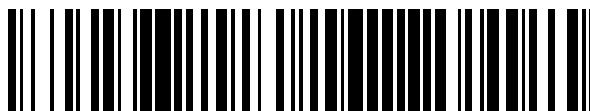


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 147**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09767432 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2307400**

54 Título: **Inhibidores de PI3 cinasa**

30 Prioridad:

30.05.2008 US 57745

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

08.07.2014

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**BO, YUNXIN Y.;
BOOKER, SHON;
BRYAN, MARIAN;
DEAK, HOLLY L.;
LIU, LONGBIN;
ANDREWS, KRISTIN;
NISHIMURA, NOBUKO;
NORMAN, MARK H.;
PANTER, KATHLEEN;
SCHENKEL, LAURIE;
SIEGMUND, AARON C.;
TAMAYO, NURIA A. y
YANG, KEVIN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 474 147 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

Inhibidores de PI3 cinasa.

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K); a compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades o estados, tales como cáncer y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Las PI3 cinasas son una familia de lípido cinasas que se ha encontrado que desempeñan un papel clave en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo proliferación, supervivencia, metabolismo de hidratos de carbono y motilidad. Se considera que PI3K tienen un papel importante en la transducción de señales intracelulares. En particular, las PI3K generan y transmiten señales que tienen papeles importantes en cáncer. Las PI3K se expresan de manera ubicua, se activan por una alta proporción de receptores de la superficie celular, especialmente los unidos a tirosina cinasas e influyen en una variedad de funciones y acontecimientos celulares. Aunque algo de actividad de PI3K probablemente es esencial para la salud celular, las PI3K son un grupo diverso de enzimas para las que hay crecientes evidencias de especialización funcional. Esto abre la posibilidad de desarrollar inhibidores selectivos de isoformas que puedan usarse para tratar cáncer.

La actividad enzimática principal de PI3K es la fosforilación de lípidos de inositol (fosfoinosítidos) en la posición 3 del grupo principal inositol. Las PI3 cinasas catalizan la adición de fosfato a la posición 3'-OH del anillo de inositol de lípidos de inositol generando fosfatidilinositol monofosfato, fosfatidilinositol difosfato y fosfatidilinositol trifosfato.

Hay un total de ocho PI3K de mamífero, que se han dividido en tres clases principales basándose en la homología de secuencia, preferencia de sustrato *in vitro* y método de activación y regulación. Las enzimas de una primera clase (clase I) tienen una amplia especificidad de sustrato y fosforilan fosfatidilinositol (PtdIns), PtdIns(4)P y PtdIns(4,5)P₂. Las PI3 cinasas de clase I incluyen p110 α , p110 β , p110 δ y p110 γ de mamífero. Diferentes miembros de la familia de PI3-cinasa generan diferentes productos lipídicos. Hasta la fecha, se han identificado cuatro lípidos de inositol 3-fosforilado *in vivo*. A estos lípidos se unen proteínas que contienen el módulo de reconocimiento de lípido apropiado y que o bien actúan como efectores o bien transmiten la señal de PI3K hacia adelante. La forma más familiar de PI3K es un complejo heterodimérico, que consiste en una subunidad catalítica de 110 kDa conocida ahora como p110 α y una subunidad reguladora/adaptadora de 85 kDa, p85 α .

Fosfatidilinositol 3-cinasa-alfa (PI3K α), una lípido y proteína cinasa de especificidad doble, se compone de una subunidad reguladora de 85 kDa y una subunidad catalítica de 110 kDa. La proteína incluye una subunidad catalítica, que usa ATP para fosforilar PtdIns, PtdIns(4)P y PtdIns(4,5)P₂. PTEN, un supresor de tumores, puede desfosforilar fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), el producto principal de PI3 cinasa de clase I. PIP3, a su vez, se requiere para la translocación de proteína cinasa B (AKT1, PKB) a la membrana celular, donde se fosforila y se activa por cinasas anteriores. El efecto de PTEN sobre la muerte celular está mediado a través de la ruta de PI3K α /AKT1.

PI3K α se ha implicado en el control de la reorganización del citoesqueleto, apoptosis, tráfico vesicular y procesos de proliferación y diferenciación. El aumento del número de copias y la expresión del gen de p110 α (PIK3CA) está asociado con varios cánceres tales como cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC) y glioblastomas. En vista del importante papel de PI3K α en procesos biológicos y estados patológicos, son deseables inhibidores de esta proteína cinasa. La presente invención proporciona inhibidores de PI3K, particularmente inhibidores de PI3K α , que son útiles para tratar enfermedades y estados mediados por PI3K α .

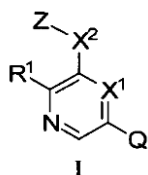
El documento WO-A-2007117607 da a conocer compuestos de quinazolina como inhibidores de PI3K1 y su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cánceres.

El documento WO-A-03093297 describe análogos de 3-amino-pirazin-2-carboxamida y compuestos relacionados que inhiben proteína cinasas tales como la cinasa Chk1. Como tal se pretende que se usen para estudiar el papel de proteína cinasa en diversas rutas biológicas así como para aumentar la eficacia de agentes terapéuticos contra el cáncer.

El documento WO-A-2008012326 se refiere a quinazolininas 2,4-sustituidas para su uso como inhibidores de lípido cinasa y a su utilidad en el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, trastornos obstructivos de las vías respiratorias y enfermedades relacionadas con trasplante.

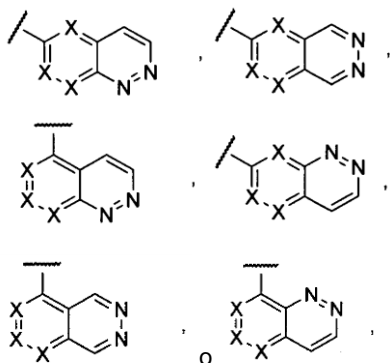
El documento WO-A-2007073283 da a conocer derivados de cinolina sustituida como moduladores del receptor GABAA. Los compuestos pueden usarse para tratar demencia debida a enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer así como trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos o trastornos del estado de ánimo.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que Q es un anillo heteroaromático 6,6-bicíclico seleccionado de



5

en los que el anillo heteroaromático 6,6-bicíclico tiene 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes en los átomos de carbono que se seleccionan independientemente de R;

cada X es independientemente N o CR, siempre que no más de un X sea N;

X¹ es N o CR;

- 10 R¹ es halo, -CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -CN, en los que el -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o -alquinilo C₂₋₆ están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 15 -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el anillo está sustituido
- 20 adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a o -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;
- 25 X² es -N(R^a)S(=O)₂(CR^aR^a)_n⁻, -N(R^a)C(=O)(CR^aR^a)_n⁻, -O(CR^aR^a)_n⁻, -(CR^aR^a)_nO⁻, -(CR^aR^a)_nS(=O)_m⁻, -(CR^aR^a)_nN(R^a)⁻, -N(R^a)(CR^aR^a)_n⁻, -S(O)_m(CR^aR^a)_n⁻, -N(R^a)(CR^aR^a)_n⁻, -S(=O)₂N(R^a)(CR^aR^a)_n⁻, -N(R^a)C(=O)O(CR^aR^a)_n⁻, -N(R^a)C(=O)NR^a(CR^aR^a)_n⁻, -N(R^a)C(=NR^a)NR^a(CR^aR^a)_n⁻, -OC(=O)NR^a(CR^aR^a)_n⁻ o -N(R^a)S(=O)₂NR^a(CR^aR^a)_n⁻;

- 30 Z es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -C(=O)R^a o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆ o el anillo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a o -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;
- 35

- 40 cada R es independientemente hidrógeno, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alquil C₁₋₆-N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a,

5
10
-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ o el anillo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, ciano, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY o -(CR^aR^a)_nOR^a;

15
Y es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a o -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b;

20
cada R^b es independientemente fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, en los que el fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆ está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -CN, -NH-alquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

cada m es independientemente 0, 1 ó 2.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende:

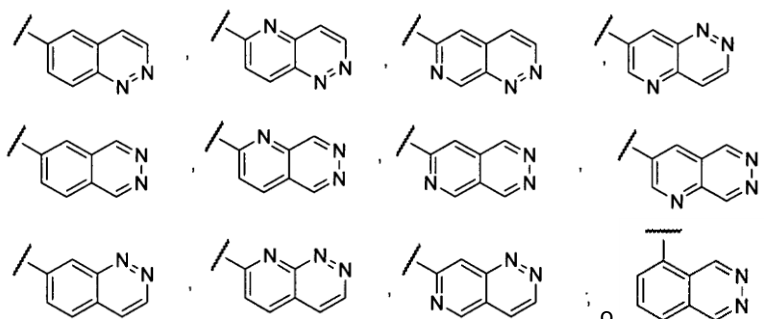
A) un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

B) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención también proporciona un compuesto según la reivindicación 1 ó 9 para su uso en el tratamiento de melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de próstata, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o cáncer de tiroides.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

35 En una realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, Q es un anillo heteroaromático 6,6-bicíclico opcionalmente sustituido, en el que el anillo se selecciona de:



En otra realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es halo o -CF₃.

40 En otra realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es cloro.

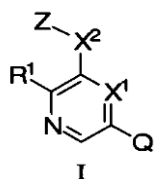
En otra realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, X¹ es CH.

En otra realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, X² es -NHSO₂- o -N(CH₃)SO₂-.

- 5 En otra realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, Z es fenilo o fenilo sustituido con halo u -OCH₃.

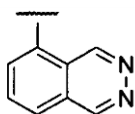
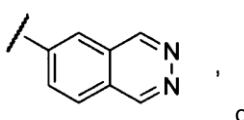
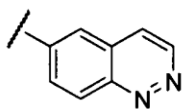
En otra realización de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es Cl; X¹ es CH; X² es -NHSO₂- y Z es fluorofenilo.

- 10 En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que Q es un anillo heteroaromático 6,6-bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado de



- 15 en los que el anillo heteroaromático 6,6-bicíclico tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes en los átomos de carbono que se seleccionan independientemente de R;

X¹ es CH o N;

R¹ es halo, -CF₃ o alquilo C₁₋₆;

- 20 X² es -N(R^a)S(=O)₂-, -(CR^aR^a)_nO- o -(CR^aR^a)_nN(R^a)-;

Z es hidrógeno, fenilo, alquilo C₁₋₆, -(C=O)R^a, en los que el fenilo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

- 25 cada R es independientemente hidrógeno, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alquil C₁₋₆-N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ o el anillo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, ciano, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY o -(CR^aR^a)_nOR^a;

- 30 Y es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{O}$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-\text{O}$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o $-\text{NR}^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

5 cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b ;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , en los que el fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}$ -alquilo C_{1-4} o $-\text{N}$ (alquilo C_{1-4}) $_2$;

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

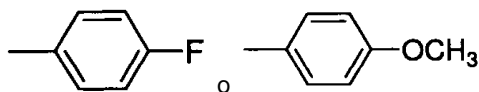
10 cada m es independientemente 0, 1 ó 2.

En la realización alternativa de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, X^1 es CH y R^1 es Cl.

15 En la realización alternativa de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, X^2 es $-\text{NHSO}_2-$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$.

En la realización alternativa de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, Z es alquilo C_{1-6} o fenilo sustituido con halo u $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .

20 En la realización alternativa de los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, X^2 es $-\text{NHSO}_2-$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$ y Z es



En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

25 A) un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 9 y

B) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de próstata, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o cáncer de tiroides.

30

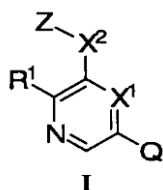
También se proporcionan los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de:

N-(2-cloro-5-(6-cinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida;

N-(2-cloro-5-(5-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida; o

35 N-(2-cloro-5-(6-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como se definieron en las diversas realizaciones anteriores.

40 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula

I y un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades o estados, tales como cáncer.

El término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Grupos alquilo típicos son grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono, grupos que se representan comúnmente como alquilo C₁₋₈.

El término "alcoxilo" significa un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, terc-butoxilo, propoxilo e isobutoxilo. Grupos alcoxilo comunes son alcoxilo C₁₋₈.

El término "halógeno" significa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Grupos alqueno comunes son alqueno C₂₋₈.

El término "alquino" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo (propargilo) y butinilo. Grupos alquino comunes son alquino C₂₋₈.

El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico, no aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo puede contener uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquilo que contienen dobles enlaces incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y ciclobutadienilo. Grupos cicloalquilo comunes son grupos cicloalquilo C₃₋₈.

El término "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor. Grupos perfluoroalquilo comunes son perfluoroalquilo C₁₋₈. Un ejemplo de un grupo perfluoroalquilo común es CF₃.

El término "acilo" significa un grupo derivado de un ácido orgánico mediante la eliminación del grupo hidroxilo (-OH). Por ejemplo, el grupo acilo CH₃C(=O)- se forma mediante la eliminación del grupo hidroxilo a partir de CH₃C(=O)OH.

El término "arilo" significa un hidrocarburo cíclico, aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Grupos arilo comunes son anillos de seis a trece miembros.

El término "heteroátomo" tal como se usa en el presente documento significa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "heteroarilo" significa un hidrocarburo cíclico, aromático en el que uno o más átomos de carbono de un grupo arilo se han sustituido con un heteroátomo. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirazinilo, pirrolilo, indolilo, triazolilo, piridazinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isotiazolilo y benzo[b]tienilo. Grupos heteroarilo comunes son anillos de cinco a trece miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos. Grupos heteroarilo que son anillos de cinco y seis miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos son particularmente comunes.

El término "heterocicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo. Si el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen tetrahydrofurilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. También es posible que el grupo heterocicloalquilo tenga uno o más dobles enlaces, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo que contienen dobles enlaces incluyen dihydrofurano. Grupos heterocicloalquilo comunes son anillos de tres a diez miembros que contienen desde 1 hasta 4 heteroátomos. Grupos heterocicloalquilo que son anillos de cinco y seis miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos son particularmente comunes.

También debe indicarse que los grupos de anillo cíclicos, es decir, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden comprender más de un anillo. Por ejemplo, el grupo naftilo es un sistema de anillos bicíclico condensado. También se pretende que la presente invención incluya grupos de anillo que tienen átomos con puente o grupos de anillo que tienen una orientación espiro.

Ejemplos representativos de anillos aromáticos de cinco a seis miembros, que tienen opcionalmente uno o dos heteroátomos, son fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Ejemplos representativos de anillos de cinco a ocho miembros parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a tres heteroátomos, son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Anillos de cinco miembros a modo de ejemplo adicionales son furilo, tienilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditolilo, 1,3-ditolilo, 3H-1,2-

oxatiolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo.

- 5 Anillos de seis miembros a modo de ejemplo adicionales son 2H-piraniolo, 4H-piraniolo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, pindazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritrianiolo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo y 1,4,2-oxadiazinilo.

Anillos de siete miembros a modo de ejemplo adicionales son azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-triazepinilo.

- 10 Anillos de ocho miembros a modo de ejemplo adicionales son ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

- 15 Anillos bicíclicos a modo de ejemplo que consisten en dos anillos de cinco y/o seis miembros condensados parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos, son indoliziniolo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolínulo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiraniolo, pirido(3,4-b)piridinilo, pirido(3,2-b)piridinilo, pirido(4,3-b)piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

- 20 Un grupo de anillo cíclico puede unirse a otro grupo de más de un modo. Si no se especifica una disposición de unión particular, entonces se prevén todas las disposiciones posibles. Por ejemplo, el término "piridilo" incluye 2-, 3- o 4-piridilo, y el término "tienilo" incluye 2- o 3-tienilo.

- 25 El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula o un grupo está sustituido con un grupo o átomo. Los sustituyentes típicos incluyen: halógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₈, -NR^xR^x, nitro, ciano, halo o perhaloalquilo C₁₋₈, alqueniolo C₂₋₈, alquiniolo C₂₋₈, -SR^x, -S(=O)₂R^x, -C(=O)OR^x, -C(=O)R^x, en los que cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈. Se indica que cuando el sustituyente es -NR^xR^x, los grupos R^x pueden unirse entre sí con el átomo de nitrógeno para formar un anillo.

Un grupo o átomo que sustituye a un átomo de hidrógeno también se denomina un sustituyente.

Cualquier molécula o grupo particular puede tener uno o más sustituyentes dependiendo del número de átomos de hidrógeno que pueden sustituirse.

- 30 El símbolo "-" representa un enlace covalente y también puede usarse en un grupo para indicar el punto de unión a otro grupo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o un estado particular, o previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o un estado particular.

- 35 El término "paciente" significa animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y seres humanos. Pacientes particulares son mamíferos. El término paciente incluye machos y hembras.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia a la que se hace referencia, tal como un compuesto de fórmula I, una sal de un compuesto de fórmula I, una formulación que contiene un compuesto de fórmula I o un excipiente particular, son adecuados para su administración a un paciente.

- 40 Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

El término "excipiente" significa cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro componente farmacéuticamente aceptable, distinto del principio farmacéutico activo (PFA), que se incluye normalmente para la formulación y/o administración a un paciente.

- 45 Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos pueden administrarse solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o las composiciones pueden administrarse a la vez, tal como por ejemplo, mediante una inyección en bolo, múltiples veces, tal como mediante una serie de comprimidos o administrarse de manera sustancialmente uniforme a lo largo de un periodo de tiempo, tal como por ejemplo, usando administración transdérmica. También debe indicarse que la dosis del compuesto puede variarse a lo largo del tiempo.

- 50 Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los otros compuestos farmacéuticamente activos pueden estar previstos para tratar la misma enfermedad o estado que los compuestos de

la presente invención o una enfermedad o un estado diferente. Si el paciente va a recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos puede administrarse simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, en el caso de comprimidos, los compuestos activos pueden encontrarse en un comprimido o en comprimidos separados, que pueden administrarse a la vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, debe reconocerse que las composiciones pueden ser formas diferentes. Por ejemplo, pueden administrarse uno o más compuestos por medio de un comprimido, mientras que se administra otro por medio de inyección o por vía oral como un jarabe. Se contemplan todas las combinaciones, métodos de administración y secuencias de administración.

Puesto que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/estados con una combinación de agentes farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere además a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tales como una botella dividida o un envase de papel de aluminio dividido. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringuillas, cajas y bolsas. Normalmente, el kit comprende instrucciones para el uso los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas farmacéuticas (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el veterinario o médico prescriptor.

Un ejemplo de un kit de este tipo es un denominado envase de blíster. Los envases de blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases de blíster consisten generalmente en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que van a envasarse. A continuación, se colocan los comprimidos o las cápsulas en las cavidades y se sella la hoja de material relativamente rígido contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en las cavidades entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del envase de blíster aplicando presión manualmente sobre las cavidades mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar de la cavidad. Entonces puede retirarse el comprimido o la cápsula a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o las cápsulas mediante lo cual los números se corresponden con los días del régimen en los que los comprimidos o las cápsulas así especificados deberían ingerirse. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es un calendario impreso en el cartón, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, lunes, martes,...etc.... Segunda semana, lunes, martes,..." etc... Otras variaciones de recordatorios resultarán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que van a tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o una cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debería reflejar esto y ayudar en la correcta administración de los agentes activos.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso previsto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio, para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de un recordatorio de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es una memoria de microchip alimentada mediante batería acoplada con una pantalla de cristal líquido o señal de recuerdo audible que, por ejemplo, lee la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

Los compuestos de la presente invención y otros agentes farmacéuticamente activos, si se desea, pueden administrarse a un paciente o bien por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea) por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía intravesical, por vía local (por ejemplo, polvos, pomadas o gotas) o bien como una pulverización bucal o nasal. Se contemplan todos los métodos que usan los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Puede evitarse la contaminación por microorganismos añadiendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. Puede provocarse la absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente habitual inerte (o portador) tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o expansores, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, tales como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos complejos y carbonato de sodio; (e) retardadores de la disolución, tales como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, tales como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, tales como por ejemplo, caolín y bentonita; e (i) lubricantes, tales como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes.

