicos relacionados, que pueden interpretarse usando la siguiente calibración de actividad. Los ejemplos seleccionados 29-45 y 74-370 mostraron una actividad promedio en el ensayo HTRF de aurora cinasa A tal como sigue:

"+" representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 2,5 uM - 500 nM;

"++" representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

"+++" representa una actividad (CI_{50}) de menos de 100 nM.

Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de aurora B:

El ensayo HTRF de aurora B comienza con aurora B en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado histona H3. Se incuba la reacción durante aproximadamente 90 min. Se extingue la reacción mediante adición de reactivos de detección, que detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante aproximadamente 60 min. para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

El ensayo HTRF de aurora B comprende 1 μl de compuesto en DMSO al 100%, 20 μl de ATP e histona H3 biotinilada y 20 μl de aurora B FL His para un volumen final de 41 μl. La concentración final de histona H3 es de 0,1 μM. La concentración final de ATP es de 23 μM (Km(ap) = 23 μM +/- 2,6) y la concentración final de aurora B es de 400 pM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 5 mM, MgCl 0,5 mM, MnCl 0,5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

Se extingue el ensayo y se detiene con 160 μl de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,001 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfohistona H3 (Eu-anti-HisH3) a una conc. final de 0,064 nM.

Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-HisH3 se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad al Eu-anti-HisH3 debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-HisH3 libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

Se sometieron a prueba muchos de los ejemplos descritos en el presente documento y se encontró que eran compuestos activos. La tabla I incluye datos biológicos relacionados, que pueden interpretarse usando la siguiente calibración de actividad. Los ejemplos seleccionados 29-45 y 74-370 mostraron una actividad promedio en el ensayo HTRF de aurora cinasa B tal como sigue:

"+" representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 2,5 uM - 500 nM;

"++" representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

"+++" representa una actividad (CI_{50}) de menos de 100 nM.

Ensayo basado en células de aurora cinasa

Protocolo de ensayo de ploidía de 24 h con células HeLa

El propósito de este ensayo es evaluar la capacidad de compuestos individuales seleccionados para inducir contenido (ploidía) de ácido desoxirribonucleico (ADN) en células mediante división celular fallida. El análisis de ciclo celular es una manera rápida y eficaz de evaluar el estado del contenido (ploidía) de ADN de una célula dada. Se sembraron células HeLa ($1x10^4$ células HeLa/pocillo) en 100 ul de medios (MEM+FBS al 10%) en placas de 96 pocillos (Packard View) y se cultivaron durante 24 h a 37ºC mantenidas en una atmósfera de CO_2 al 5%. Al día siguiente, se trataron las células durante 24 h con compuestos inhibidores (10 pt. Dosis que oscila entre 0,0024 - 1,25 umol/l). Se diluyeron los compuestos en serie en DMSO (concentración final del 0,25%). Se fijaron las células (formaldehído al 3,7% y glutaraldehído al 1%) y se permeabilizaron (1x PBS con BSA al 1% y Triton X-100 al 0,2%) en preparación para tinción nuclear. Se tiñeron las placas de pocillos durante 45 minutos a TA en la oscuridad usando tinte nuclear Hoechest 33342 a 0,5 ug/ml (disolución madre de 10 mg/ml, Invitrogen, CA, n.º de cat. H3570). Se eliminó el tinte nuclear mediante aspiración y se lavaron las células con tampón de lavado. Se usó un lector de placas Cellomics Array Scan Vti para adquirir los datos de ploidía de ADN de las células usando el software Cell Cycle BioApplication. Se calcularon números para cada uno de "recuento de células válidas/pocillo", "% de células 4N" y "% de células >4N" con ayuda de un software Activity Base 5.1ca y se generaron curvas de dosis usando un software XLFit. Con XLFit, se calcularon valores de tránsito de CE_{50} y CE_{50} IP final, así como el máximo y el mínimo, para cada curva.