También pueden usarse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Pueden prepararse formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos con recubrimientos y vainas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberan el compuesto o compuestos activos en una determinada parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma farmacéutica líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes, tales como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes de perfume. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, tales como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal son preferiblemente supositorios, que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente habitual, pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalantes. El compuesto activo o compuestos adecuados se mezclan en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable, y cualquier conservante, tampón o propelente que pueda requerirse. También se contempla que formulaciones oftálmicas, pomadas para los ojos, polvos y disoluciones están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal es normalmente suficiente. La dosificación y el intervalo de dosificación específicos que pueden usarse dependen de varios factores, incluyendo los requisitos del paciente, la gravedad del estado o la enfermedad que está tratándose y la actividad farmacológica del compuesto que está administrándose. La determinación de intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro del conocimiento habitual de la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como sales farmacéuticamente aceptables. El

término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base o ácido libre con una base o un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato. Las sales pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos incluyendo, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Sales," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen ésteres de alquilo C₁₋₈.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se contempla que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos así como las mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si el compuesto contiene un doble enlace, se contemplan las formas tanto *cis* como *trans* (designadas como S y E, respectivamente), así como mezclas.

Pueden separarse mezclas de estereoisómeros, tales como mezclas diastereoméricas, en sus componentes estereoquímicos individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos tales como cromatografía y/o cristalización fraccional. También pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos compuestos pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua (hidrato) y etanol. La presente invención contempla y abarca las formas tanto solvatada como no solvatada.

También es posible que los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas. Se contemplan todos los tautómeros de compuestos de la presente invención. Por ejemplo, todas las formas tautoméricas del resto imidazol se incluyen en esta invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol o imina-enamina de los compuestos se incluyen en esta invención.

Los expertos en la técnica reconocerán que los nombres de compuestos y estructuras contenidas en el presente documento pueden basarse en un tautómero particular de un compuesto. Aunque puede usarse el nombre o la estructura para sólo un tautómero particular, se pretende que se abarquen todos los tautómeros por la presente invención, a menos que se indique lo contrario.

También se pretende que la presente invención abarque compuestos que se sintetizan *in vitro* usando técnicas de laboratorio, tales como aquellas bien conocidas por los químicos sintéticos; o que se sintetizan usando técnicas *in vivo*, tales como mediante metabolismo, fermentación, digestión, y similares. También se contempla que los compuestos de la presente invención puedan sintetizarse usando una combinación de técnicas *in vitro* e *in vivo*.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl.

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ³H, y de carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden prepararse generalmente sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diversos estados sólidos que incluyen estados cristalinos y como un estado amorfo. Los diferentes estados cristalinos, también denominados polimorfos, y los estados

amorfos de los presentes compuestos se contemplan como parte de esta invención.

En la síntesis de compuestos de la presente invención, puede ser deseable usar determinados grupos salientes. El término "grupos salientes" ("LG") 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, SCH₃), N-hidroxsuccinimida y N-hidroxibenzotriazol. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, aminoras, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard y especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones).

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por PI3K incluyendo melanomas, carcinomas y otros cánceres. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PI3K tal como cáncer.

El término "paciente que lo necesita" significa un paciente que tiene o corre el riesgo de tener una enfermedad o un estado mediado por PI3K.

El término "cáncer" significa un estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza por crecimiento celular no regulado. Las clases generales de cánceres incluyen carcinomas, linfomas, sarcomas y blastomas.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar cáncer. El uso médico de tratamiento de un cáncer comprende administrar a un paciente en que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los cánceres que pueden tratarse con compuestos de la presente invención incluyen carcinomas tales como cáncer de vejiga, mama, colon, recto, riñón, hígado, pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, de 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). Otros cánceres que pueden tratarse con un compuesto de la presente invención incluyen cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, ascitis maligna y cánceres hematopoyéticos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tal como hipervascularidad del estroma del ovario, característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)).

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse en combinación con uno o más compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales. En una realización particular, el agente farmacéuticamente activo adicional es un agente que puede usarse para tratar un cáncer. Por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo adicional puede seleccionarse de agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes de terapia contra el cáncer péptidos. Aún en otra realización, los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de cinasa, agentes diversos y combinaciones de los mismos. Debe indicarse que los compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden ser moléculas químicas orgánicas pequeñas tradicionales o pueden ser macromoléculas tales como proteínas, anticuerpos, peptidocuerpos, ADN, ARN o fragmentos de tales macromoléculas.

Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos específicos que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: metotrexato; tamoxifeno; fluorouracilo; 5-fluorouracilo; hidroxiaurea; mercaptopurina; cisplatino; carboplatino; daunorubicina; doxorubicina; etopósido; vinblastina; vincristina; paclitaxel; tioguanina; idarubicina; dactinomicina; imatinib; gemcitabina; altretamina; asparaginasa; bleomicina; capecitabina; carmustina; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; decarazina; docetaxel; idarubicina; ifosfamida; irinotecán; fludarabina; mitomicina; mitoxano; mitoxantrona; topotecán; vinorelbina; adriamicina; mithram; imiquimod; alemtuzumab; exemestano; bevacizumab; cetuximab; azacitidina; clofarabina; decitabina; desatinib; dextrazoxano; docetaxel; epirubicina; oxaliplatino; erlotinib; raloxifeno; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilona; lapatinib; lenalidomida; ácido aminolevulínico; temozolomida; nelarabina; sorafenib; nilotinib; pegaspargasa; pemetrexed; rituximab; dasatinib; talidomida; bexaroteno; temsirolimús; bortezomib; vorinostat; capecitabina; ácido zoledrónico; anastrozol; sunitinib; aprepitant y nelarabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los agentes farmacéuticamente activos adicionales que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina

alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; aneastim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; y AMG 706, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes farmacéuticamente activos que tratan las náuseas. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes que pueden usarse para tratar cáncer tal como acemanan; aclarubicina; aldesleukina; alitretinoína; amifostina; amrubicina; amsacrina; anagrelida; arglabina; trióxido arsénico; BAM 002 (Novelos); bicalutamida; broxuridina; celmoleukina; cetorelix; cladribina; clotrimazol; DA 3030 (Dong-A); daclizumab; denileukina difitox; deslorelina; dilazep; docosanol; doxercalciferol; doxilfluridina; bromocriptina; citarabina; HIT diclofenaco; interferón alfa; tretinoína; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; emitefur; epirubicina; epoetina beta; fosfato de etopósido; exisulind; fadrozol; finasterida; fosfato de fludarabina; formestano; fotemustina; nitrato de galio; gemtuzumab zogamicina; combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur; glicopina; goserelina; heptaplatino; gonadotropina coriónica humana; alfa fetoproteína fetal humana; ácido ibandrónico; interferón alfa; interferón alfa natural; interferón alfa-2; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-N1; interferón alfa-n3; interferón alfacon-1; interferón alfa natural; interferón beta; interferón beta-1a; interferón beta-1b; interferón gamma natural; interferón gamma-1a; interferón gamma-1b; interleucina-1 beta; iobenguano; irsogladina; lanreotida; LC 9018 (Yakult); leflunomida; lenograstim; sulfato de lentinan; letrozol; interferón alfa de leucocitos; leuprorelina; levamisol + fluorouracilo; liarozol; lobaplatino; lonidamina; lovastatina; masoprocol; melarsoprol; metoclopramida; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario con apareamiento erróneo; mitoguazona; mitolactol; mitoxantrona; molgramostim; nafarelina; naloxona + pentazocina; nartograstim; nedaplatino; nilutamida; noscapina; proteína estimuladora de la eritropoyesis novedosa; NSC 631570 ocreotido; oprelvekina; osaterona; paclitaxel; ácido pamidrónico; peginterferón alfa-2b; pentosano polisulfato sódico; pentostatina; picibanil; pirarubicina; anticuerpo policlonal de conejo anti-timocito; polietilenglicol interferón alfa-2a; porfímero sódico; raltitrexed; rasburicasa; etidronato de renio Re 186; RII retinamida; romurtida; samario (153 Sm) lexidronam; sargramostim; sizofiran; sobuzoxano; sonermin; cloruro de estroncio-89; suramina; tasonermina; tazaroteno; tegafur; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; timalfasina; tirotopina alfa; toremifeno; tositumomab-yodo 131; treosulfano; tretinoína; trilostano; trimetrexato; triptorelina; factor de necrosis tumoral alfa natural; ubenimex; vacuna contra el cáncer de vejiga; vacuna de Maruyama; vacuna de lisado de melanoma; valrubicina; verteporfina; virulizina; zinostatina estimalámero; abarelix; AE 941 (Aeterna); ambamustina; oligonucleótido antisentido; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); dexaminoglutetimida; diaziquna; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); eniluracilo; etanidazol; fenretinida; filgrastim SD01 (Amgen); galocitabina; inmunógeno de gastrina 17; terapia génica de HLA-B7 (Vical); factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; diclorhidrato de histamina; ibritumomab tiuxetán; ilomastat; IM 862 (Cytran); interleucina-2; iproxifeno; LDI 200 (Milkhaus); leridistim; lintuzumab; anticuerpo monoclonal (AcM) frente a CA 125 (Biomira); AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development); AcM frente a HER-2 y Fc (Medarex); AcM idiopático frente a 105AD7 (CRC Technology); AcM idiopático frente a CEA (Trilex); AcM frente a LYM-1-yodo 131 (Techniclone); AcM frente a mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma); marimastat; menogaril; mitumomab; motexafin gadolinio; MX 6 (Galderma); nolatrexed; proteína P 30; pegvisomant; porfíromicina; prinomastat; RL 0903 (Shire); rubitecán; satraplatino; fenilacetato de sodio; ácido esparfósico; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (SUGEN); TA 077 (Tanabe); tetratiomolibdato; taliblastina; trombopoyetina; etil-etiopurpurina de estaño; tirapazamina; vacuna contra el cáncer (Biomira); vacuna contra el melanoma (New York University); vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute); vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College); vacuna de lisados celulares de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital); o valspodar. Debe indicarse que los agentes citados anteriormente también pueden administrarse como sales farmacéuticamente aceptables cuando sea apropiado.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, terapias que conocen bien los expertos en la técnica.

Ejemplos

50 Los ejemplos presentados a continuación ilustran realizaciones específicas de la presente invención. Los materiales de partida para los ejemplos específicos a continuación están disponibles de manera general de fuentes comerciales, a menos que se especifique lo contrario. Cuando sea útil, pueden indicarse específicamente las fuentes comerciales.

MÉTODOS ANALÍTICOS:

55 A menos que se indique lo contrario, se ejecutaron los análisis de HPLC en un sistema modelo 1100 de Agilent con una columna de fase inversa Zorbax SB-C₈ (5 μ) (4,6 x 150 mm) de Agilent Technologies ejecutada a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La fase móvil usó disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 11 min de desde el 5% hasta el 100% de ACN. Al gradiente le siguió un regreso de 2 min al 5% de ACN y un reequilibrado (lavado) de aproximadamente 2,5 min. Se indica que todos los porcentajes (%) usados en el presente documento son en peso con respecto al peso total.

MÉTODOS DE CL-EM:

Se ejecutaron las muestras en un sistema de CL-EMD modelo 1100 de Agilent con una columna de fase inversa XDB-C₈ (3,5 μ) (4,6 x 75 mm) de Agilent Technologies a 30°C. La velocidad de flujo era constante y oscilaba entre aproximadamente 0,75 ml/min y 1,0 ml/min.

- 5 La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/HOAc al 0,1%) y disolvente B (ACN/AcOH al 0,1%) con un periodo de tiempo de 9 min para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. Al gradiente le siguió un periodo de 0,5 min para regresar al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) al 10% de disolvente B de 2,5 min de la columna.

MÉTODOS DE HPLC PREPARATIVA:

- 10 Cuando se indique, los compuestos de la presente invención se purificaron por medio de HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo de Gilson (Gilson, Middleton, WI) utilizando una de las siguientes dos columnas y métodos: (A) Usando una columna 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5 μ) (Waters, Milford, MA) a 50 ml/min. La fase móvil usada era una mezcla de disolvente A (H₂O/carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10, ajustado con NH₄OH conc.) y disolvente B (ACN/agua 85:15, carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10 ajustado con NH₄OH conc.). Cada ejecución de purificación utilizó un gradiente de 10 min de desde el 40% hasta el 100% de disolvente B seguido por un flujo de 5 min del 100% de disolvente B. Al gradiente le siguió un regreso de 2 min al 40% de disolvente B.

- 15 (B) Usando una columna 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada era una mezcla de disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 10 min de desde el 5% hasta el 100% de disolvente B. Al gradiente le siguió un regreso de 2 min al 5% de ACN.

ESPECTROS DE RMN DE PROTÓN:

- 25 A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ¹H-RMN se ejecutaron en un instrumento Varian (Varian, Palo Alto, CA) serie Mercury 300 MHz o un instrumento Bruker (Bruker, Bilerica, MA) serie 400MHz. Cuando se caracterizaron de esta manera, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo bajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

ESPECTROS DE MASAS (EM)

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

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en el presente documento:

	ACN	acetonitrilo
	TFA	ácido trifluoroacético
35	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	Ts	tosilo
	DTT	ditiotreitól
	ATP	adenosina 5'-trifosfato
	PIP2	fosfatidilinositol bisfosfato
40	FBS	suero bovino fetal
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	DMAP	dimetilaminopiridina
	ta o TA	temperatura ambiente
	CLEM, CL-EM o CL/EM	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
45	RMN	resonancia magnética nuclear
	ac.	acuoso

	pyo pyr	piridina
	TsCl	cloruro de para-toluenosulfonilo
	EM	espectros de masas
	ESI	ionización por electrospray
5	m/z	masa dividida entre carga
	TS	toluenosulfonilo
	iPr ₂ Net	N-etildiisopropilamina
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	TMS	tetrametilsilano
10	iPrOH	alcohol isopropílico
	PG	grupo protector
	DCM	diclorometano
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMF	N,N-dimetilformamida
15	THF	tetrahidrofurano
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	MeOH	alcohol metílico
	EtOH	alcohol etílico
20	MeCN	acetonitrilo
	MeI	yodometano
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	DCM	diclorometano
	TFA	ácido trifluoroacético
25	sat.	saturado
	h	hora
	min	minutos
	ml	mililitros
	g	gramos
30	mg	miligramos
	HOAc	ácido acético
	conc.	concentrado
	lón pos.	ión positivo
	KOAc	hidroxiacetato de potasio
35	DME	dimetil éter
	IPA o iPrOH	alcohol isopropílico
	Calc.	calculado

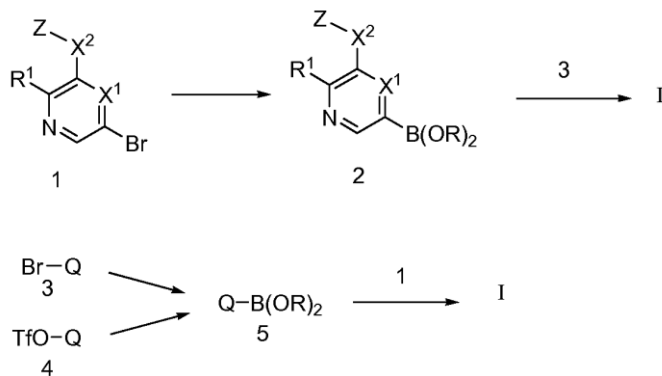
Hex	hexanos
MsCl	cloruro de mesilo
Et ₃ N	trietilamina
p	peso

- 5 Los porcentajes de los reactivos especificados en los ejemplos a continuación son porcentaje en volumen, a menos que se indique lo contrario

ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

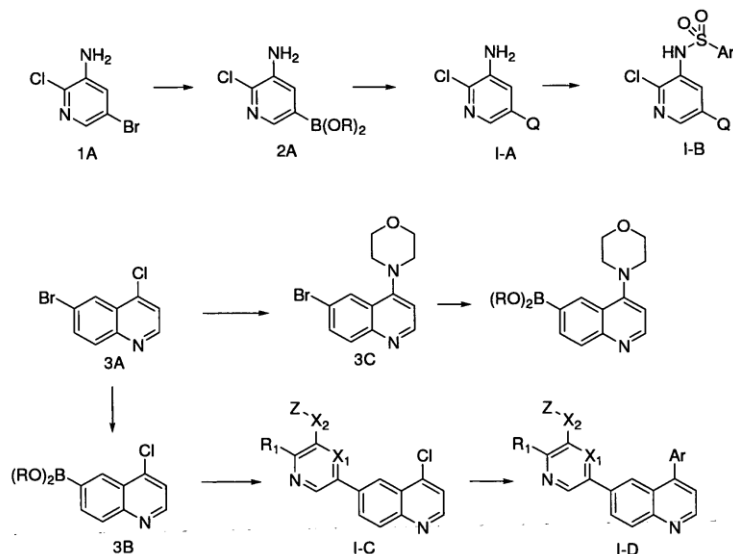
- 10 Se describen métodos para preparar compuestos de fórmula I en el esquema 1 en el que Z, X², X¹, R¹ y Q son tal como se definen en el presente documento. Un haluro tal como 1 puede convertirse en el boronato 2 correspondiente, en forma de o bien un éster borónico o bien un ácido borónico, cuando se hace reaccionar con un diborano tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl₂ y una base tal como KOAc en un disolvente adecuado, normalmente dioxano, DME, DMSO o DMF a temperatura elevada. La transformación de 1 en 2 puede aplicarse de manera similar al bromuro 3 y trifluorometanosulfonato 4 para dar el boronato 5. Los acoplamientos de Suzuki convencionales (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) entre 2 y 3 ó 4, o entre 5 y 1 darán un compuesto de fórmula I. Un acoplamiento de Suzuki típico puede implicar agitar una mezcla de las parejas que reaccionan con un catalizador tal como Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ o paladio movilizado tal como Pd-FibreCat, una base tal como Na₂CO₃, en un disolvente polar tal como dioxano o DME y agua bajo una atmósfera inerte. La reacción puede calentarse con o bien un baño de calentamiento convencional o bien bajo irradiación con microondas.
- 20 Pueden usarse métodos de acoplamiento alternativos para la síntesis de compuestos de fórmula I. Por ejemplo, el bromuro 1 puede convertirse en un zincato o bien a través de transmetalación a partir de la especie de Grignard correspondiente o bien haciéndolo reaccionar con zinc activado. El zincato resultante puede experimentar un acoplamiento de tipo Negishi (Negishi, E. -I. Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340) con un bromuro tal como 3, en presencia de un catalizador para dar un compuesto de fórmula I.

25 ESQUEMA 1



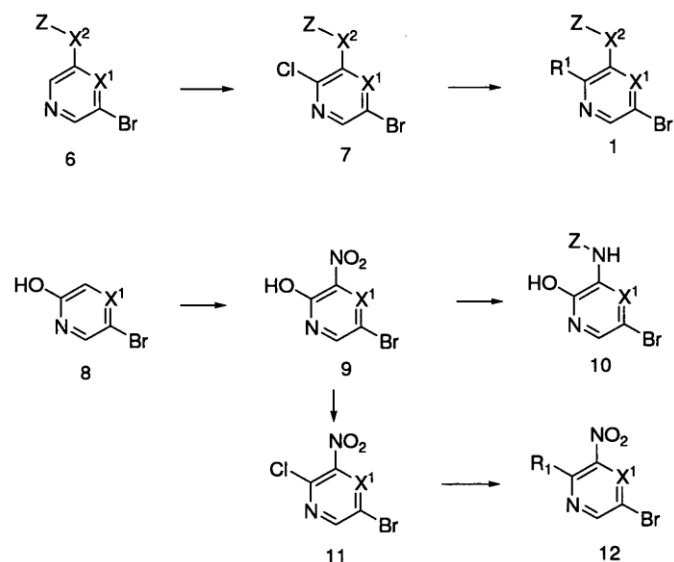
- 30 El método descrito en el esquema 1 puede tolerar grupos funcionales que son útiles para transformaciones adicionales. Por ejemplo tal como se muestra en el esquema 2, un grupo amino tal como en 1A puede estar presente para la transformación de 1A en 2A en I-A y entonces funcionalizarse como una sulfonamida tal como I-B. De manera similar, 6-bromo-4-cloroquinolina (3A) experimenta boronación selectivamente en el enlace C-Br para dar 3B sin comprometer el enlace C-C1. El enlace C-C1 puede soportar el acoplamiento de Suzuki posterior conduciendo a I-C y finalmente puede convertirse en I-D en otras condiciones de Suzuki. Alternativamente, 3A puede reaccionar con nucleófilos tales como morfolina en el enlace C-C1 para dar un bromuro 3C funcionalizado que entonces puede someterse a acoplamiento de Suzuki con 2.

ESQUEMA 2 (esquema de referencia)



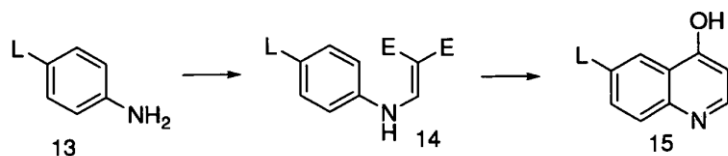
5 Puede prepararse un compuesto de fórmula 1 en varios métodos a partir de derivados de pirazina o piridina disponibles comercialmente. Tal como se muestra en el esquema 3, un método implica una halogenación electrófila (por ejemplo cloración) del compuesto 6 en el que la función $Z-X^2$ puede ser o bien OH, OR, NH_2 o bien NHR que dirige la sustitución en orto en el anillo de piridina o pirazina para dar 7. La conversión adicional del cloruro puede lograrse a través de la reacción con nucleófilos adecuados tales como un alcóxido para dar 1. El compuesto 7 puede convertirse directamente en un compuesto de fórmula I ($R^1 = Cl$) tal como se describe en el esquema 1 y el cloruro puede funcionalizarse entonces adicionalmente a través de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición tales como reacción de Suzuki o de Negishi. Alternativamente, un fenol tal como 8 puede experimentar sustituciones electrófilas tales como nitración para dar 9. Este último puede reducirse para dar el derivado de anilina 10 y posteriormente funcionalizarse en la posición 2-OH. El grupo 2-hidroxilo de 9 puede convertirse en el haluro 11 y el compuesto de 2-halo-3-nitro resultante puede experimentar sustitución nucleófila en el halógeno para dar 12.

ESQUEMA 3



15 En la bibliografía se conocen muchos procedimientos que describen la síntesis de sistemas de anillos [6,6] heterocíclicos. Estos métodos pueden aplicarse para la preparación de estructuras funcionalizadas adecuadamente definidas por Q en la fórmula I. Se ilustra un método de construcción de anillo para la síntesis de quinolina 15 (esquema 4). Por ejemplo, se calienta la anilina 13 ($L = Br$) con malonato de etoximetileno para dar la enamina 14, que entonces se cicla para dar, tras descarboxilación, el derivado de 4-hidroxiquinolina 15 (véase, Lin, A. J.; Loo, T. L. J. Med. Chem. 1978, 21, 268). En este ejemplo E es $-CO_2Et$, pero puede ser otro grupo funcional adecuado.

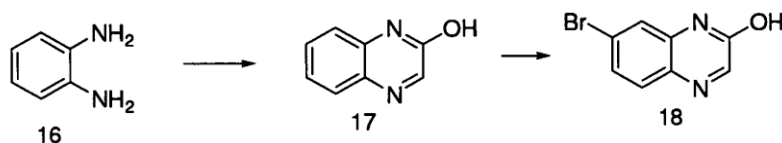
ESQUEMA 4 (esquema de referencia)



Se ilustra un método de funcionalización de un sistema de anillo [6,6] heterocíclico mediante la síntesis de 7-bromoquinoxalin-2-ol 18 (esquema 5). La orto-fenilendiamina 16 se cicla con un glioxilato para dar 17, que entonces puede bromarse selectivamente en la posición 7 (Lumma, W. C. *et al*, J. Med. Chem. 1981, 24, 93).

5

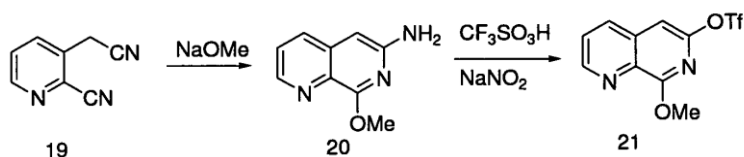
ESQUEMA 5 (esquema de referencia)



Se ilustra un método para la síntesis y funcionalización de un anillo [6,6] heterocíclico en el esquema 6. El 3-(cianometil)picolinonitrilo 19 se cicla en condiciones básicas para dar 20 (véase, Hersperger, R. *et al*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 233). Este último puede convertirse en trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-1,7-naftiridin-6-ilo (21) por medio de química de diazonio.

10

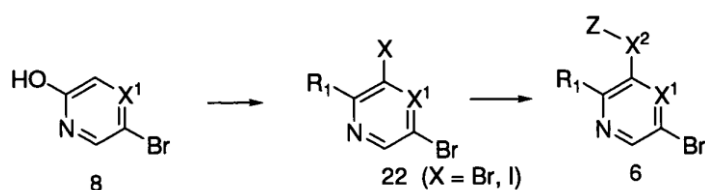
ESQUEMA 6 (esquema de referencia)



Un método útil para la síntesis del producto intermedio 6 (esquema 3) comienza con la halogenación de fenol 8 seguida por la derivatización convencional en el grupo OH para dar la estructura 22 (esquema 7). El enlace C-X en 22 es particularmente adecuado para la formación del enlace C-heteroátomo catalizada por metales tal como amidas ($X^2 = (CO)NH$), sulfanamidas ($X^2 = (SO_2)NH$) y pueden construirse otros enlaces C-O, C-S.

15

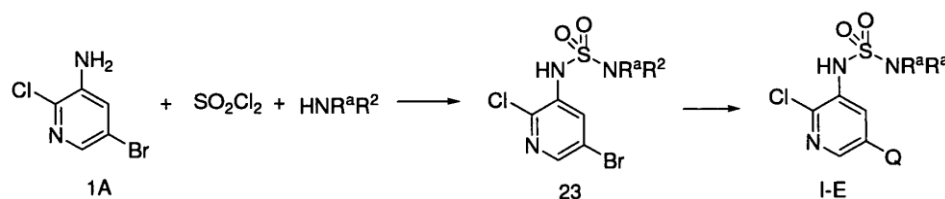
ESQUEMA 7



Una clase particular de compuestos, sulfamida I-E, pueden sintetizarse a partir de bromuro 23. Este último se prepara de la mejor manera mediante la adición de cloruro de tionilo, enfriado a -40°C , a una mezcla enfriada previamente (-30°C) de 1A, una amina R^aR^bNH y una cantidad catalítica de DMAP, en piridina (esquema 8).

20

ESQUEMA 8

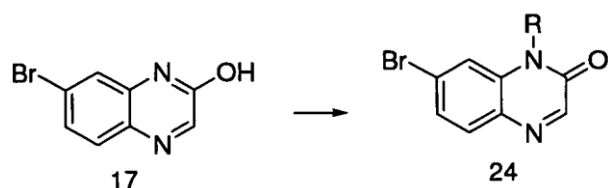


Como una extensión del esquema 5, la quinoxalin-2-ona 17 puede funcionalizarse adicionalmente en la posición N-1 para dar quinoxalinona 23 (esquema 9). Por ejemplo, la alquilación de 17 con haluros de alquilo en presencia de NaH puede dar lugar al producto N-alquilado como el regioisómero principal. Alternativamente, la N-arilación

25

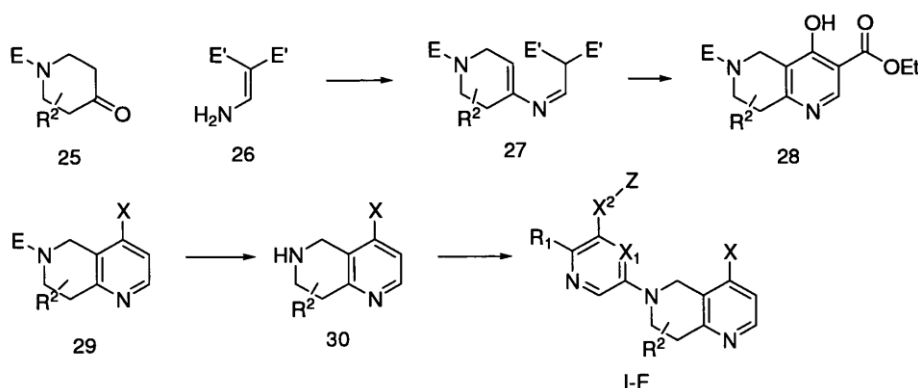
catalizada por Cu (II) con ácidos arilborónicos dará como resultado el derivado de N-arilo.

ESQUEMA 9 (esquema de referencia)



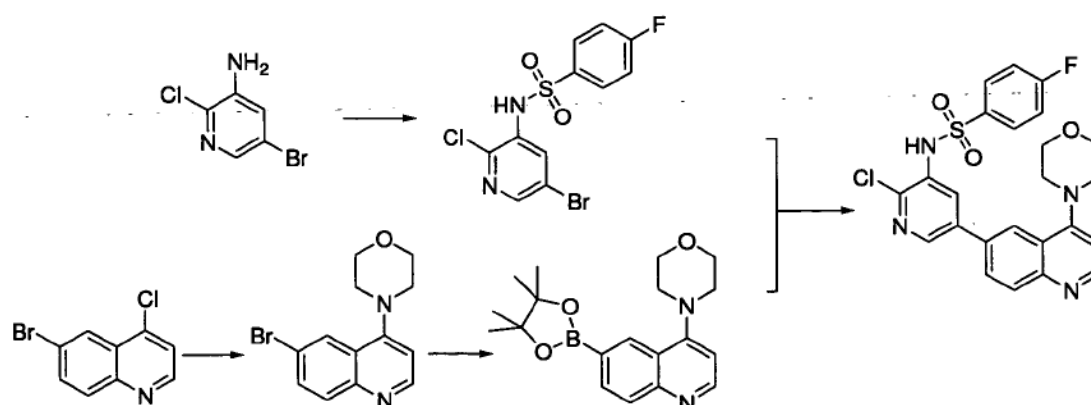
5 En el esquema 10, se ilustra un método para la síntesis de I-F en el que Q está unido al anillo de piridina por medio de un átomo de N. Por tanto la formación de enamina entre la cetona 25 (E es un grupo protector tal como etoxicarbonilo) y la amina 26 (E' es un grupo éster) se efectúa en presencia de un ácido fuerte a temperatura elevada en un disolvente adecuado para proporcionar 27. Este último puede ciclarse a alta temperatura en un disolvente tal como difenil éter para dar el derivado de naftiridina 28. La descarboxilación tradicional de este último tras la saponificación y deshidrohalogenación dará 29 (X es Cl) que entonces puede desprotegerse para dar la amina 30. La aminación catalizada por metales con una pareja adecuada dará lugar a I-F.

10 ESQUEMA 10 (esquema de referencia)



EJEMPLO 1 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



15 (1) N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida: (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Combi Blocks, San Diego, CA). Se agitó una suspensión de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (10,0 g, 48 mmol), cloruro de para-fluorobencenosulfonilo (20 g, 101 mmol) y piridina (97 ml, 1205 mmol) a 23°C durante 24 horas. Entonces se redujo el volumen de disolvente en un 50% a presión reducida y se recogió el sólido resultante mediante filtración, y entonces se lavó con IPA (2 x 25 ml) seguido por dietil éter (20 ml). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₇H₁₀BrClF₂N₂O₄S₂: 521,9/523,9; hallado 522,8/524,8.

20 Entonces se agitó una suspensión del producto anterior (8,70 g, 17 mmol) y metóxido de sodio, al 25% en peso en metanol (9 ml, 166 mmol) en MeOH (100 ml) a 23°C durante 45 minutos. Entonces se concentró la reacción hasta obtener un sólido a presión reducida seguido por reparto entre CHCl₃ (80 ml) y HCl 2 M (100 ml). Entonces se ajustó

la fase acuosa a pH 7 con NaHCO_3 al 5%. Entonces se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 y se concentró hasta obtener un sólido a presión reducida. Entonces se suspendió el sólido en EtOAc caliente (20 ml), se enfrió y se aisló mediante filtración. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClFN}_2\text{O}_2\text{S}$: 364,9/366,9; hallado 365,9/367,9. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,37 - 7,50 (m, 2 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 7,94 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 10,64 (s. a., 1 H).

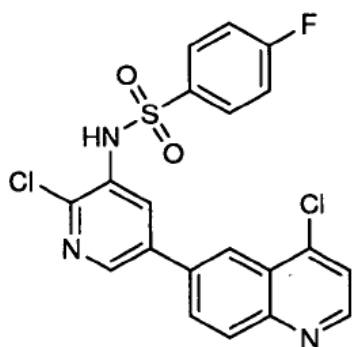
(2) 6-bromo-4-morfolinoquinolina: Se calentó una suspensión de 6-bromo-4-cloroquinolina (725 mg, 2990 μmol) y morfolina (651 μl , 7474 μmol) en DMF (4 ml) hasta 90°C durante 90 minutos. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Entonces se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 y se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$: 292,0/294,0; hallado 293,0/295,0. ^1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,17 - 3,25 (m, 4 H) 3,95 - 4,02 (m, 4 H) 6,87 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,78, 2,26 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=4,52 Hz, 1 H).

(3) 4-Morfolino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina: Se roció con argón durante 5 minutos una suspensión de 6-bromo-4-morfolinoquinolina (750 mg, 2558 μmol), bis(pinacolato)diboro (650 mg, 2558 μmol), aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (140 mg, 192 μmol) y acetato de potasio (502 mg, 5117 μmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se selló apropiadamente, entonces se calentó hasta 120°C durante 15 minutos. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y NaHCO_3 al 5% (10 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se concentró a presión reducida y entonces se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo con EtOAc a desde el 20 hasta el 100%/Hex. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para ácido borónico como $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_3$: 258,1; hallado 259,1.

(4) N-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida: Se roció con argón durante 5 minutos una suspensión de N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (159 mg, 435 μmol), 4-morfolino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (148 mg, 435 μmol), aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (24 mg, 33 μmol) y Na_2CO_3 (184 mg, 1740 μmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml), entonces se calentó hasta 100°C durante 15 minutos. Entonces se repartió la reacción entre CHCl_3/IPA 9:1 (30 ml) y NaHCO_3 al 5% (10 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se concentró sobre sílice seca (5 g) y entonces se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo con (NH_3 2 M en MeOH) desde el 1,5 hasta el 3%/DCM. Se aisló el producto como un sólido blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$: 498,1; hallado 499,0. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,27 - 3,33 (m, 4 H) 3,87 - 3,93 (m, 4 H) 7,09 (d, J=5,28 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,06 - 8,12 (m, 2 H) 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,65 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=5,28 Hz, 1 H) 10,87 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 2 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

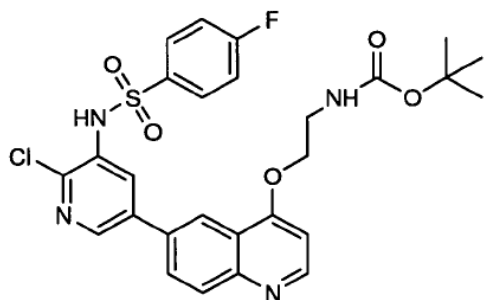


(1) 4-Cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina: Se roció con argón durante 5 minutos una suspensión de 6-bromo-4-cloroquinolina (1050 mg, 4330 μmol), bis(pinacolato)diboro (1155 mg, 4546 μmol), aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (ii)-diclorometano (158 mg, 216 μmol), acetato de potasio (541 μl , 8660 μmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml), se selló apropiadamente, entonces se calentó hasta 120°C durante 30 minutos. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y NaHCO_3 al 5% (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se concentró a presión reducida y entonces se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo con EtOAc a desde el 10 hasta el 30%/hex. EM(ESI ión pos.) m/z calc. para ácido de boro como $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BClNO}_2$: 207,0; hallado 208,4. ^1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (s, 12 H) 7,49 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,06 - 8,12 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,80 (d, J=4,70 Hz, 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida: Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: 447,0; hallado 448,0. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 3 H) 8,07 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 2 H) 8,32 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,91 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H).

EJEMPLO 3 (ejemplo de referencia)

(2-((6-(6-Cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-4-quinolinil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo

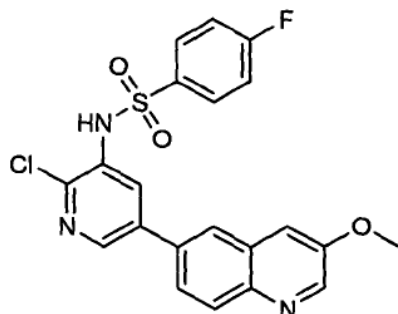


5 (1) 2-(6-Bromoquinolin-4-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo: Se agitó una suspensión de 6-bromo-4-cloroquinolina (1000 mg, 4124 μmol), n-(2-hidroxi)etilcarbamato de terc-butilo (2327 μl , 14433 μmol) y carbonato de cesio (825 μl , 10309 μmol) en DMF (5 ml) a 37°C durante 18 horas. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (40 ml) y agua (60 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se concentró a presión reducida con tolueno y entonces se purificó sobre sílice (80 g) eluyendo con EtOAc a desde el 20 hasta el 90%/Hexanos. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 366,1/368,1; hallado 367,1/369,1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 3,70 (d, J=5,02 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=5,02 Hz, 2 H) 5,06 (s. a., 1 H) 6,75 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=9,03, 2,01 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,74 (d, J=5,02 Hz, 1 H).

10 (2) (2-((6-(6-Cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-4-quinolinil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo: Preparado de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$: 572,1; hallado 573,1.

15 EJEMPLO 4 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

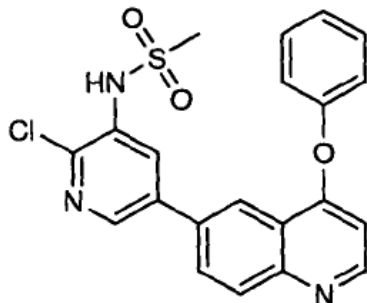


20 (1) 6-Bromo-3-metoxiquinolina: Se agitó una mezcla de 6-bromoquinolin-3-ol (2000 mg, 8926 μmol), metanol (361 μl , 8926 μmol), trifenilfosfina (2068 μl , 8926 μmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1805 μl , 8926 μmol) en THF (20 ml) a 23°C durante 18 horas. Se concentró en primer lugar la reacción a presión reducida, entonces se repartió entre EtOAc (60 ml) y NaHCO_3 al 5% (30 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se concentró a presión reducida y entonces se purificó sobre sílice (120 g) eluyendo con EtOAc isocrático al 10% /Hex. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$: 238,0/240,0; hallado 237,0/ 239,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,26 (s, 1 H) 7,62 (dd, J=8,90, 2,25 Hz, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 2 H) 8,66 (d, J=2,74 Hz, 1 H).

25 (2) N-(2-Cloro-5-(3-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-fluorobencenosulfonamida: Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$: 443,0; hallado 444,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,44 (t, J=8,78 Hz, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 4 H) 8,08 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,67 - 8,71 (m, 2 H) 10,56 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 5 (ejemplo de referencia)

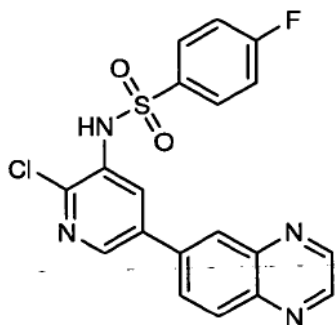
N-(2-Cloro-5-(4-fenoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida



- 5 (1) 6-Bromo-4-fenoxiquinolona: Se calentó una suspensión de 6-bromo-4-cloroquinolina (787 mg, 3245 μmol), fenol (611 mg, 6491 μmol) y carbonato de cesio (779 μl , 9736 μmol) en DMF (8 ml) hasta 50°C con agitación durante 72 horas. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc (30 ml) y NaOH 1 M (30 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 y entonces se concentró hasta obtener un sólido a presión reducida a partir de tolueno. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$: 299,0/301,0; hallado 300,0/302,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,56 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H) 7,48 (t, J=8,03 Hz, 2 H) 7,82 (dd, J=9,03, 2,01 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,66 (d, J=5,52 Hz, 1 H).
- 10 (2) N-(2-Cloro-5-(4-fenoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida: Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 425,1; hallado 426,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,19 (s, 3 H) 6,66 (d, J=5,28 Hz, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 7,57 (t, J=7,92 Hz, 2 H) 8,14 - 8,23 (m, 2 H) 8,26 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,71 - 8,79 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H).