De los compuestos sometidos a ensayo, varios de los compuestos mostraron actividad en el ensayo de contenido de ploidía celular de 24 h, tal como se proporciona en las tablas en el presente documento. Los ejemplos seleccionados mostraron una actividad promedio en el ensayo de ploidía de ADN tal como sigue:

"+" representa una actividad (CE_{50}) en el intervalo de 2,5 uM - 500 nM;

"++" representa una actividad (CE_{50}) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

"+++" representa una actividad (CI_{50}) de menos de 100 nM.

Modelo de xenoinjerto de HCT116

Se evaluaron compuestos de la presente invención en xenoinjertos de HCT116, un modelo de carcinoma de colon humano. Se eligieron células HCT116 para evaluar los compuestos de fórmulas I-IV en un modelo de tumor basado en datos *in vitro* que ha mostrado un aumento marcado en la poliplodía en las células en respuesta a inhibición de Aurora B. Se cultivaron estas células como xenoinjertos subcutáneos en ratones desnudos atímicos HSD (Harlan Sprague Dawley) hembra. A los ratones se les implantó por vía subcutánea 2 x 10^6 células en Matrigel en el día 0. Se inició el tratamiento en el día 10 con compuestos de la invención a la dosificación indicada por v.o. durante 2 días consecutivos por semana (programa intermitente, tal como 2 días con tratamiento - 5 días sin tratamiento) o 7 días (programa continuo) por semana, durante un número seleccionado de semanas. Por ejemplo, en un estudio, se dosificó a los animales con muestras de compuestos seleccionadas dos veces al día en un paradigma de dosificación intermitente de dos días con tratamiento y después 5 días sin tratamiento por semana, durante cuatro semanas (cuatro ciclos de dosificación) a 15, 7,5 y 3,75 mg/kg. Se midieron la inhibición del crecimiento tumoral y los pesos corporales a lo largo de todo el estudio y se compararon con el grupo de control del vehículo. A todos los grupos se les proporcionó complementos nutricionales de manera diaria a lo largo de todo el estudio para mantener el peso corporal. Se tomaron recuentos de neutrófilos terminales al final de este estudio. Se realizaron medidas mediante ANOVA seguido por la prueba de Scheffe post hoc usando software StatView v5.0.1.

Materiales

Cultivo tisular: Se recogieron 10 matraces que contenían un total de 7,68 x 10^8 células tumorales HCT116 para la implantación de células tumorales. Se resuspendieron las células HCT116 hasta una concentración celular de aproximadamente 2 x 10^7 células/ml en medio McCoys 5A libre de suero + Matrigel al 50%. Se midió que la viabilidad celular era de aproximadamente el 99,3%.

Animales: Se usaron ratones desnudos atímicos hembras de aproximadamente 14 semanas de edad (Harlan Sprague Dawley) para el experimento. Se alojaron cinco ratones por jaula tapada con filtro en alojamiento estéril en una habitación con ambiente controlado (temperatura 23 ± 2ºC, humedad relativa 50 ± 20%) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. Se alimentó a los animales con alimento de roedores comercial (Formulación 8640; Tek Lab, Madison, WI) y recibieron agua del grifo purificada con filtro a voluntad. Los contenidos de calcio y fósforo dietéticos eran del 1,2% y 1,0%, respectivamente. Se identificó a los ratones individualmente mediante microchips (Biomedic Data Systems, Inc - Seaford, DE) implantados por vía subcutánea al menos una semana antes del estudio. A los ratones se les implantó 2 x 10^6 células (100 μl) por vía subcutánea en el costado derecho en el día 0. En el día 9, se midió a los ratones que portaban tumor y se aleatorizaron en cinco grupos (n=10). El tratamiento de los ratones con diversas dosificaciones de compuesto comenzó en el día 10. La duración de la fase de dosificación del estudio era generalmente de cuatro semanas. Durante el periodo de dosificación, se midieron los volúmenes de tumores de ratón con un calibre digital y se pesaron dos veces por semana. Se calcularon los volúmenes de tumor tal como sigue: Volumen de tumor (mm^3) = [(W^2 X L)/2] en donde el ancho (W) se define como la menor de las 2 mediciones y la longitud (L) se define como la mayor de las 2 mediciones. Los siguientes ejemplos mostraron una inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de tumor 116HCT: 160 (~86% de inhibición a 3,75 mg/kg, programa de dosificación de 2 días, una vez al día); 165 (~63% de inhibición a 2,5 mg/kg, programa de dosificación de 2 días, dos veces al día); y 207 (~67% de inhibición a 5,0 mg/kg, programa de dosificación de dos días, una vez al día).