EJEMPLO 6 (ejemplo de referencia)

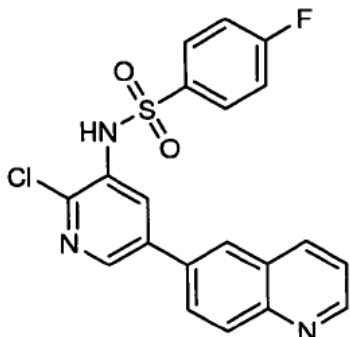
- 15 N-(2-Cloro-5-(6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Carbocore, Woodlands, TX). Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$: 414,0; hallado 415,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (t, J=8,78 Hz, 2 H) 7,84 (dd, J=8,78, 5,27 Hz, 2 H) 8,13 - 8,29 (m, 3 H) 8,42 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,03 (d, J=11,04 Hz, 2 H) 10,58 (s, 1 H).

EJEMPLO 7 (ejemplo de referencia)

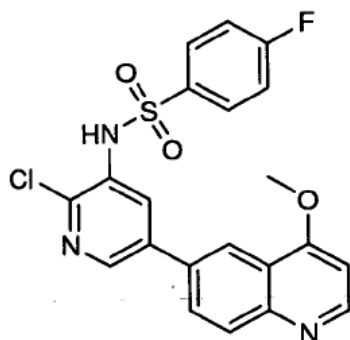
N-(2-Cloro-5-(6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de TCI, Portland, OR). Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{20}H_{13}ClFN_3O_2S$: 413,0; hallado 414,0. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,45 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,62 (dd, J=8,22, 4,11 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,61, 5,09 Hz, 2 H) 8,05 - 8,11 (m, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,47 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=4,11 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H).

EJEMPLO 8 (ejemplo de referencia)

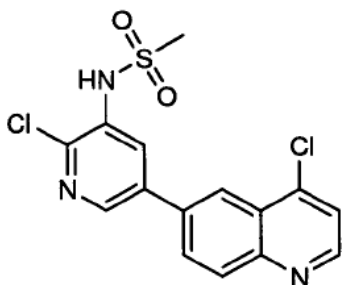
10 N-(2-Cloro-5-(4-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de ECA International, Palatine, IL). Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{21}H_{15}ClFN_3O_3S$: 443,0; hallado 444,0. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,12 (s, 3 H) 7,13 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=8,78 Hz, 2 H) 7,84 (dd, J=8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,99 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 10,65 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 9 (ejemplo de referencia)

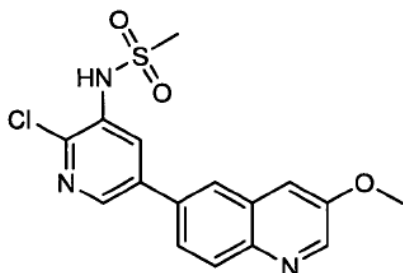
N-(2-Cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de ECA International, Palatine, IL). Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O_2S$: 367,0; hallado 368,0. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 (s, 3 H) 7,85 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 8,22 - 8,29 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 8,77 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,90 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H).

EJEMPLO 10 (ejemplo de referencia)

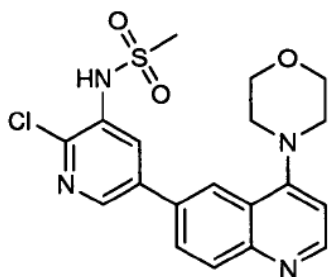
N-(2-Cloro-5-(3-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida



5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de BioBlocks, San Diego, CA). Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{16}H_{14}ClN_3O_3S$: 363,0; hallado 364,1. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,22 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,86 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=8,80, 2,15 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 8,73 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H).

EJEMPLO 11 (ejemplo de referencia)

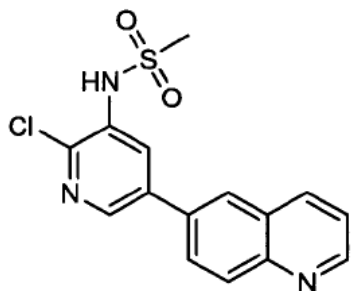
10 N-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida



15 Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{19}H_{19}ClN_4O_3S$: 418,1; hallado 419,1. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 (s, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 3,86 - 3,94 (m, 4 H) 7,07 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=0,98 Hz, 2 H) 8,20 - 8,26 (m, 2 H) 8,71 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,96 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 12 (ejemplo de referencia)

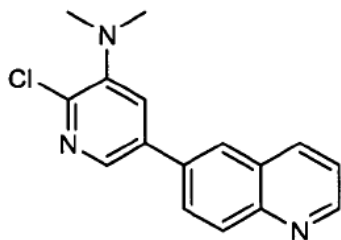
N-(2-Cloro-5-(6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida



20 Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{15}H_{12}ClN_3O_2S$: 333,0; hallado 334,0. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 (s, 3 H) 7,61 (dd, J=8,28, 4,27 Hz, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 8,26 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,47 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 8,96 (d, J=4,02 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H).

EJEMPLO 13 (ejemplo de referencia)

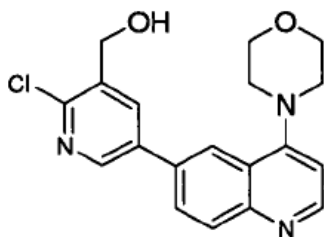
2-Cloro-N,N-dimetil-5-(6-quinolinil)-3-piridinamina



Preparada de manera similar a la descrita en la etapa 4/ejemplo 1. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{16}H_{14}ClN_3$: 283,1; hallado 284,1. 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,95 (s, 6 H) 7,47 (dd, J=8,31, 4,21 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,71, 2,05 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,23 (t, J=9,10 Hz, 2 H) 8,35 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,96 (dd, J=4,11, 1,56 Hz, 1 H).

EJEMPLO 14 (ejemplo de referencia)

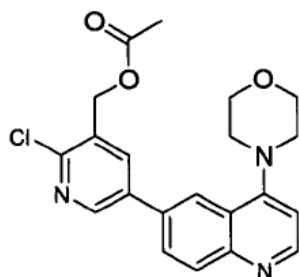
(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanol



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Adesis Inc., New Castle, DE). Se calentó una mezcla de ácido 4-morfolinoquinolin-6-ilborónico (500 mg, 1937 μ mol), $PdCl_2(dppf)$ (70,9 mg, 96,9 μ mol), Na_2CO_3 (616 mg, 5812 μ mol) y (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanol (431 mg, 1937 μ mol) en DME (8 ml) y agua (3 ml) hasta 95°C bajo nitrógeno. Tras 2 h, se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre agua y DCM que contenía 1PrOH (1%). Se extrajo la fase acuosa varias veces con DCM que contenía 1PrOH (1%). Se concentró la fase orgánica combinada y se suspendió en DMSO-MeOH (1:1). Entonces se filtró la mezcla, se lavó con MeOH para dar el producto deseado (230 mg, puro al 94% basándose en CL/EM). Se purificó el filtrado con HPLC y se concentró hasta obtener un aceite. Se repartió éste entre DCM y $NaHCO_3$ saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener un sólido blanco (100 mg). CL/EM (ESI, ión pos.): calc. para $C_{19}H_{18}ClN_3O_2$: 355,1; hallado: 356,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,19 - 2,39 (m, 1 H) 3,21 - 3,33 (m, 4 H) 3,95 - 4,06 (m, 4 H) 4,91 (d, J=5,02 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,13 - 8,27 (m, 3 H) 8,63 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=5,02 Hz, 1 H).

EJEMPLO 15 (ejemplo de referencia)

Acetato de (2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metilo

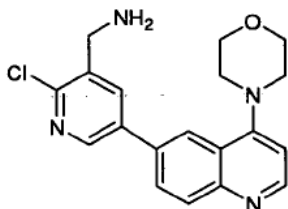


(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Adesis Inc., New Castle, DE). Se agitó a ta una mezcla de (2-cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)metanol (63 mg, 177 μ mol), base de Hunig (300 μ l, 1718 μ mol) y Ac_2O (17 μ l, 177 μ mol) en DCM (10 ml). Se añadió una pequeña cantidad de DMF (10 gotas). Tras 2 h, se añadió una cantidad minúscula de DMAP. Tras 1 h adicional, se eliminó el disolvente a vacío y se trató el residuo con agua. Se

extrajo la suspensión espesa con DCM que contenía MeOH (2%). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre sílice usando MeOH al 1% en DCM para dar una película (70 mg). CL/EM (ESI, ión pos.): calc. para C₂₁H₂₀ClN₃O₃ 397,1; hallado: 398,1 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, TFA-CLOROFORMO-d) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,97 (d, J=4,02 Hz, 4 H) 4,11 (d, J=4,52 Hz, 4 H) 5,39 (s, 2 H) 7,10 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8,10 - 8,19 (m, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,60 (d, J=6,52 Hz, 1 H) 8,91 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 13,20 (s, 1 H).

EJEMPLO 16 (ejemplo de referencia)

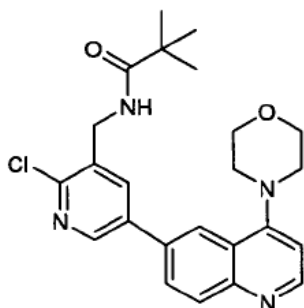
1-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanamina



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Adesis Inc., New Castle, DE). (1) A una mezcla de (2-cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)metanol (125 mg, 351 μmol), base de Hunig (150 μl, 859 μmol) en THF (5 ml), enfriada en un baño de hielo, se le añadió MsCl (55 μl, 703 μmol). Se retiró el baño de enfriamiento. Tras 20 min., se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo. Se añadió amoníaco acuoso (4000 μl, 68113 μmol). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se purificó la mezcla sobre HPLC y se concentró la fracción de producto hasta sequedad y se disolvió en NaHCO₃ saturado (20 ml). Tras reposar a ta durante 1 h, se separó un sólido. Se filtró la mezcla y se lavó con agua para dar un sólido blanco (70 mg, el 56% en dos etapas). CL/EM (ESI, ión pos.): calc. para C₁₉H₁₉ClN₄O: 354,2; hallado: 355,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, TFA-DMSO-d₆) δ ppm 3,87 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 3,97 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,30 (q, J=5,74 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=9,00, 1,56 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,45 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H).

EJEMPLO 17 (ejemplo de referencia)

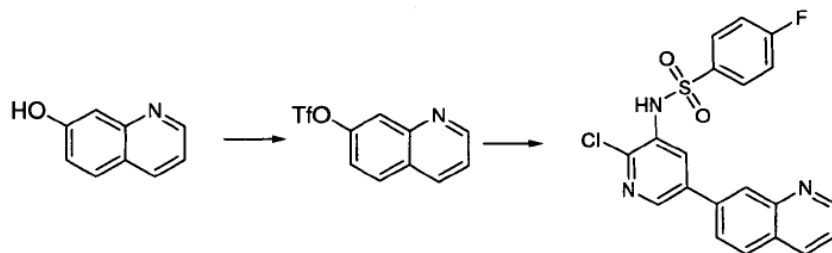
N-((2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metil)-2,2-dimetilpropanamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Adesis Inc., New Castle, DE). A una mezcla de (2-cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)metanamina (50 mg, 141 μmol) y Et₃N (300 μl, 2152 μmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (100 μl, 813 μmol). Se agitó la disolución a ta durante 1 h. Se repartió la mezcla entre DCM (10 ml) y NaHCO₃ acuoso (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo sobre sílice con (NH₃-MeOH 2 N) al 1-5% en DCM para dar el producto como un sólido amarillo tras la concentración (20 mg, 32%). CL/EM (ESI, ión pos.): calc. para C₂₄H₂₇ClN₄O₂: 438,2; hallado: 439,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,28 (m, 12 H) 3,19 - 3,35 (m, 4 H) 3,95 - 4,08 (m, 4 H) 4,58 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 6,37 (s. a., 1 H) 6,93 (d, J=4,89 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=8,90, 1,66 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,10 - 8,25 (m, 5 H) 8,61 (d, J=2,15 Hz, 2 H) 8,79 (d, J=4,89 Hz, 2 H).

EJEMPLO 18 (ejemplo de referencia)

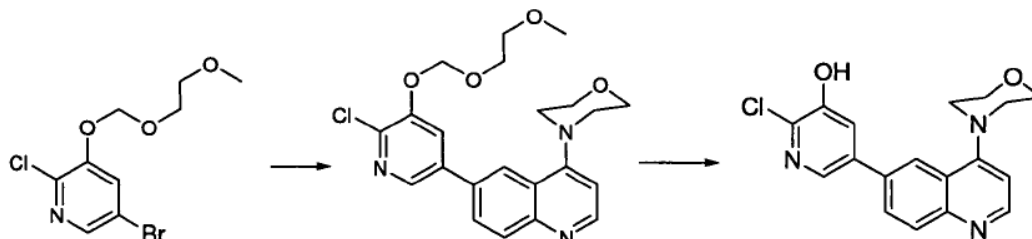
N-(2-Cloro-5-(7-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 1) Trifluorometanosulfonato de quinolin-7-ilo. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Adesis Inc., New Castle, DE). A una suspensión de 7-hidroxiquinolina (0,47 g, 3,2 mmol) en DCM (7 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (0,34 ml, 4,23 mmol), seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (0,57 ml, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C y 1 h a ta. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₀H₆F₃NO₃S: 277,0; hallado: 278,0 (M+1).
- 10 (2) N-(2-Cloro-5-(7-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida. Se cargó un vial de reacción de 15 ml con N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,20 g, 0,48 mmol), trifluorometanosulfonato de quinolin-7-ilo (0,12 g, 0,43 mmol), carbonato de sodio (0,14 g, 1,3 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (23 mg, 0,03 mmol), dioxano (2 ml) y agua (1 ml). Se selló el vial, se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 2 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH en DCM: 0-4%) dio el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₀H₁₃ClFN₃O₂S: 413,0; hallado: 414,0 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,57 (s a, 1H) 9,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H) 8,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H) 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 8,32 (s, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H) 7,94 (dd, J = 8,1 Hz, 1,4 Hz, 1H) 7,87-7,81 (m, 2H) 7,60 (dd, J = 8,1 Hz, 4,3 Hz, 1H) 7,49-7,41 (m, 2H).

EJEMPLO 19 (ejemplo de referencia)

2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinol

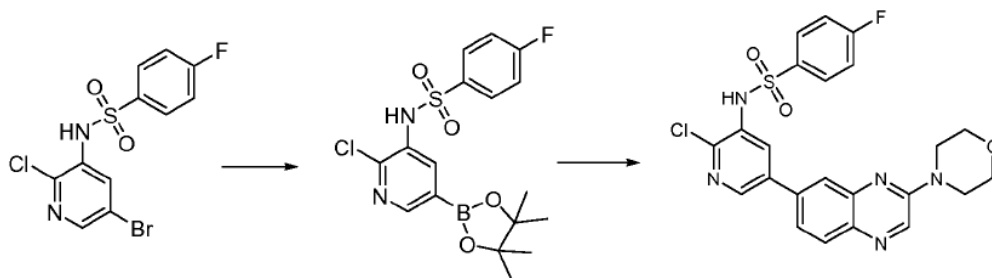


- 25 (1) 6-(6-Cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)-4-morfolinoquinolina: (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Adesis, New Castle, DE). En un vial de microondas (5 ml), se mezclaron 4-morfolino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,0429 g, 0,126 mmol), 5-bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina (0,0400 g, 0,135 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0109 g, 0,00126 mmol) y carbonato de potasio (2,0 M, 0,158 ml, 0,315 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando argón a su través durante 10 min. Se irradió el tubo con microondas a 100°C durante 10 min dos veces. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido marrón (0,0826 g). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: acetona en CHCl₃ al 30%-60%) para proporcionar un sólido de color marrón claro (0,0328 g). m/z calc. para C₂₂H₂₄ClN₃O₄, 429,1, hallado 430,1 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,22 - 3,31 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 3,86 - 4,06 (m, 6 H), 5,46 (s, 2 H), 6,92 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 2 H), 8,14 - 8,23 (m, 2 H), 8,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=5,0 Hz, 1 H).
- 30 (2) 2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinol: En un vial de microondas (2 ml), se disolvió 6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)-4-morfolinoquinolina (0,0328 g, 0,0763 mmol) en DCM (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13,0 mmol) y se agitó la disolución marrón a TA durante 2 h, entonces se calentó la mezcla a 60°C durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo marrón a metanol. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar 0,020 g de un sólido de color amarillo pálido. Se trató este sólido con unos cuantos ml de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato

de sodio, se evaporó a vacío, entonces se secó en horno de vacío durante la noche para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (0,0150 g) como el producto deseado, m/z calc. para $C_{18}H_{16}ClN_3O_2$, 341,1; hallado 342,0 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, DMSO- s_6) δ ppm 3,36 - 3,42 (m, 4 H), 3,84 - 3,96 (m, 4 H), 7,11 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,01 - 8,12 (m, 2 H), 8,20 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 11,04 (s, 1 H).

5 EJEMPLO 20 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-(4-morfolinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



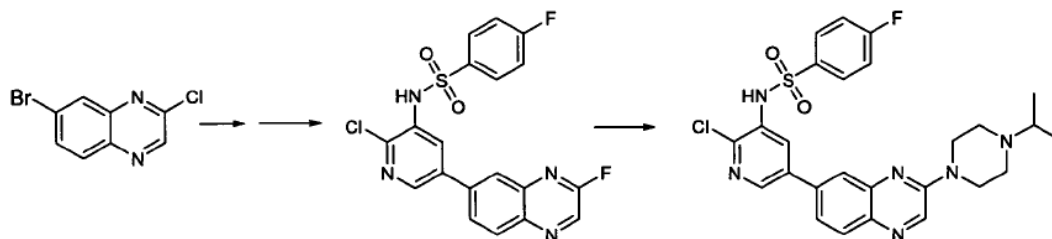
(1) N-(2-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida: (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A un vial de microondas (20 ml) se le añadieron N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (2,01 g, 5,51 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,56 g, 6,12 mmol), acetato de potasio (1,11 g, 11,3 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,236 g, 0,288 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 5 min. Se irradió el tubo con microondas a 120°C, 15 min, entonces de nuevo a 120°C durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 3,56 g de un residuo marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc en hexanos desde el 0% hasta el 50%) para proporcionar un aceite pegajoso transparente (1,53 g) que solidificó tras reposar como el producto deseado, m/z: calc. para ácido borónico $C_{11}H_9BClFN_2O_4S$: 330,0; hallado 331,0 (ácido borónico M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 - 1,41 (m, 12 H), 6,88 (s, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 2 H), 8,31 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=1,6 Hz, 1 H).

(2) 7-bromo-2-morfolinoquinoxalina: En un vial de microondas (5 ml), se disolvieron 7-bromo-2-cloroquinoxalina (0,201 g, 0,826 mmol) y morfolina (0,200 ml, 2,29 mmol) en DMF (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, entonces se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 0,451 g de un sólido amarillo. La recrystalización en DCM proporcionó un cristal de color amarillo claro (0,124 g) como el producto deseado, m/z: calc. para $C_{12}H_{12}BrN_3O$: 293,0; hallado 294,0 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,72 - 3,83 (m, 4 H), 3,83 - 3,93 (m, 4 H), 7,49 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

(3) N-(2-Cloro-5-(3-(4-morfolinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida: A un vial de microondas (5 ml) se le añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,123 g, 0,298 mmol), 7-bromo-2-morfolinoquinoxalina (0,0777 g, 0,264 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,0108 g, 0,0132 mmol) y carbonato de potasio (2,0 M, 0,330 ml, 0,660 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 10 min. Se irradió el tubo con microondas a 100°C durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (30 ml), luego con isopropanol al 25% en $CHCl_3 + NH_4OH$ al 1% (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 0,125 g de producto bruto. Se combinaron este producto bruto y un producto bruto de otro lote de reacción y se purificaron mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc en hexanos desde el 0% hasta el 100%), luego se lavaron con hexanos y DCM para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (0,144 g) como el producto deseado, m/z: calc. para $C_{23}H_{19}ClFN_5O_3S$: 499,1; hallado 500,0 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,67 - 3,91 (m, 8 H), 7,37 - 7,52 (m, 2 H), 7,70 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 3 H), 7,96 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,72 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H).

EJEMPLO 21 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



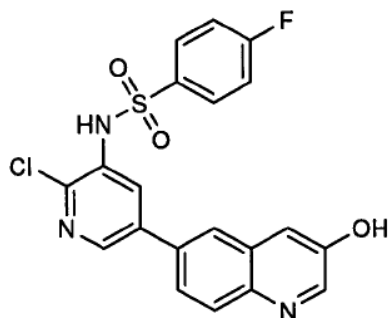
(1) 7-bromo-2-fluoroquinoxalina: (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). En un matraz de fondo redondo (150 ml), se suspendió 7-bromo-2-cloroquinoxalina (1,73 g, 7,12 mmol) en DMSO (20 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutamonio (1,0 M en THF, 8,55 ml, 8,55 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1,5 h. Se añadió agua (100 ml) y se recogió el sólido resultante, se lavó con agua y se secó al aire para obtener un sólido de color crema (1,54 g) como el producto deseado. Este compuesto no se ioniza. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 - 8,41 (m, 3 H), 8,90 - 9,14 (m, 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(3-fluoroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida: A un vial de microondas (20 ml) se le añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (1,64 g, 3,97 mmol), 7-bromo-2-fluoroquinoxalina (0,998 g, 4,40 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,169 g, 0,207 mmol) y carbonato de potasio (2,0 M, 4,97 ml, 9,94 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se desgasificó la mezcla burbujando nitrógeno a su través durante 10 min. Se irradió el tubo con microondas a 100°C durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un residuo negro/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc en hexanos al 10% - 50%) para proporcionar un sólido ceroso (1,12 g) como el producto deseado, m/z: calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 432,0; hallado 432,9 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,05 - 7,14 (m, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,82 - 7,92 (m, 2 H), 7,96 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=7,9 Hz, 1 H).

(3) N-(2-Cloro-5-(3-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida: En un vial de microondas (5 ml), se disolvieron N-(2-cloro-5-(3-fluoroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,0313 g, 0,0723 mmol) y 1-isopropilpiperazina (0,0259 ml, 0,181 mmol) en DMF (1 ml). Se agitó la disolución amarilla a 60°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con isopropanol al 10% en $\text{CHCl}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$ al 1% (2 X 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto bruto 0,0307 g). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: iPrOH (p/ NH_4OH al 10%) en CHCl_3 desde el 0% hasta el 12,5%) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (0,0210 g) como el producto deseado, m/z: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 540,2; hallado 541,1 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,04 (s, 4 H), 3,14 - 3,23 (m, 1 H), 4,00 (s, 4 H), 7,32 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,86 (m, 2 H), 7,85 - 7,97 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

EJEMPLO 22 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-hidroxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

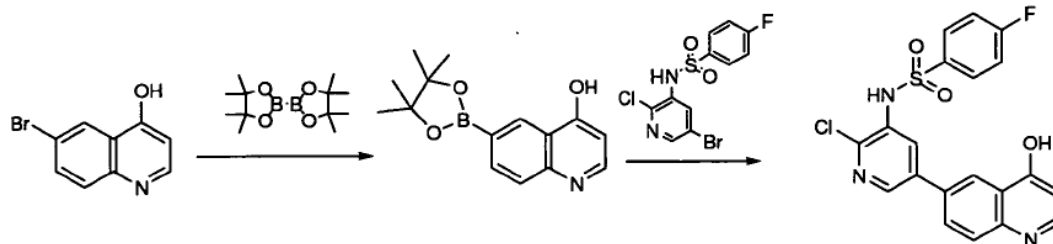


A un vial de microondas (5 ml) se le añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-

fluorobencenosulfonamida (0,129 g, 0,312 mmol), 6-bromoquinolin-3-ol (Li *et al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(7), 2000-2007) (0,0703 g, 0,314 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0128 g, 0,0156 mmol) y carbonato de potasio (2,0 M, 0,390 ml, 0,781 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 10 min. Se irradió el tubo con microondas a 100°C durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). El producto se desplazó a la fase acuosa casi exclusivamente. Se hizo pasar la fase acuosa a través de una columna BE-SCX (Varian, Palo Alto, CA, 10 g), entonces se eluyó con MeOH. La fracción de MeOH contiene el producto. Se evaporó el MeOH y se produjo un sólido marrón (0,0846 g) como el producto deseado, m/z: calc. para C₂₀H₁₃ClFN₃O₃S: 429,0; hallado 430,0 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,21 - 7,35 (m, 2 H), 7,52 - 7,65 (m, 2 H), 7,74 - 7,86 (m, 3 H), 7,89 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 8,03 - 8,15 (m, 1 H), 8,58 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H).

EJEMPLO 23 (ejemplo de referencia)

N-(2-cloro-5-(4-hidroxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

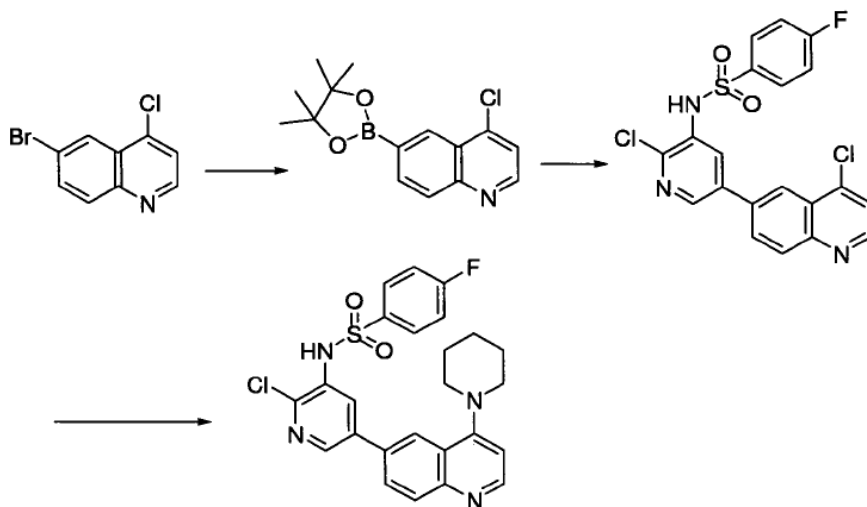


(1) 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-4-ol. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de BioBlocks, San Diego, CA y Small Molecule, Inc., Hoboken, NJ). A una suspensión de 6-bromoquinolin-4-ol (0,2 g, 0,9 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,3 g, 1 mmol), acetato de potasio (0,4 g, 4 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfo)ferroceno]paladio (II) (0,05 g, 0,07 mmol) en orden. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 90°C bajo N₂ durante 3 h. La CL/EM no mostró ningún signo de masa de material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta. Se separó el disolvente del sólido inorgánico mediante filtración. Se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (12 g) con DCM:MeOH=95%:5% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido parduzco (50 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₅H₁₈BNO₃: 271,1; hallado: 272,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (s, 12 H) 6,34 (d, J=7,31 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 1 H) 7,99 (d, J=9,50 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 10,78 (s. a., 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(4-hidroxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida. A un tubo de microondas de CEM de 5 ml se le añadieron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-4-ol (0,045 g, 0,2 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,06 g, 0,2 mmol), carbonato de sodio (0,2 ml, 0,5 mmol), Pd fibrecat PPh (al 20% en peso, 15 mg) y dioxano (3 ml). Se selló el vial y se colocó en un microondas de CEM (CEM Corp., Matthews, NC) durante 20 min a 120°C, con 100 vatios de potencia. La CL/EM mostró una masa de producto deseado como pico principal. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM/agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (12 g) con DCM:EtOAc:MeOH=85%:10%:5% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo claro (15 mg). Se cargó la fase acuosa en la resina de intercambio catiónico (Varian Mega Be-SCX, 10 g, 60 ml). Se eluyó la resina en primer lugar con agua, luego MeOH y finalmente con MeOH que contenía NH₃ (2 M). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (12 g) con DCM:EtOAc:MeOH=85%:10%:5% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo claro (50,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₀H₁₃ClFN₃O₃S: 429,2; hallado: 430,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,10 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,84, 5,19 Hz, 2 H) 7,90 - 8,02 (m, 3 H) 8,28 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 10,51 (s. a., 1 H) 11,91 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 24 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-(1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(1) 4-Cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A una suspensión de 6-bromo-4-cloroquinolina (1,5 g, 6,2 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,4 g, 9,3 mmol), acetato de potasio (2,4 g, 25 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,34 g, 0,47 mmol) en orden. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 90°C bajo N₂ durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se eliminó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se extrajo la fase acuosa más con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ con DCM:EtOAc:MeOH=85%:10%:5% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido marrón (1,45 g). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₅H₁₇BClNO₂: 289,1; hallado: 290,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (s, 12 H) 7,51 (d, J=4,82 Hz, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,81 (d, J=4,68 Hz, 1 H).

(2) N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida. A una disolución de 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (10,0 g, 48,2 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (18,8 g, 96,4 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100°C bajo N₂ durante 6 h, entonces se agitó a ta durante 20 h. Se eliminó la piridina tanto como fuese posible. Se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se suspendió el producto bruto en DCM. Entonces se recogió el sólido mediante filtración. Entonces se secó el sólido al aire durante un par de horas. La RMN y CL/EM mostraron que era el producto deseado (6,3 g). Entonces se purificó el filtrado usando cromatografía sobre SiO₂ (330 g) con hexanos:acetona=80%:20% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo claro (4,8 g). El peso combinado total era de 11,1 g. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₁H₇BrClFN₂O₂S: 363,7; hallado: 364,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 7,26 (t, J=8,77 Hz, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 2 H) 8,10 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

(3) N-(2-Cloro-5-(4-cloroquinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida. A un tubo de microondas de CEM de 5 ml se le añadieron N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,4 g, 1 mmol), 4-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,4 g, 1 mmol), carbonato de sodio (2 ml, 3 mmol), Pd fibrecat PPH (Sigma-Aldrich, St. Lois, MO) (al 20% en peso, 80 mg) y dioxano (3 ml). Se selló el vial y colocó en un microondas de CEM durante 20 min a 120°C, con 100 vatios de potencia por medio de Powermax. La CL/EM mostró una masa de producto deseado como pico principal. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM/agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y concentraron. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (120 g) con hexanos:acetona=80%:20% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo claro (270 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₀H₁₂Cl₂FN₃O₂S: 447,5; hallado: 448,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,99 (s. a., 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 2 H) 7,60 (d, J=4,68 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,99, 4,90 Hz, 2 H) 7,97 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,87 (d, J=4,68 Hz, 1 H).

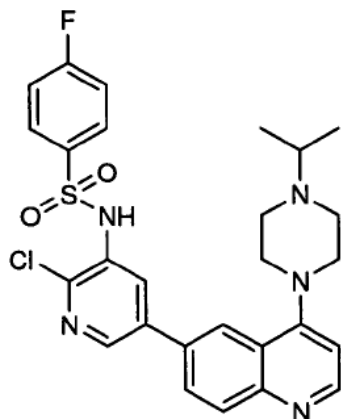
(4) N-(2-Cloro-5-(4-(1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida. A una disolución de N-(2-cloro-5-(4-cloroquinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,07 g, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió piperidina (0,05 ml, 0,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C bajo N₂ durante 20 h. Se detuvo la reacción y se enfrió hasta ta. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM/agua. Se lavó la fase orgánica más con agua, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre

SiO₂ (12 g) con hexanos:acetona=80%:20% como sistema de disolventes para proporcionar el producto como un sólido blanco. (40 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₅H₂₂ClFN₄O₂S: 496,1; hallado: 497,5 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,75 (d, J=5,26 Hz, 2 H) 1,90 (d, J=4,97 Hz, 4 H) 3,17 - 3,32 (m, 4 H) 6,90 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 2 H) 7,76 - 7,92 (m, 3 H) 8,17 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,12 Hz, 1 H).

Se prepararon los números de ejemplo 25-30 según el procedimiento descrito en el ejemplo 24.

EJEMPLO 25 (ejemplo de referencia)

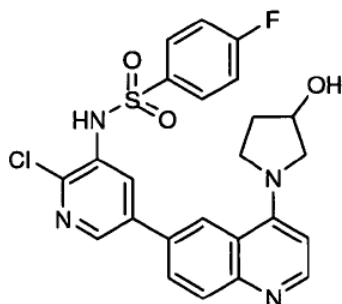
N-(2-Cloro-5-(4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



10 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₇H₂₇ClFN₅O₂S: 539,2; hallado: 540,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,58 Hz, 6 H) 2,75 - 2,95 (m, 5 H) 3,27 - 3,39 (m, 4 H) 6,93 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 7,18 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 7,77 - 7,92 (m, 3 H) 8,19 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=4,97 Hz, 1 H).

15 EJEMPLO 26 (ejemplo de referencia)

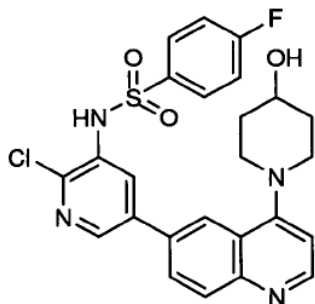
N-(2-Cloro-5-(4-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de TCI, Portland, OR). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₄H₂₀ClFN₄O₃S: 498,1; hallado: 499,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,18 - 2,23 (m, 2 H) 3,41 (q, J=2,05 Hz, 1 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,94 - 4,10 (m, 2 H) 4,66 (d, J=3,22 Hz, 1 H) 6,51 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,75 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=8,92, 4,97 Hz, 2 H) 8,03 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,32 - 8,39 (m, 2 H) 8,43 (d, J=5,70 Hz, 1 H).

EJEMPLO 27 (ejemplo de referencia)

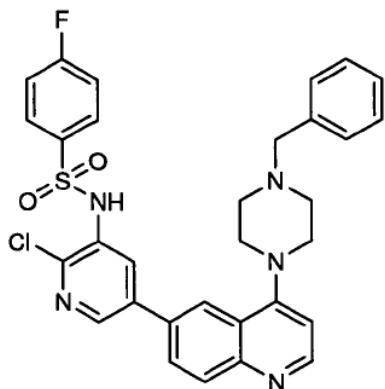
N-(2-cloro-5-(4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{25}H_{22}ClFN_4O_3S$: 493,1; hallado: 494,3 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,83 - 2,02 (m, 2 H) 2,21 (ddd, J=6,58, 3,22, 3,07 Hz, 2 H) 3,20 - 3,38 (m, 2 H) 3,56 - 3,78 (m, 2 H) 4,12 (ddd, J=8,26, 5,85, 2,85 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=5,55 Hz, 1 H) 7,19 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 7,85 (dd, J=9,06, 4,97 Hz, 3 H) 7,88 - 7,94 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,34 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=5,70 Hz, 1 H).

EJEMPLO 28 (ejemplo de referencia)

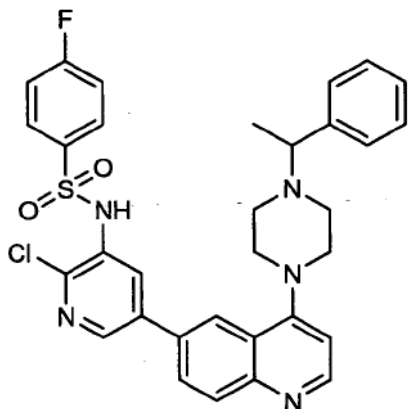
- 10 N-(5-(4-(4-Bencil-1-piperazinil)-6-quinolinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{31}H_{27}ClFN_5O_2S$: 587,2; hallado: 588,3 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,81 (s. a., 4 H) 3,33 (s. a., 4 H) 3,67 (s, 2 H) 6,92 (d, J=5,12 Hz, 1 H) 7,17 (t, J=8,48 Hz, 2 H) 7,29 - 7,44 (m, 5 H) 7,85 (dd, J=8,92, 4,82 Hz, 3 H) 8,18 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,35 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=4,97 Hz, 1 H).

EJEMPLO 29 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-(4-(1-feniletil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

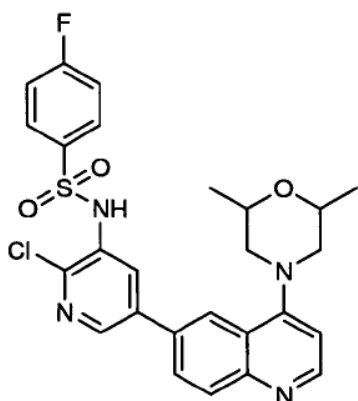


(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Chess GmbH, Mannheim, Alemania). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{32}H_{29}ClFN_5O_2S$: 601,2; hallado: 602,5 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,74 (s. a., 2 H) 2,85 (s. a., 2 H) 3,30 (s. a., 4 H) 3,53 (d, J=6,46 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=8,51 Hz, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 7,33 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 7,35 - 7,40 (m, 2 H) 7,84 (dd, J=8,90, 4,99 Hz, 3 H) 8,17 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,77 (d, J=4,89 Hz, 1 H).

5

EJEMPLO 30 (ejemplo de referencia)

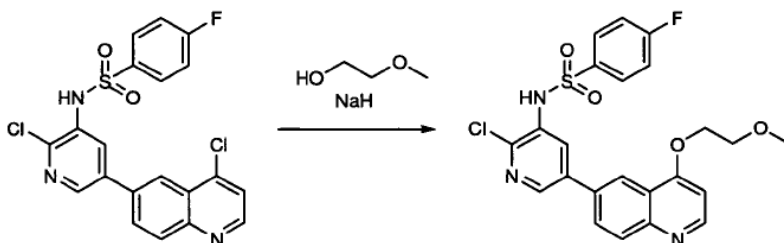
N-(2-Cloro-5-(4-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



10 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Fluka Chemie, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{26}H_{24}ClFN_4O_3S$: 526,2; hallado: 527,5 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (t, J=7,45 Hz, 6 H) 2,62 - 2,78 (m, 1 H) 2,97 - 3,11 (m, 1 H) 3,28 (d, J=11,69 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,69 Hz, 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 1 H) 4,35 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 7,18 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 7,75 - 7,93 (m, 3 H) 8,21 (d, J=10,82 Hz, 2 H) 8,30 - 8,39 (m, 1 H) 8,49 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=4,97 Hz, 1 H).

EJEMPLO 31 (ejemplo de referencia)

15 N-(2-Cloro-5-(4-(2-metoxietoxi)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

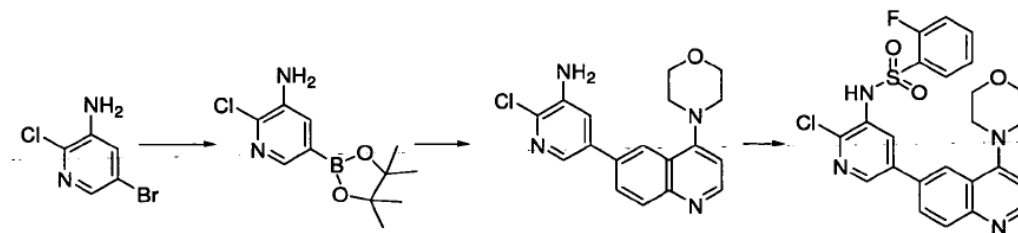


(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A una disolución de 2-metoxietanol (0,2 ml, 2 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,09 ml, 2 mmol). Tras la adición, se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla de reacción hasta ta y se continuó agitando a ta. Tras 20 min, se añadió N-(2-cloro-5-(4-cloroquinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,1 g, 0,2 mmol). Se continuó agitando durante 20 h. La CL/EM mostró conversión total. Se extinguió la reacción con agua. Se repartió la mezcla resultante entre EtOAc/agua. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO_2 (12 g) con hexanos:acetona=80%:20% como sistema de disolventes para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (25 mg). Se recogió un pico a 28 min. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (80,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{23}H_{19}ClFN_3O_4S$: 487,1; hallado: 488,4 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,53 (s, 3 H) 3,90 - 4,00 (m, 2 H) 4,35 - 4,49 (m, 2 H) 6,84 (d, J=5,26 Hz, 1 H) 7,19 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 7,88 (ddd, J=8,62, 4,17, 3,87 Hz, 3 H) 8,17 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=5,26 Hz, 1 H).

30

EJEMPLO 32 (ejemplo de referencia)

N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida



(1) 2-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A un tubo de microondas de 5 ml se le añadieron 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,1 g, 0,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,2 g, 0,7 mmol), acetato de potasio (0,2 g, 2 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (ii) (0,03 g, 0,04 mmol) y dioxano (3 ml). Se selló el vial y se colocó en un microondas Initiator de Biotage (Biotage, Charlottesville, VA) durante 20 min a 110°C. La CL/EM no mostró ningún signo de material de partida. Se eliminó el dioxano a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (12 g) con hexanos:acetona=85%:15% como sistema de disolventes para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (75 mg). Se recogió un pico a los 38 min. Se concentró el disolvente para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (75 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₁H₁₆BClN₂O₂: 254,1; hallado: 255,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 4,03 (s. a., 2 H) 7,40 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=1,61 Hz, 1 H).