Indicaciones

Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de la aurora cinasa en general, y actividad inhibidora en particular. La presente memoria descriptiva, da a conocer un método de modulación de enzima aurora cinasa en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I - III. Como tales, pueden usarse los compuestos de la invención para tratar trastornos de proliferación celular, incluyendo regulación de ciclo celular aberrante y crecimiento celular no controlado. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con hiperproliferación de células en tejido normal, incluyendo, tejido metastásico y que no lleva tumor. Por ejemplo, un uso puede ser para proteger folículos pilosos normales frente a alopecia inducida por quimioterapia.

Además, los compuestos de la invención son útiles para, la prevención o el tratamiento del cáncer y otros trastornos o enfermedades mediados por aurora cinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de diversos tumores sólidos y derivados hematológicamente, tales como carcinomas, incluyendo, cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, de tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (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 mieloide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); 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 de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer

tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pericárdica o pleural inducidas por tumor, y ascitis maligna.

El compuesto de la invención también puede usarse para tratar trombocitopenia inducida por quimioterapia, ya que los compuestos pueden aumentar el recuento de plaquetas aumentando la tasa de maduración de megacariocitos.

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 ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular ósea; y trastornos del sistema reproductor femenino tal como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición estromal no deseadas en infecciones virales tales como herpes simple, herpes Zoster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones por protozoos 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 Osier-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma y enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de 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, uveitis, vitritis, miopía, fosetas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones tras tratamiento con 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.

Basándose en la capacidad para modular cinasas que tienen 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 tumor, efusiones turbias, colagenosis, tal 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 organismo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de las mismas.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra tales estados patológicos como artritis, ateroesclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis de miocardio, daños colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con *Helicobacter* de úlcera péptica, fracturas, fiebre del arañazo de 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 de estroma ovárico, característica de síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal)) dado que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para su crecimiento y/o 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, efusiones, exudados, extravasación de proteínas o edema es 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, fomentando la proliferación del estroma (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome de túnel carpiano).

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

Formulaciones

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas, también denominadas medicamentos, que comprende los compuestos activos de las fórmulas I - III en asociación con uno o más excipientes y/o portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados colectivamente en el presente documento materiales “excipientes”) y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicamentosos para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, adaptada para 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 mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen excipientes, incluyendo portadores, adyuvantes y vehículos, farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o 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, pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente de 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, una vez más, puede determinarse usando prácticas y métodos de rutina.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de 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 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 aproximadamente 0,01 a 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 “excipientes” apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de 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 su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, pastillas, comprimidos, cápsulas de gel de cubierta blanda y dura, trociscos, formas que se disuelven por vía oral y formulaciones de liberación retrasada o controlada de las mismas. Particularmente, formulaciones de cápsula o comprimido 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 y suspensiones) y gotas adecuadas para su administración al ojo, oído o 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 de una o dos veces al día. Para la 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 en 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 base de 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 de manera deseable 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 dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien de tipo reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el reservorio o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable para agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulamiento también puede funcionar como membrana.