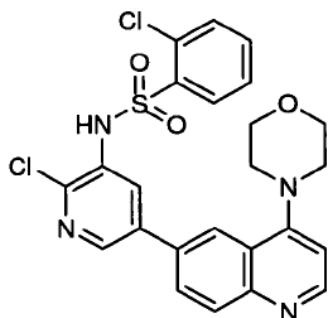
(2) 2-Cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-amina. A un tubo de microondas de CEM de 5 ml se le añadieron 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (0,3 g, 1 mmol), 6-bromo-4-morfolinoquinolina (0,32 g, 1,5 mmol), carbonato de sodio (1 ml, 2,5 mmol), Pd-fibrecaat (al 20% en peso, 60 mg) y dioxano (3 ml). Se selló el tubo y se colocó en un microondas de CEM durante 20 min. a 130°C, con 100 vatios de potencia por medio de Powermax. La CL/EM mostró una masa de producto deseado como pico principal. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM/agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (40 g) con DCM:EtOAc:MeOH=70%:26%:4% como sistema de disolventes para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (250 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₈H₁₇ClN₄O: 340,1; hallado: 341,4 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,22 - 3,33 (m, 4 H) 3,96 - 4,06 (m, 4 H) 4,25 (s. a., 2 H) 6,93 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1 H) 8,15 (td, J=6,14, 2,48 Hz, 3 H) 8,79 (d, J=4,97 Hz, 1 H).

(3) N-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida. A una disolución de 2-cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-amina (0,07 g, 0,2 mmol) en piridina (8 ml) se le añadió cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (0,3 ml, 2 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100°C bajo N₂ 20 h. Se eliminó la piridina tanto como fuese posible. Se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (12 g) comenzando con hexano:acetona=70%:30%, luego DCM:EtOAc:MeOH=80%:15%:5%. Se recogieron los picos a los 22 y 25 min y se combinaron. Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvieron estas mezclas mono y bis en MeOH y se trataron con K₂CO₃. Tras agitar durante 20 min a ta, se concentró el disolvente. Se disolvió el residuo en agua y se neutralizó hasta pH ~7. Se extrajo la mezcla resultante con CHCl₃ (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas en MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (50 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₄H₂₀ClFN₄O₃S: 498,1; hallado: 499,5 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,95 (d, J=5,12 Hz, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,79 - 7,95 (m, 2 H) 8,15 - 8,26 (m, 2 H) 8,34 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=4,97 Hz, 1 H).

Se prepararon los ejemplos 33 y 34 según el procedimiento descrito en el ejemplo 32.

EJEMPLO 33 (ejemplo de referencia)

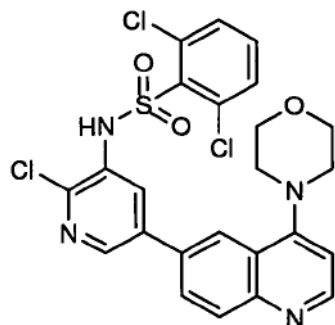
2-Cloro-N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)bencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Avocado Research, Ward Hills, MA). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_3S$: 514,1; hallado: 515,5 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,95 (d, J=5,12 Hz, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,79 - 7,95 (m, 2 H) 8,15 - 8,26 (m, 2 H) 8,34 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=4,97 Hz, 1 H).

EJEMPLO 34 (ejemplo de referencia)

2,6-Dicloro-N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)bencenosulfonamida



- 10
- 15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Alfa Aesar, Ward Hills, MA). A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama se le añadieron 2-cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-amina (0,07 g, 0,2 mmol) y THF (8 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C seguido por la adición de bis(trimetilsilil)amida de sodio, disolución 1,0 m en tetrahidrofurano (0,4 ml, 0,4 mmol). Tras la adición, se continuó agitando a 0°C bajo N_2 . Tras 30 min, se añadió cloruro de 2,6-diclorobenceno-1-sulfonilo (0,07 g, 0,3 mmol) en la mezcla de reacción. Tras la adición, se continuó agitando a 0°C, entonces se calentó lentamente hasta ta durante la noche. Se extinguió la reacción con agua. Se concentró el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO_2 (12 g) con DCM:EtOAc:MeOH=70%:26%:4% como sistema de disolventes para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (63,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{24}H_{19}Cl_3N_4O_3S$: 548,1; hallado: 549,4 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,21 - 3,38 (m, 4 H) 3,93 - 4,11 (m, 4 H) 6,94 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 7,85 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,39 - 8,50 (m, 2 H) 8,81 (d, J=4,97 Hz, 1 H).
- 20

EJEMPLO 35 (ejemplo de referencia)

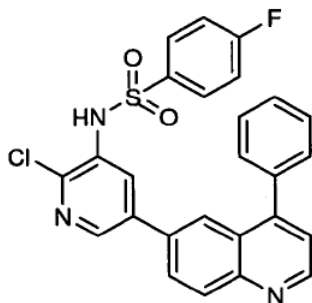
N-(2-Cloro-5-(4-(2-metoxi-3-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Frontier Scientific, Inc., Logan, UT). A un tubo de microondas de CEM de 5 ml se le añadieron N-(2-cloro-5-(4-cloroquinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,07 g, 0,2 mmol), ácido 2-metoxipiridin-3-borónico hidratado (0,07 g, 0,5 mmol), carbonato de sodio (0,2 ml, 0,5 mmol), Pd fibrecat PPh (al 20% en peso, 15 mg) y dioxano (3 ml). Se selló el vial y se colocó en un microondas de CEM durante 20 min. a 120°C, con 100 vatios de potencia. La CL/EM mostró una masa de producto deseado como pico principal. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM/agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre SiO₂ (12 g) con hexanos:acetona=80%:20% como sistema de disolventes para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (25 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₆H₁₈ClFN₄O₃S: 520,1; hallado: 521,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,06 - 7,19 (m, 3 H) 7,42 (d, J=4,53 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=7,31, 1,90 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 7,90 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,40 (dd, J=5,04, 1,97 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=4,38 Hz, 1 H).
- 10
- 15

EJEMPLO 36 (ejemplo de referencia)

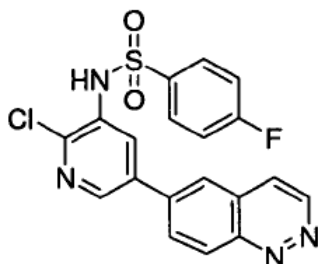
N-(2-Cloro-5-(4-fenil-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Sigma, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₆H₁₇ClFN₄O₃S: 489,1; hallado: 490,3 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,01 - 7,12 (m, 2 H) 7,44 (d, J=4,53 Hz, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 5 H) 7,78 (dd, J=9,06, 4,97 Hz, 2 H) 7,92 (dd, J=8,77, 2,19 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 9,02 (d, J=4,53 Hz, 1 H).

EJEMPLO 37

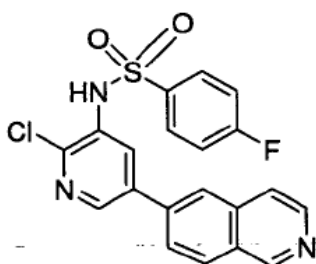
- 25 N-(2-Cloro-5-(6-cinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Inogen Laboratories Private Limited, Begumpet Hyerabad, India). Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con 6-bromocinolina (150 mg, 0,7 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (296 mg, 0,7 mmol), carbonato de sodio anhidro (228 mg, 2,2 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (37 mg, 0,05 mmol) y dioxano-H₂O(2:1, 3 ml). Se selló el recipiente de reacción y se agitó la mezcla y se calentó a 100°C durante 1 h. Se añadió agua y se filtró la suspensión, se secó el sólido al aire. Se purificó el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (40 g), eluyendo con un gradiente del 2% al 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar N-(2-cloro-5-(cinolina-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (15 mg, rendimiento del 5,0%) como un sólido amarillo. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,8,0; hallado: 415,0(MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (t, J=8,78 Hz, 2 H) 7,83 (dd, J=8,78, 5,27 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,28-8,31 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,60 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 9,46 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H).

EJEMPLO 38 (ejemplo de referencia)

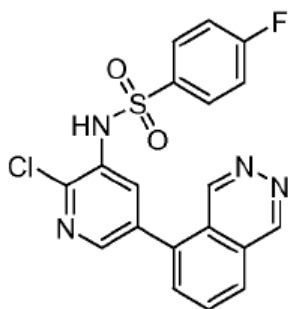
N-(2-Cloro-5-(6-isoquinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Kalexsyn, Kalamazoo, MI). Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con 6-bromoisoquinolina (120 mg, 0,58 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (262 mg, 0,6 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (32 mg, 0,04 mmol), carbonato de sodio (183 mg, 1,730 mmol) y dioxano-H₂O (2:1, 3 ml). Se selló la mezcla de reacción y se calentó a 100°C durante 1 h. Se añadió agua y se filtró la suspensión, se secó el sólido al aire. Se sometió a cromatografía el producto bruto a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (40 g), eluyendo con un gradiente de MeOH del 2% al 5% en CH₂Cl₂ para proporcionar N-(2-cloro-5-(isoquinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (20 mg, rendimiento del 8,4%) como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₀H₁₃ClFN₃O₂S:413,0; hallado: 414,0 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,82-7,85 (m, 2 H) 7,93 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,61, 1,37 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,58 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H).

EJEMPLO 39

N-(2-Cloro-5-(5-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(1) 5-Bromoftalazina: Se agitó una mezcla de tribromuro de aluminio (37 ml, 0,37 mol), tricloruro de aluminio (98 g, 0,74 mol) y (1E,2E)-1,2-bis(4-bromobenciliden)hidrazina (Dimmock, J.R. *et al*, Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 287-301) (18 g, 49 mmol) a 190°C durante 1 hora. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con agua (200 ml, 49 mmol) y disolución al 5% de ácido clorhídrico (100 ml). Entonces se basificó la mezcla con hidróxido de potasio al 15% y se extrajo meticulosamente con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla (aprox. 4:1) de 5- y 6-bromoftalazina.

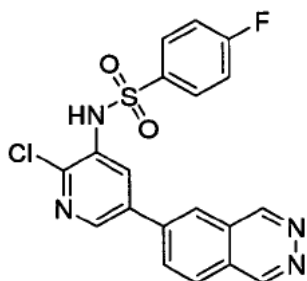
Se separaron mediante cromatografía de líquidos de fase inversa preparativa eluyendo con el 10->50% de (ACN, TFA al 0,1%)/H₂O, TFA al 0,1%. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₈H₅BrN₂: 207,9/209,9; hallado 208,9/210,9. ¹H-

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 9,74 (d, J=5,1 Hz, 2 H). 6-Bromoftalazina: EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₈H₅BrN₂: 207,9/209,9; hallado 208,9/210,9. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,14 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 9,69 (d, J=19,4 Hz, 2 H).

- 5 (2) N-(2-Cloro-5-(5-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida: Se roció con nitrógeno una suspensión de N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (149 mg, 362 μmol), 5-bromoftalazina (63 mg, 301 μmol), aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (17 mg, 23 μmol) y Na₂CO₃ (96 mg, 904 μmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) durante 5 minutos, entonces se calentó hasta 100°C durante 2 horas. Entonces se repartió la reacción entre CHCl₃/IPA 9:1 (30 ml) y NaHCO₃ al 5%
10 (10 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄, se concentró sobre sílice seca y entonces se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 1->4%/DCM. Se aisló el producto como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,0; hallado 415,0. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (t, J=8,7 Hz, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 7,96 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 8,15 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J= 2,0 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 9,79 (d, J= 1,2 Hz, 1H) 10,61 (s, 1 H).

15 EJEMPLO 40

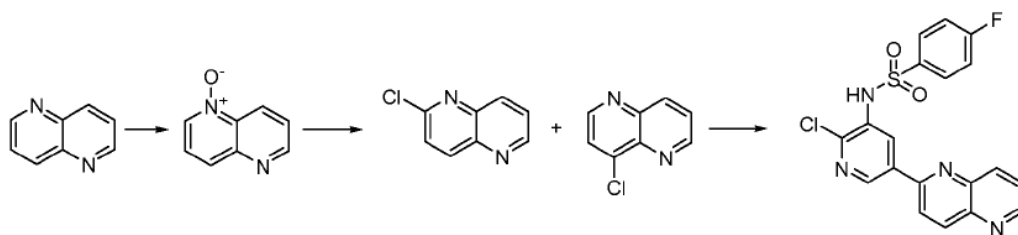
N-(2-Cloro-5-(6-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- Se roció con nitrógeno una suspensión de N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (102 mg, 247 μmol), 6-bromoftalazina (43 mg, 206 μmol), aducto de
20 dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (11 mg, 15 μmol) y Na₂CO₃ (65 mg, 617 μmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) durante 5 minutos, entonces se calentó hasta 100°C durante 2 horas. Entonces se repartió la reacción entre CHCl₃/IPA 9:1 (30 ml) y NaHCO₃ al 5% (10 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄, se concentró sobre sílice seca y entonces se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH al el 2->5%/DCM. Se aisló el producto como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,0;
25 hallado 415,0. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 8,24 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,79 (d, J= 2,1 Hz, 1 H) 9,76 (s, 2 H) 10,60 (s, 1 H).

EJEMPLO 41 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(1,5-naftiridin-2-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 30 (1) N-(1)-Óxido de 1,5-naftiridina. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 1,5-naftiridina (260 mg, 1998 μmol), CH₂Cl₂ (10 ml), ácido 3-cloroperoxibenzoico (517 mg, 2997 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 20%/EtOAc para dar el producto (223 mg, rendimiento del 76,4%). EM (ESI ión pos.) m/z
35 calc. para C₈H₆N₂O: 146,0; hallado 147,0. ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (dd, J=8,77, 6,14 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=8,92, 4,24 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,76 (dd, J=6,14, 0,88 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=9,94 Hz, 1 H) 9,12 (dd, J=4,24, 1,61 Hz, 1 H)

- (2) 2-Cloro-1,5-naftiridina. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron N-óxido de 1,5-naftiridina (198 mg, 1355 μmol), oxiclورو de fósforo (2 ml, 21457 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 8 h.
40 Se eliminó el disolvente a vacío. Se diluyó la mezcla de reacción con NaHCO₃ (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X

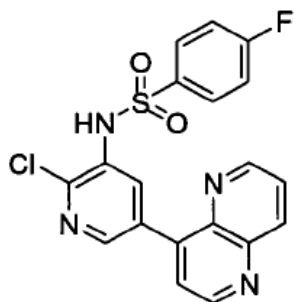
20 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (2 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 60%/hexanos para dar 2-cloro-1,5-naftiridina (78 mg, rendimiento del 35%), EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₈H₅ClN₂: 164,0; hallado 165,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,64 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, J=4,38 Hz, 1 H) 8,35 (t, J=8,77 Hz, 2 H) 8,99 (dd, J=4,17, 1,68 Hz, 1 H)

4-Cloro-1,5-naftiridina (86 mg, rendimiento del 39%), EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₈H₅ClN₂: 164,0; hallado 165,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,75 (dd, J=8,55, 4,17 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=4,68 Hz, 1 H) 8,47 (dd, J=8,62, 1,61 Hz, 1 H) 8,87 (d, J=4,68 Hz, 1 H) 9,11 (dd, J=4,09, 1,61 Hz, 1 H).

(3) N-(2-Cloro-5-(1,5-naftiridin-2-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 2-cloro-1,5-naftiridina (54 mg, 328 μmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (135 mg, 328 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (38 mg, 33 μmol), carbonato de sodio (70 mg, 656 μmol), dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 30 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (2 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 80%/hexanos para dar N-(2-cloro-5-(1,5-naftiridin-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (78 mg, rendimiento del 57%) como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,0; hallado 415,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,07 (s, 1 H) 7,16 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 7,73 (dd, J=8,55, 4,17 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,92, 4,97 Hz, 2 H) 8,11 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,83 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,94 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,09, 1,61 Hz, 1 H).

EJEMPLO 42 (ejemplo de referencia)

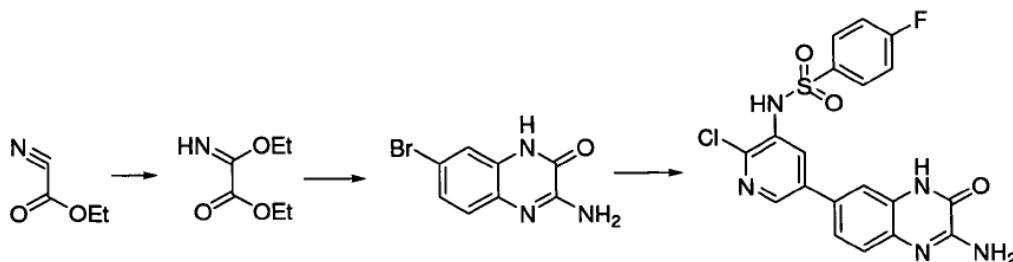
N-(2-Cloro-5-(1,5-naftiridin-4-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 4-cloro-1,5-naftiridina (40 mg, 243 μmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (100 mg, 243 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 24 μmol), carbonato de sodio (243 μl, 486 μmol), dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 30 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 70%/hexanos para dar N-(2-cloro-5-(1,5-naftiridin-4-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (46 mg, rendimiento del 46%) como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,0; hallado 415,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,09 (s, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, J=8,33 Hz, 2 H) 7,68 (d, J=4,38 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,55, 4,17 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,99, 4,90 Hz, 2 H) 8,49 - 8,56 (m, J=2,85, 2,85 Hz, 2 H) 8,58 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 9,01 (dd, J=4,17, 1,68 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=4,38 Hz, 1 H).

EJEMPLO 43 (ejemplo de referencia)

N-(5-(2-Amino-3-oxo-3,4-dihidro-6-quinoxalinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



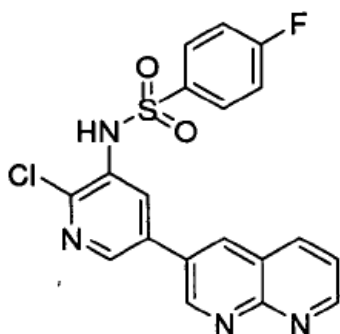
(1) 2-Etoxi-2-iminoacetato de etilo. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron cianoformiato de etilo (8 ml, 83 mmol), EtOH (10 ml, 171 mmol), pentano (30 ml). Se burbujeó gas HCl anhidro a la disolución a -15°C durante tres horas. Se separó el sólido por filtración y se lavó con EtOH, éter. Tras el secado, se suspendió el sólido en Et₂O (60 ml), entonces se añadió Et₃N (12 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el sólido por filtración y se lavó con Et₂O. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (7,2 g, rendimiento del 60%) como producto bruto que se usó durante la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

(2) 3-Amino-7-bromoquinoxalin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,87 g, 10,00 mmol), 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (1,60 g, 11,0 mmol), EtOH (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se separó el sólido por filtración y se lavó con EtOH para dar 3-amino-7-bromoquinoxalin-2(1H)-ona (1,43 g, rendimiento del 59,6%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₈H₆BrN₃O: 239, 241 hallado: 240, 242. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,07 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,12 - 7,33 (m, 3 H) 7,40 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 12,16 (s, 1 H)

(3) N-(5-(2-Amino-3-oxo-3,4-dihidro-6-quinoxalinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 3-amino-7-bromoquinoxalin-2(1H)-ona (120 mg, 501 μmol), N-(2-cloro-5-(1,5-dimetil-2,4-dioxa-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (200 mg, 501 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 50 μmol), carbonato de sodio (501 μl, 1003 μmol), dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (1 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ para dar N-(5-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (38 mg, rendimiento del 17%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₃ClFN₅O₃S: 445,0; hallado 446,0. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ ppm 12,28 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H).

EJEMPLO 44 (ejemplo de referencia)

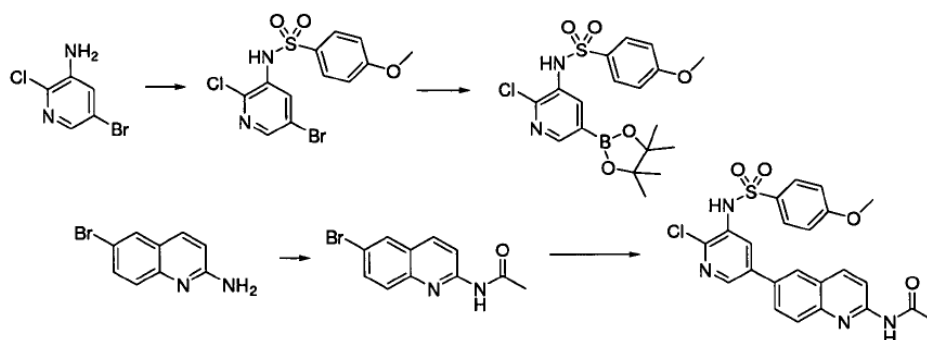
N-(2-Cloro-5-(1,8-naftiridin-3-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Princeton Biomolecular Research, Inc., Monmouth Junction, NJ). A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 3-bromo-1,8-naftiridina (73 mg, 351 μmol), N-(2-cloro-5-(1,5-dimetil-2,4-dioxa-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (140 mg, 351 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (41 mg, 35 μmol), carbonato de sodio (351 μl, 702 μmol), dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 20 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (2 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ para dar N-(2-cloro-5-(1,8-naftiridin-3-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (98 mg, rendimiento del 67%) como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,0; hallado 415,0. ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,30 (t, J=8,77 Hz, 2 H) 7,76 (dd, J=8,18, 4,38 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J=8,99, 5,04 Hz, 2 H) 8,44 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=8,18, 1,90 Hz, 1 H) 8,70 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=2,48 Hz, 1 H) 9,15 (dd, J=4,38, 1,90 Hz, 1 H) 9,39 (d, J=2,48 Hz, 1 H).

EJEMPLO 45 (ejemplo de referencia)

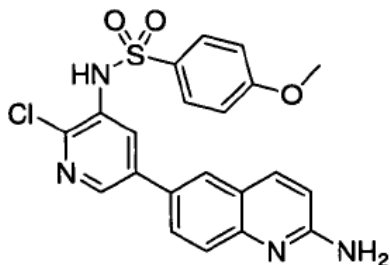
N-(6-(6-Cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-2-quinolinil)acetamida



- (1) N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO y Fluka Chemie, Buchs, Suiza). Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (2,50 g, 12,1 mmol) y 24 ml de THF y se enfrió la disolución hasta -78°C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente LiHMDS 1,0 M (24,1 ml, 24,1 mmol) y se agitó la disolución durante 10 min a -78°C . Se añadió lentamente cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (3,49 g, 16,9 mmol) disuelto en una cantidad mínima de THF (~5 ml), y se retiró el baño de enfriamiento tras 10 min. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se extinguió con NH_4Cl saturado. Se separaron las fases, y se diluyó la porción orgánica con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1 N y salmuera. Se secó la porción orgánica con MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se disolvió el material bruto en CH_2Cl_2 (~20 ml) y se añadió éter (~40 ml) en porciones a lo largo de 15 min. Tras permitir que reposase en el congelador durante 1 h, se filtraron los sólidos y se lavaron con éter. Se aisló N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (3,127 g, rendimiento del 68,7%) como un sólido cristalino blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 377,6; hallado 378,8.
- (2) N-(2-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida. Se cargó un frasco de presión con acetato de potasio (2,43 g, 24,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,15 g, 12,4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,675 g, 0,826 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (3,12 g, 8,26 mmol) y 15,7 ml de dioxano. Se purgó el frasco con argón y se selló, y se calentó la mezcla a 90°C durante 4 h. La CL/EM mostró el producto deseado como el principal (masa observada = ácido borónico). Se diluyó la mezcla con 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 en gel de sílice EtOAc al 0-50%/Hex para proporcionar N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (3,023 g, rendimiento del 86,2%) como un sólido ceroso blanco tras secar a vacío. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BClN}_2\text{O}_5\text{S}$: 424,7; hallado 342,9 (M+1 ácido borónico).
- (3) N-(6-Bromoquinolin-2-il)acetamida. Se cargó un tubo de reacción de Pyrex con 6-bromoquinolin-2-amina (200 mg, 897 μmol) y anhídrido acético (1692 μl , 17932 μmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 45°C . Tras 3 h, la CL/EM no mostró conversión. Se añadió DMAP catalítica, y se continuó calentando durante 2 h. Se observó conversión traza. Se aumentó la temperatura hasta 100°C y se agitó la reacción durante la noche. La CL/EM mostró conversión completa por la mañana. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se filtraron los sólidos y se enjuagaron con éter para proporcionar N-(6-bromoquinolin-2-il)acetamida (150 mg, rendimiento del 63,1%) como un sólido marrón. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$: 265,1/267,1; hallado 264,9/267,0.
- (4) N-(6-(6-Cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-2-quinolinil)acetamida. Se cargó un tubo de reacción con carbonato de sodio acuoso 2,0 M (356 μl , 713 μmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16 mg, 14 μmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (111 mg, 261 μmol), N-(6-bromoquinolin-2-il)acetamida (63 mg, 238 μmol) y 1,2 ml de EtOH. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 90°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 y agua, y se llevó la porción acuosa hasta pH 7-8 con HCl 2 N. Se separaron las fases, se extrajo la fase 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 en gel de sílice usando un gradiente de CH_2Cl_2 en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1. Se purificó adicionalmente este material mediante trituración en MeOH. La filtración de los sólidos, seguido por lavado con MeOH y secado proporcionaron N-(6-(6-cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)quinolin-2-il)acetamida (35 mg, rendimiento del 30%) como un sólido blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 482,9/484,9; hallado 483,0/485,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,18 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 7,10-7,14 (m, 2 H), 7,71-7,75 (m, 2 H), 7,90-7,92 (m, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 8,07-8,08 (m, 1 H), 8,22-8,23 (m, 1 H), 8,35-8,44 (m, 2 H), 8,69-8,70 (m, 1 H), 10,27 (s a, 1 H), 10,90 (s a, 1 H).

EJEMPLO 46 (ejemplo de referencia)

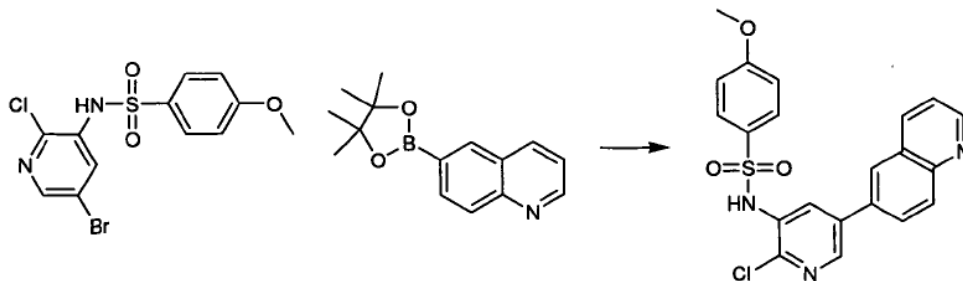
N-(5-(2-Amino-6-quinolinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida



Se cargó un tubo de reacción con carbonato de sodio (353 μ l, 706 μ mol), Pd(Ph₃P)₄ (16 mg, 14 μ mol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (100 mg, 235 μ mol), 6-bromoquinolin-2-amina (53 mg, 235 μ mol) y 1,2 ml de EtOH. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 90°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Se secó la porción orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el material bruto en MeOH/DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, ACN al 10-90%/TFA al 0,1% en agua a lo largo de 15 min. Se llevó la porción acuosa hasta ~pH 7 y se extrajo. Se secó la porción orgánica, se secó y se concentró para proporcionar N-(5-(2-aminoquinolin-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (12 mg, rendimiento del 12%) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₁H₁₇ClN₄O₃S: 440,9/442,9; hallado 441,0/443,0. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 6,88 (s a, 2 H), 6,89 (d, 1 H, J = 8), 7,15-7,18 (m, 2 H), 7,61 (d, 1 H, J = 8), 7,75-7,80 (m, 3 H), 7,97-8,00 (m, 2 H), 8,03-8,06 (m, 1 H), 8,62-8,63 (m, 1 H), 10,46 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 47 (ejemplo de referencia)

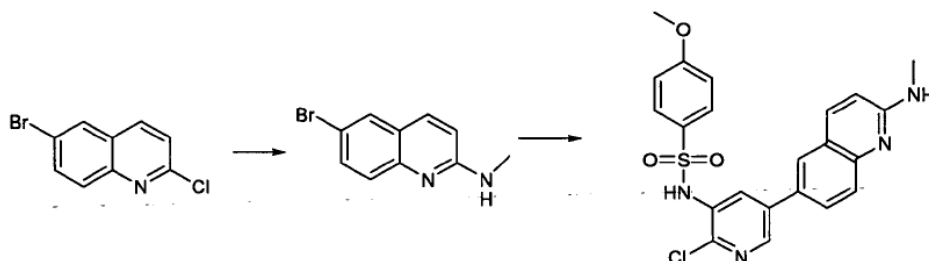
N-(2-Cloro-5-(6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de AstaTech, Inc. Princeton, NJ). Se cargó un tubo de presión sellado de 15 ml con N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (120 mg, 0,318 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (90 mg, 0,350 mmol) en etanol (1,5 ml). A esto se le añadió el 5% en moles de Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,016 mmol) y Na₂CO₃ (2 M, 0,4 ml). Se purgó el matraz con argón, se selló y se agitó a 90°C durante 4 horas. Se repartió la mezcla bruta entre agua y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se llevaron los sólidos a cantidad mínima de cloruro de metileno y se purificaron por medio de ISCO, columna RediSep® de 40 g (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) con un gradiente del 20-100% de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el material deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₁H₁₆ClN₃O₃S: 425,1; hallado 426,1 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 7,12 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,63 (dd, J=8,36, 4,25 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,05 (dd, J=8,95, 1,81 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 1 H) 8,32 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 8,72 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,97 (dd, J=4,16, 1,32 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

EJEMPLO 48 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(2-(metilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida

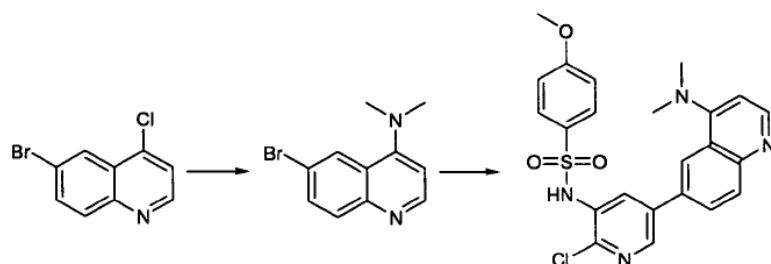


(1) 6-Bromo-N-metilquinolin-2-amina: A una disolución de 6-bromo-2-cloroquinolina (200 mg, 0,825 mmol) en etanol (1,5 ml) se le añadió metilamina (192 mg, 2,474 mmol). Se irradió la reacción en el microondas a 100°C durante 90 minutos. Se enfrió el material bruto hasta temperatura ambiental, se repartió entre agua y cloruro de metileno y se extrajo con 15 ml de cloruro de metileno (3X). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el sólido resultante mediante ISCO con un gradiente del 10-40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado.

(2) N-(2-Cloro-5-(2-(metilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida: En un tubo de presión sellado de 15 ml se añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (140 mg, 0,329 mmol), 6-bromo-N-metilquinolin-2-amina (65 mg, 0,274 mmol), carbonato de sodio (2 M, 0,4 ml) y el 8% en moles de $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0,022 mmol), en etanol (1,5 ml). Se agitó la reacción a 75°C durante 16 horas. Se aisló el material deseado mediante HPLC de fase inversa de Gilson (Gilson, Middleton, WI) con un gradiente del 15-90% de ACN en agua con TFA al 0,1% como modificador. Tras la basificación con bicarbonato de sodio saturado y la extracción con cloruro de metileno, se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{22}H_{19}ClN_4O_3S$: 454,9; hallado 455,9 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,93 (d, J=4,69 Hz, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,82 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=4,11 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,71 Hz, 1 H) 7,68 - 7,77 (m, 3 H) 7,89 - 7,99 (m, 3 H) 8,59 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

EJEMPLO 49 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-(dimetilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida



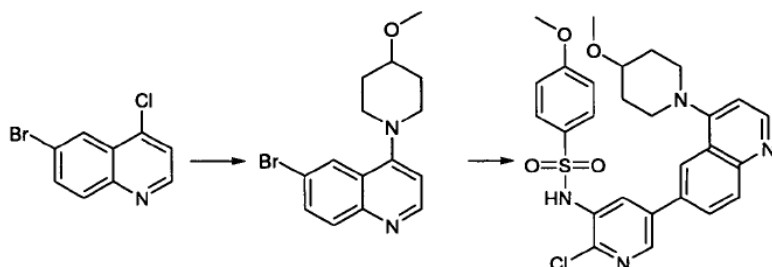
(1) 6-Bromo-N,N-dimetilquinolin-4-amina: En un tubo de microondas de 5 ml se añadieron 6-bromo-4-cloroquinolina (180 mg, 0,742 mmol), dimetilamina (al 40% en peso en agua, 0,7 ml) en EtOH (0,8 ml). Se selló el tubo y se irradió a 120°C durante 30 minutos. Se enfrió el producto bruto hasta temperatura ambiental, se repartió entre agua y cloruro de metileno y se extrajo con DCM (3X). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el material deseado. Se continuó con el material como tal.

(2) N-(2-Cloro-5-(4-(dimetilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida: En un tubo de presión sellado de 15 ml se añadieron 6-bromo-N,N-dimetilquinolin-4-amina (80 mg, 0,319 mmol), N-(2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (189 mg, 0,446 mmol), carbonato de sodio (2 M, 0,5 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ al 8% en moles en EtOH (2,0 ml). Se purgó el tubo con argón durante 10 minutos, se rellenó de nuevo con argón, se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado durante 6 horas. Se repartió el producto bruto entre partes iguales de agua y cloruro de metileno, se extrajo con 20 ml de cloruro de metileno (3X), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se llevaron los sólidos resultantes a partes iguales de MeOH y DMSO y se purificaron mediante HPLC de fase inversa de Gilson con un gradiente del 15-90% de ACN en agua con TFA al 0,1% como modificador. Tras la basificación con bicarbonato de sodio saturado y la extracción con cloruro de metileno (3X, 10 ml), se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el material deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{23}H_{21}ClN_4O_3S$: 469,0; hallado 469,0 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,13 (s, 6 H) 3,81 (s, 3 H) 6,94 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H)

7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,93 - 7,98 (m, 2 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,21 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H).

EJEMPLO 50 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-(4-metoxi-1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida



5

(1) 6-Bromo-4-(4-metoxipiperidin-1-il)quinolina: (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Oakwood Products Inc., Columbia, SC, BioBlocks, San Diego, CA y Aldrich, St. Louis, MO). Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 6-bromo-4-cloroquinolina (150 mg, 0,619 mmol) y 4-metoxipiperidina (712 mg, 6,186 mmol), en EtOH (0,8 ml). Se irradió el tubo a 135°C durante 3 horas. Se concentró el material bruto a vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N y se extrajo con EtOAc (2X, 15 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar el material deseado.

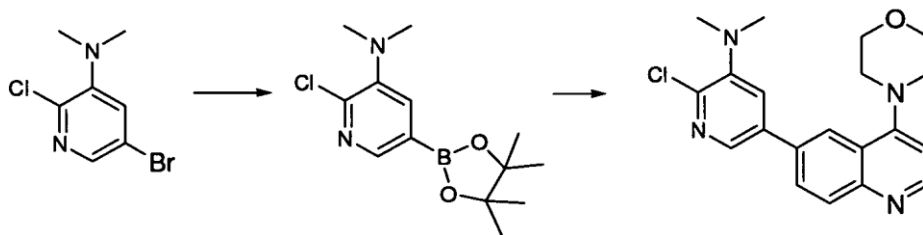
10

(2) N-(2-Cloro-5-(4-(4-metoxi-1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida: En un tubo de presión sellado de 15 ml se añadieron 6-bromo-4-(4-metoxipiperidin-1-il)quinolina (54 mg, 0,168 mmol), N-(2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (100 mg, 0,235 mmol), carbonato de sodio (2 M, 0,3 ml) y Pd(PPh₃)₄ al 8% en moles en EtOH (2,0 ml). Se purgó el tubo con argón durante 10 minutos, se relleno de nuevo con argón, se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado durante 3 horas. Se repartió el producto bruto entre partes iguales de agua y DCM y se extrajo con DCM (3X, 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se llevaron los sólidos resultantes a partes iguales de MeOH y DMSO y se purificaron mediante HPLC de fase inversa de Gilson con un gradiente del 20-95% de ACN en agua con TFA al 0,1% como modificador. Tras la basificación con bicarbonato de sodio saturado y la extracción con cloruro de metileno (3X, 10 ml), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₇H₂₇ClN₄O₄S: 539,0; hallado 539,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H) 3,32 (dd, 2 H) 3,57 (s, 3H) 3,67 - 3,78 (m, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 7,27 - 7,36 (m, 3 H) 7,96 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 8,19 - 8,25 (m, 1 H) 8,28 - 8,33 (m, 2 H) 8,39 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,85 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,94 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

25

EJEMPLO 51 (ejemplo de referencia)

2-Cloro-N,N-dimetil-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinamina



(1) 2-Cloro-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina: (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Small Molecule, Inc., Hoboken, NJ). A un vial de microondas (5 ml), se le añadieron 5-bromo-2-cloro-N,N-dimetilpiridin-3-amina (0,504 g, 2,14 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,606 g, 2,39 mmol), acetato de potasio (0,536 g, 5,46 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0887 g, 0,109 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se desgasificó la mezcla burbujando nitrógeno a su través durante 5 min. Se irradió el tubo con microondas a 120°C durante 15 min, luego de nuevo a 120°C durante 10 min. Se extinguió la reacción añadiendo agua (40 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc en hexanos al 0%-20%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (0,364 g). m/z: calc. para ácido borónico C₇H₁₀BClN₂O₂; 200,0, hallado: 201,1 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (s, 12 H), 2,86 (s, 6 H), 7,67 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=1,6 Hz, 1

30

35

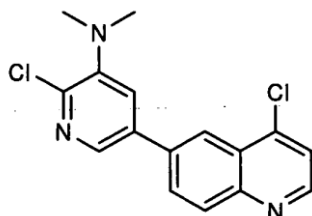
40

H).

(2) 2-Cloro-N,N-dimetil-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinamina: A un vial de microondas (5 ml), se le añadieron 2-cloro-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (0,102 g, 0,362 mmol), 6-bromo-4-morfolinoquinolina (0,112 g, 0,382 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0149 g, 0,0182 mmol) y carbonato de potasio (0,500 ml, 1,00 mmol) en 2,5 ml de 1,4-dioxano. Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 10 min. Se irradió el tubo con microondas a 100°C durante 10 min. Se enfrió la reacción hasta ta, entonces se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: isopropanol en CHCl₃ al 0%-10%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,0864 g). m/z: calc. para C₂₀H₂₁ClN₄O; 368,1, hallado: 369,1 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,96 (s, 6 H), 3,24 - 3,34 (m, 4 H), 3,95 - 4,07 (m, 4 H), 6,94 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,5, 3,1 Hz, 2 H), 8,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,80 (d, J=5,0 Hz, 1 H).

EJEMPLO 52 (ejemplo de referencia)

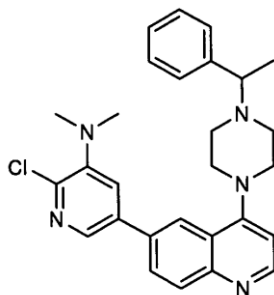
15 2-Cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-N,N-dimetil-3-piridinamina



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de ECA International, Palatine, IL). A un vial de microondas (5 ml), se le añadieron 2-cloro-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (0,110 g, 0,390 mmol), 6-bromo-4-cloroquinolina (0,102 g, 0,419 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0183 g, 0,0224 mmol) y carbonato de potasio (0,500 ml, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 10 min. Se irradió el tubo con microondas a 100°C durante 10 min. Se enfrió la reacción hasta TA, entonces se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: acetona en hexanos al 0%-30%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,0884 g). m/z: calc. para C₁₆H₁₃Cl₂N₃; 317,0, hallado: 318,1 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,97 (s, 6 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J=5,3, 2,0 Hz, 2 H), 8,84 (d, J=4,7 Hz, 1 H).