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de componentes conocidos de una 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. En conjunto, 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 constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa 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 cetoestearílico, alcohol miristílico, 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 aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad de los compuestos activos 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 que puede lavarse con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos 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 su administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o suspenden en un excipiente adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están preferiblemente presentes 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 suspensiones o disoluciones 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 excipientes, portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión o agentes dispersantes o humectantes adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, 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 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 disolución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean 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.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol en 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 pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Combinaciones

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como agente farmacéutico activo único, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como 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.

Se pretende que la frase “coterapia” (o “terapia de combinación”), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de una 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 realizarse junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento del cáncer, tales como con radioterapia o con agentes neoplásicos o citotóxicos.

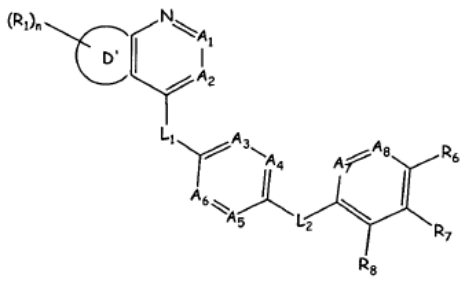
Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I-III secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación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

Hay grandes números 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 dividen en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

Alternativamente, los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como otros inhibidores de cinasas incluyendo agentes angiogénicos tales como inhibidores de VEGFR, 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 $\alpha_v\beta_3$.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada uno de A^1 es CR^2, y A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sea N;

L^1 es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$ o $-CR^4R^4-$;

L^2 es $–NR^4-$;

cada uno de A^7 y A^8, independientemente, es N;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$;

cada R^2, independientemente, es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^4, independientemente, es H, CN o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

R^8 tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo seleccionado de fenilo, ciclohexilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo y ciclopentilo, el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S;

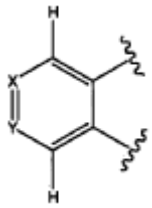
cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-,

dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

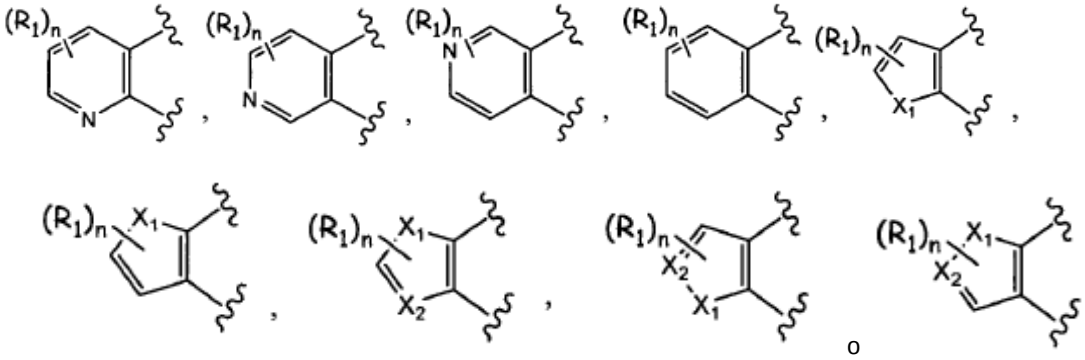
R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que (1) cuando D' sea un anillo de fenilo, A^1 sea CH y A^2 sea CR^2, entonces R^2 no sea CN; o

(2) cuando A^1 sea CH, A^2 sea N y L^1 sea $-NR^4-$, entonces D' no sea  en la que uno de X e Y es N y el otro de X e Y es un átomo de carbono opcionalmente sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D' es



en las que X^1 es O, S o NR^1, X^2 es CR^1 o N y R^1 y n son tal como se definieron en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L^1 es -O-, -S- o $-NR^4-$, L^2 es $-NR^4-$ y cada R^4, independientemente, es tal como se definió en la reivindicación 1.

4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10},

cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

R^7 y R^8, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de R^9.

5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es CH.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

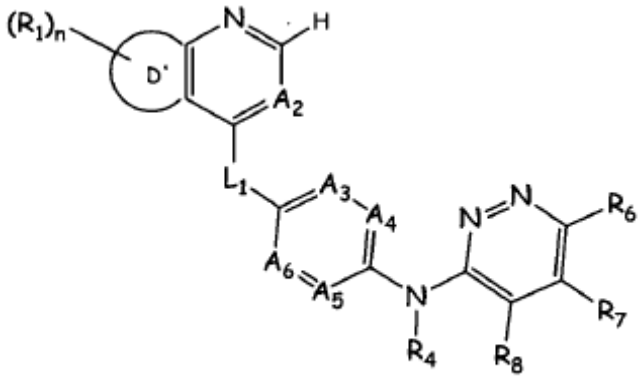
cada uno de A^1 y A^2, independientemente, es CR^2;

L^1 es -O-, -S- o $-NR^4$-;

L^2 es $-NR^4$-; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo.

8. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene una fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sean N;

L^1 es -O-, -S- o $-NR^4-$;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$ o $-C(O)R^9$;

R^2 es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

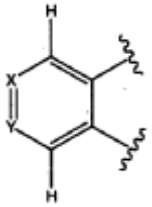
R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^8 tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo seleccionado de fenilo, ciclohexilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo y ciclopentilo, el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S;

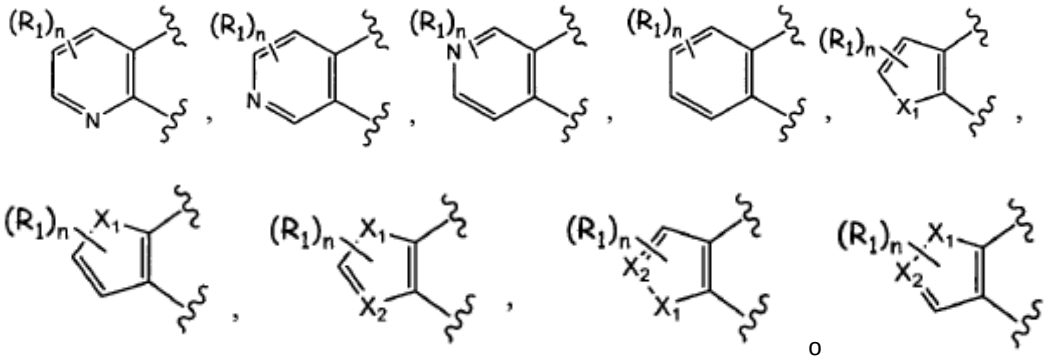
cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que (1) cuando A^2 sea N y L^1 sea $-NR^4-$, entonces D' no sea  en la que uno de X e Y es N y el otro de X e Y es un átomo de carbono opcionalmente sustituido.

9. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D' es



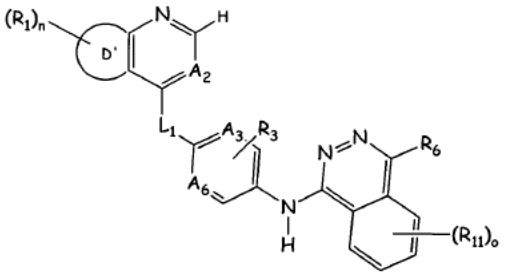
en las que X es O, S o NR^1 y R^1 y n son tal como se definieron en la reivindicación 9; y

L^1 es -O- o -S-.

10. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 es un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo; y

R^7 y R^8, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-4 sustituyentes de R^9.

11. Compuesto según la reivindicación 8, que tiene una fórmula II-A:



II-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A^2 es N o CR^2;

cada uno de A^3 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de uno de A^3 y A^6 sea N;

L^1 es -O-, -S- o $-NR^4-$;

D' es un anillo de 5 ó 6 miembros de átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con un número n de sustituyentes de R^1;

cada R^1, independientemente, es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-6}-, alcoxilo C_{1-6}, tioalcoxilo C_{1-6} o $-C(O)R^9$;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

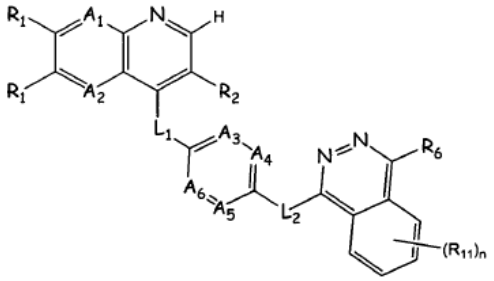
R^{11} es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3

heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

o es 0, 1, 2, 3 ó 4.

12. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

uno de A^1 y A^2 es N y el otro de uno de A^1 y A^2 es CR^2;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es N o CR^3, siempre que no más de dos de A^3, A^4, A^5 y A^6 sean N;

L^1 es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$ o $-CR^4R^4-$;

L^2 es $-NR^4-$;

cada R^1, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$ o $-C(O)R^9$;

R^2 es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6};

R^6 es R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{11} es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

13. Compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A^1 es CR^2 y A^2 es N;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente, es CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4$- o -S-;

L^2 es $-NR^4$-;

cada R^1, independientemente, es H, halo, CF_3, C_2F_5, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina o $-C(O)R^9$;

R^2 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo.

14. Compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

A^1 es CR^2 y A^2 es N;

uno de A^3, A^4, A^5 y A^6 es N y los otros de A^3, A^4, A^5 y A^6 son cada uno CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4-$ o -S-;

L^2 es $-NR^4-$;

cada R^1, independientemente, es H, halo, CF_3, C_2F_5, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina o $-C(O)R^9$;

R^2 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo.

15. Compuesto según la reivindicación 12, en el que

A^1 es CR^2 y A^2 es N;

cada uno de A^3, A^4, A^5 y A^6, independientemente es CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4-$ o -S-;

L^2 es $-NR^4-$;

cada R^1, independientemente, es H, halo, CF_3, C_2F_5, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-C(O)NHR^9$, $-NHC(O)R^9$, $-NHC(O)NHR^9$, $-NH(COO)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)R^9$ o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

R^2 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo.

16. Compuesto según la reivindicación 12, en el que

A^1 es CR^2 y A^2 es N;

uno de A^3, A^4, A^5 y A^6 es N y los otros de A^3, A^4, A^5 y A^6 son cada uno CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4$- o -S-;

L^2 es $-NR^4$-;

cada R^1, independientemente, es H, halo, CF_3, C_2F_5, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, acetilo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-C(O)NHR^9$, $-NHC(O)R^9$, $-NHC(O)NHR^9$, $-NH(COO)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)_2NHR^9$, $-NHS(O)R^9$ o un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

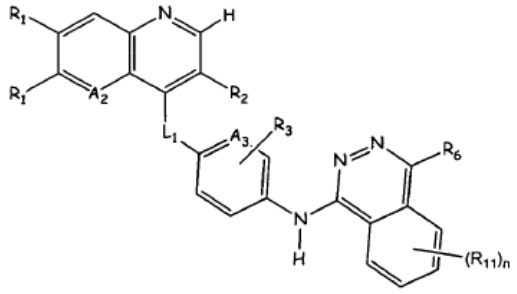
R^2 es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^3, independientemente, es H, halo, CF_3, CN, NO_2, NH_2, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina o isopropilamina;

cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6}; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, 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, benzodioxolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo.

17. Compuesto según la reivindicación 12 que tiene la fórmula III-A:



III-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A^2 es CR^2 o N;

A^3 es N o CR^3;

L^1 es -O-, $-NR^4-$, -S-, -C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$ o $-CR^4R^4-$, en el que cada R^4, independientemente, es H o alquilo C_{1-6};

cada R^1, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-C(O)R^9$, $-COOR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^9$, $-NR^9C(O)R^9$, $-NR^9C(O)NR^9R^9$, $-NR^9(COOR^9)$, $-OC(O)NR^9R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2R^9$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^2, independientemente, es H o halo;

cada R^3, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, NO_2, NH_2, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o $-C(O)R^9$;

R^6 es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9;

cada R^9, independientemente, es H, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes

de R^{10}, halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{10} es H, acetilo, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{4-10}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, CN, NO_2, NH_2, OH, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilamino C_{1-10}, dialquilamino C_{1-10}-, bencilo o fenilo;

R^{11} es halo, haloalquilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-10}, oxo, CN, OH, SH, 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}, alquilamino C_{1-10}-, dialquilamino C_{1-10}-, alcoxilo C_{1-10}, tioalcoxilo C_{1-10}, SR^{10}, OR^{10}, NR^4R^{10}, $C(O)R^{10}$, $COOR^{10}$, $C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4C(O)R^{10}$, $NR^4C(O)NR^4R^{10}$, $NR^4(COOR^{10})$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^4R^{10}$, $NR^4S(O)_2R^{10}$, $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ o un sistema de anillos completamente saturado o parcial o completamente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

18. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de,

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo;

‘N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

‘N-(7-(metiloxi)-1,6-naftiridin-4-il)-N’-(4-fenil-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina;

‘N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

‘4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo;

‘4-(1-metil-1H-indol-2-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-7-quinolincarbonitrilo;

‘4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(6-fluoro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(5-pirimidinil)-1-ftalazinamina;

‘N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina;

‘4-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(4-clorofenil)-N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina;

‘4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(6-cloro-3-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)tio)-7-quinolincarbonitrilo;

‘4-(4-clorofenil)-N-(4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘8-((4-((4-(4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo;

N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

N-(4-(7-metoxi-1,5-naftiridin-4-iltio)fenil)-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-amina;

‘N-(4-((6-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

y

‘4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina.

19. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad de dosificación eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

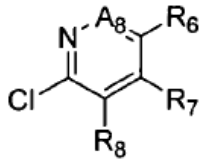
20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de cáncer.

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en la reducción del tamaño de un tumor sólido.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular seleccionado de un tumor sólido o derivado hematológicamente seleccionado de cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas de pulmón, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, un tumor hematopoyético de

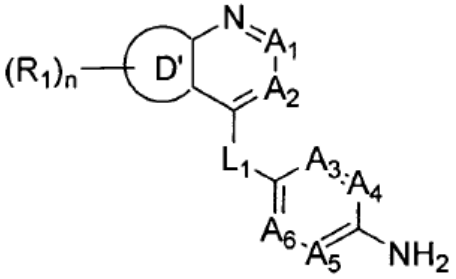
linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica, un tumor de origen mesenquimatoso seleccionado de fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, un tumor del sistema nervioso central y periférico seleccionado de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, o un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi o una combinación de los mismos.

23. Procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



A

con un compuesto de fórmula B



B

en la que A^8 y R^{6-8} del compuesto de fórmula A y A^1, A^2, D', L^1, R^1, A^{3-6} y n del compuesto de fórmula B son tal como se definieron en la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula I.

24. Compuesto según la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de

'N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

'N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina;

'N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina;

'N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

'N-(6-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina;

'4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

'N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina;

'4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

'4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

'4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

‘4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina;

N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina; y

‘4-(5-cloro-2-piridinil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-1-ftalazinamina.

25. Compuesto según la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina.

26. Compuesto según la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es ‘4-(4-clorofenil)-N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)oxi)fenil)-1-ftalazinamina.

27. Compuesto según la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es N-(4-((7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il)tio)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina.

28. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad de dosificación eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24-27.

29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24-27 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido o derivado hematológicamente seleccionado de cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas de pulmón, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado de 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, un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica, un tumor de origen mesenquimatoso seleccionado de fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, un tumor del sistema nervioso central y periférico seleccionado de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, o un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi o una combinación de los mismos.