EJEMPLO 53 (ejemplo de referencia)

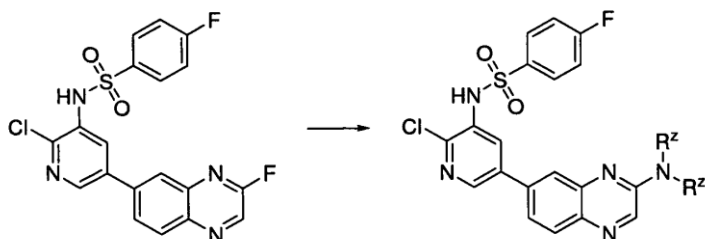
30 2-Cloro-N,N-dimetil-5-(4-(4-(1-feniletil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinamina



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Chess GmbH, Mannheim, Alemania). A un vial de microondas (5 ml), se le añadieron 2-cloro-5-(4-cloroquinolin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-3-amina (0,0846 g, 0,266 mmol) y 1-(1-feniletil)-piperazina (0,125 ml, 0,665 mmol) en DMSO (4 ml). Se agitó la mezcla a 90°C durante 2,5 h, a 110°C durante 3 h, entonces a TA durante la noche. Se repartió la reacción entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: acetona en hexanos al 0%-50%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,0886 g). m/z: calc. para C₂₈H₃₀ClN₅; 471,2, hallado: 472,2 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,63 - 2,89 (m, 4 H), 2,94 (s, 6 H), 3,29 (t, J=4,4 Hz, 4 H), 3,51 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,42 (m, 5 H), 7,56 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1 H),

8,10 - 8,20 (m, 2 H), 8,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=5,0 Hz, 1 H).

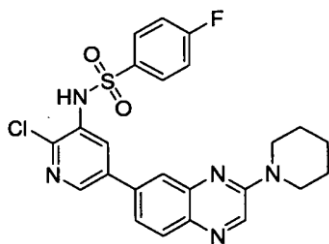
Síntesis representativa de derivados de quinoxalina 3-amino sustituida:



- 5 A una disolución de N-(2-cloro-5-(3-fluoroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (40 mg, 92 μ mol) en DMSO (1 ml) se le añadió la amina (1 M en DMF, 231 μ l, 231 μ mol) y DMSO (0,57 ml). Se calentó la reacción hasta 60°C durante 24 h. Entonces se enfrió la reacción hasta 23°C y se sometió a purificación dirigida por masa para dar el producto como un sólido amarillo. R² son sustituyentes típicos en aminas y pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo.

EJEMPLO 54 (ejemplo de referencia)

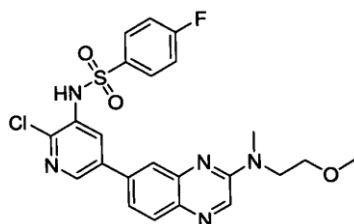
- 10 N-(2-Cloro-5-(3-(1-piperidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₄H₂₁ClFN₅O₂S: 497,1; hallado 498,0. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (m, 6 H) 3,83 - 3,84 (m, 4 H) 7,07 (s, 1 H) 7,14 - 7,16 (m, 2 H) 7,51 - 7,54 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 3 H) 7,95 - 7,98 (d, J=9 Hz, 1 H) 8,32 - 8,33 (d, J=3 Hz, 1 H) 8,49 - 8,50 (d, J=3 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H).

EJEMPLO 55 (ejemplo de referencia)

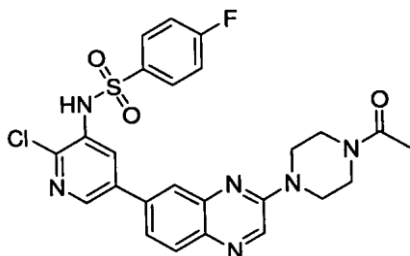
N-(2-Cloro-5-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich o Sigma, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₃H₂₁ClFN₅O₃S: 501,1; hallado 502,0. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,35 - 3,38 (d, J=8,04 Hz, 6 H) 3,69 - 3,72 (t, 5,33 Hz, 2 H) 3,93 (t, J=5,33 Hz, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,48, 2,05 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H).

EJEMPLO 56 (ejemplo de referencia)

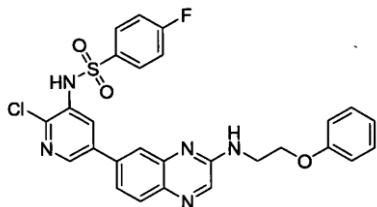
N-(5-(3-(4-Acetil-1-piperazinil)-6-quinoxalinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{23}H_{21}ClFN_5O_3S$: 540,1; hallado 541,2. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 3,67 - 3,76 (m, 2 H) 3,85 (m, 4 H) 3,89 - 3,98 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,62 (dd, J=8,55, 2,12 Hz, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 3 H) 8,03 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

EJEMPLO 57 (ejemplo de referencia)

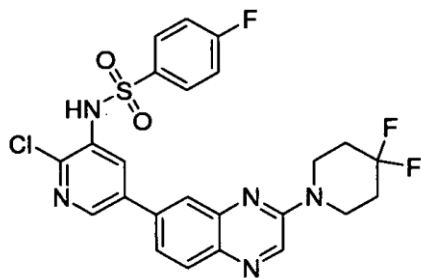
N-(2-Cloro-5-(3-((2-fenoxietil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 10 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{27}H_{21}ClFN_5O_3S$: 549,1; hallado 550,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,01 - 4,08 (m, 2 H) 4,28 (t, J=4,97 Hz, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 4 H) 7,17 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,56 (dd, J=8,48, 2,05 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 3 H) 7,99 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,27 - 8,35 (m, 2 H) 8,51 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

EJEMPLO 58 (ejemplo de referencia)

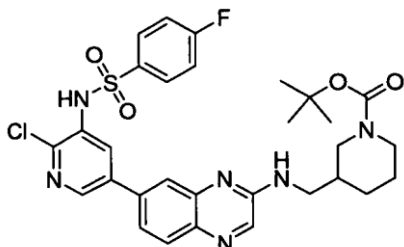
- 15 N-(2-Cloro-5-(3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{24}H_{19}ClF_3N_5O_2S$: 533,1; hallado 534,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,15 (m, 4 H) 3,97 - 4,03 (m, 4 H) 7,01 (s, 1 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 3 H) 8,02 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

EJEMPLO 59 (ejemplo de referencia)

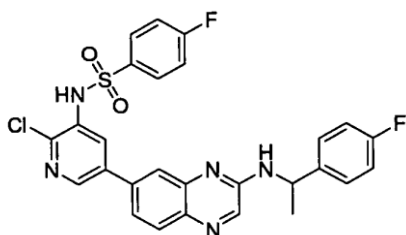
3-(((7-(6-Cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-2-quinoxalinil)amino)metil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Asta Tech, Inc., Princeton, NJ). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{30}H_{32}ClFN_6O_4S$: 626,2; hallado 626,8. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 9 H) 1,71 (m, 2 H) 1,92 - 2,09 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 3,27 - 3,59 (m, 4 H) 3,93 (m, 1 H) 7,09 - 7,25 (m, 3 H) 7,61 (m, 1 H) 7,81 - 7,94 (m, 3 H) 8,04 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,22 - 8,30 (m, 1 H) 8,41 - 8,54 (m, 2 H).

EJEMPLO 60 (ejemplo de referencia)

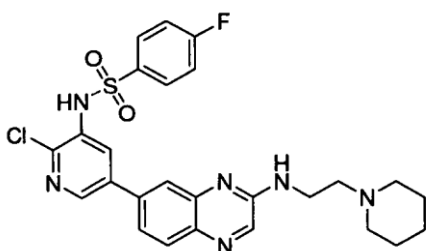
- 10 N-(2-Cloro-5-(3-((1-(4-fluorofenil)etil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{27}H_{20}ClF_2N_5O_2S$: 551,1; hallado 552,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,68 (d, $J=6,72$ Hz, 3 H) 5,33 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H) 6,99 - 7,25 (m, 5 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,55 (dd, $J=8,48, 1,90$ Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=8,33$ Hz, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 2 H) 8,47 (d, $J=2,19$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 61 (ejemplo de referencia)

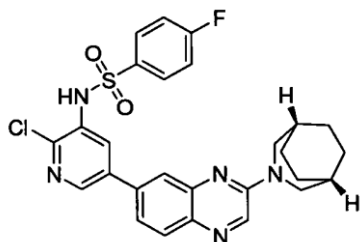
N-(2-Cloro-5-(3-((2-(1-piperidinil)etil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{26}H_{26}ClFN_6O_2S$: 540,2; hallado 540,8. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,93 - 2,14 (m, 8 H) 2,76 (m, 2 H) 3,43 (m, 2 H) 4,08 (m, 2 H) 7,05 (s. a., 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,58 (dd, $J=8,48, 2,05$ Hz, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 3 H) 8,01 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,32 - 8,44 (m, 2 H) 8,49 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 62 (ejemplo de referencia)

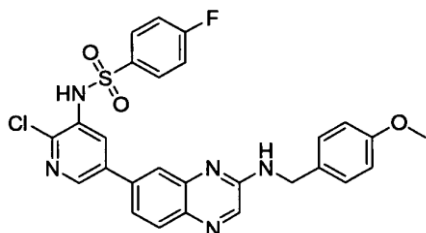
N-(5-(3-(3-Azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-6-quinoxalini)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



5 EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{27}H_{25}ClFN_5O_2S$: 537,1; hallado 538,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,76 (t, $J=1,75$ Hz, 8 H) 2,29 (s. a., 2 H) 4,02 (d, $J=4,09$ Hz, 4 H) 7,00 (s, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 7,51 (dd, $J=8,48$, 2,05 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

EJEMPLO 63 (ejemplo de referencia)

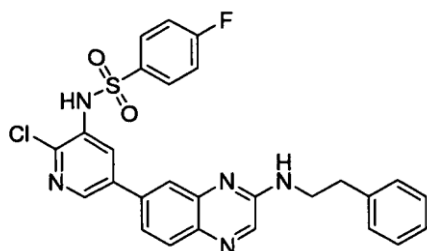
N-(2-Cloro-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



10 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{27}H_{21}ClFN_5O_3S$: 549,1; hallado 550,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 4,73 (m, 2 H) 6,92 (m, 3 H) 7,17 (m, 2 H) 7,38 (m, 2 H) 7,85 - 8,00 (m, 3 H) 8,23 (s. a., 1 H) 8,33 (d, $J=2,19$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=2,19$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 64 (ejemplo de referencia)

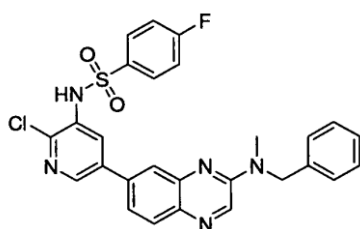
N-(2-Cloro-5-(3-((2-fenilet)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Fluka Chemie, Buchs, Suiza). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{27}H_{21}ClFN_5O_2S$: 533,1; hallado 534,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,10 (t, $J=6,87$ Hz, 2 H) 3,89 (d, $J=4,97$ Hz, 2 H) 7,07 - 7,25 (m, 3 H) 7,27 - 7,36 (m, 5 H) 7,61 (dd, $J=8,48$, 1,90 Hz, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 3 H) 8,00 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 2 H) 8,45 (d, $J=2,19$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 65 (ejemplo de referencia)

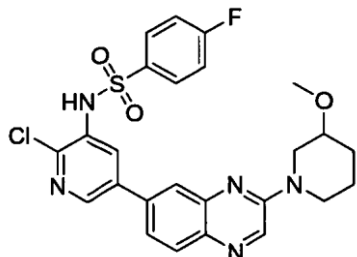
20 N-(5-(3-(Bencil(metil)amino)-6-quinoxalini)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida:



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{27}H_{21}ClFN_5O_2S$: 533,1; hallado 534,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,33 (s, 3 H) 4,99 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 5 H) 7,54 (dd, $J=8,48$, 2,05 Hz, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 3 H) 7,99 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,32 (d, $J=2,19$ Hz, 1 H) 8,48 - 8,57 (m, 2 H).

5 EJEMPLO 66 (ejemplo de referencia)

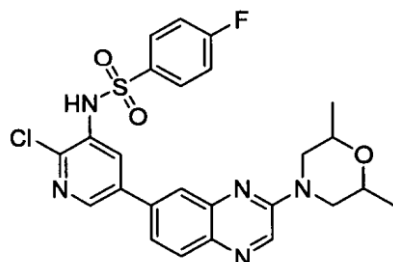
N-(2-Cloro-5-(3-((3-metoxi-1-piperidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Alfa Aesar, Ward Hill, MA). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3S$: 527,1; hallado 528,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,66 - 1,95 (m, 4 H) 3,44 (s. a., 4 H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 3,91 (s. a., 1 H) 4,13 - 4,21 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,54 (dd, $J=8,48$, 2,05 Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,98 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,32 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,48 - 8,51 (m, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

EJEMPLO 67 (ejemplo de referencia)

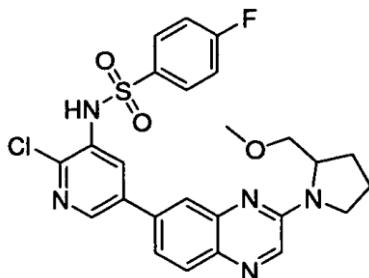
N-(2-Cloro-5-(3-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



15 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Fluka Chemie, Buchs, Suiza). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3S$: 527,1; hallado 528,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 - 1,38 (m, 6 H) 2,79 (dd, $J=13,01$, 10,67 Hz, 1,5 H) 3,52 (dd, $J=13,01$, 6,58 Hz, 0,5 H) 3,69 - 3,84 (m, 1,5 H) 3,98 (dd, $J=12,93$, 3,29 Hz, 0,5 H) 4,17 - 4,27 (m, 0,5 H) 4,40 (d, $J=11,69$ Hz, 1,5 H) 7,03 (s, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 3 H) 8,01 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=2,19$ Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H).

20 EJEMPLO 68 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-(2-(metoximetil)-1-pirrolidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida

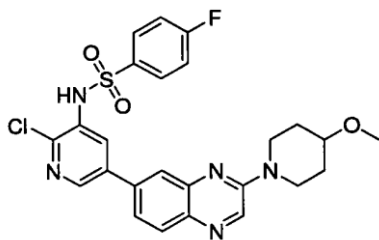


(Algunos materiales de partida pueden obtenerse de ACB Blocks, Ltd., Moscú, Rusia). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3S$: 527,1; hallado 528,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,20 (m, 4 H) 3,38 (s, 3 H) 3,53 - 3,66 (m, 1 H) 3,97 (s. a., 1 H) 4,65 (m, 3 H) 7,04 - 7,25 (m, 3 H) 7,60 (dd, $J=8,48$, 1,90 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 8,01 - 8,10 (m, 2 H) 8,29 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,48 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

25

EJEMPLO 69 (ejemplo de referencia)

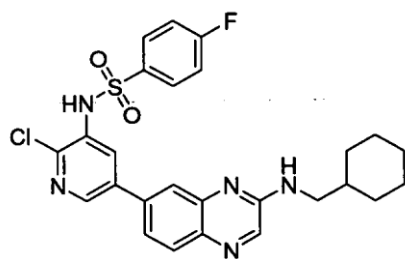
N-(2-Cloro-5-(3-(4-metoxi-1-piperidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3S$: 527,1; hallado 528,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,77 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,58 (m, 3 H) 4,14 (m, 2 H) 7,00 (d, J=9,21 Hz, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,55 (dd, J=8,55, 1,97 Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

EJEMPLO 70 (ejemplo de referencia)

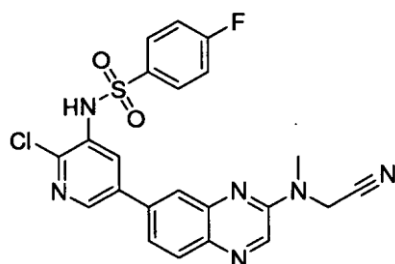
N-(2-Cloro-5-(3-(ciclohexilmetil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 10 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{26}H_{25}ClFN_5O_2S$: 525,1; hallado 526,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,34 (m, 4 H) 1,63 - 1,94 (m, 7 H) 3,45 (t, J=6,21 Hz, 2 H) 6,98 - 7,25 (m, 3 H) 7,55 (dd, J=8,48, 2,05 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=2,19 Hz, 2 H) 8,48 (d, J=2,19 Hz, 1 H).

EJEMPLO 71 (ejemplo de referencia)

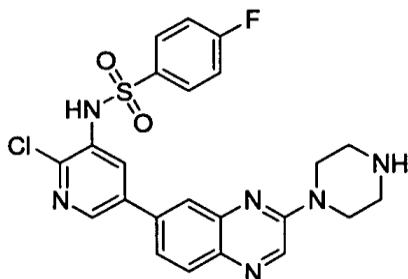
N-(2-Cloro-5-(3-(cianometil)(metil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Sigma, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{22}H_{16}ClFN_6O_2S$: 482,1; hallado 483,2. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,53 - 3,56 (m, 3 H) 4,05 - 4,13 (m, 2 H) 7,03 (s. a., 2 H) 7,50 (m, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,93 (m, 1 H) 8,24 (s. a., 2 H) 8,47 (m, 1 H) 9,16 (m, 2 H).

EJEMPLO 72 (ejemplo de referencia)

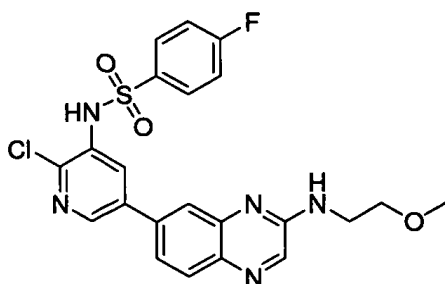
N-(2-Cloro-5-(3-(1-piperazinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 5 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{23}H_{20}ClFN_6O_2S$: 498,1; hallado 499,2. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,12 (m, 4 H) 3,92 (d, J=5,12 Hz, 4 H) 6,97 (t, J=8,62 Hz, 2 H) 7,50 (dd, J=8,62, 2,05 Hz, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H).

EJEMPLO 73 (ejemplo de referencia)

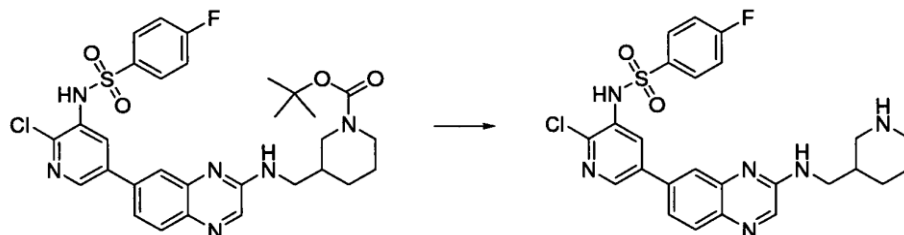
N-(2-Cloro-5-(3-((2-metoxietil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 10 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Aldrich, St. Louis, MO). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{22}H_{19}ClFN_5O_3S$: 487,1; hallado 488,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,44 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 4 H) 7,14 - 7,19 (m, 3 H) 7,61 (m, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 3 H) 7,96 - 7,99 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,32 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H).

EJEMPLO 74 (ejemplo de referencia)

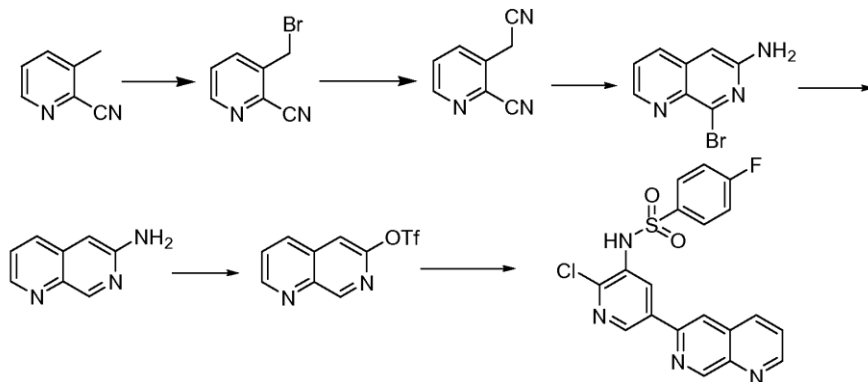
- 15 N-(2-Cloro-5-(3-((3-piperidinilmetil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 20 (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Asta Tech, Inc., Princeton, NJ). A una disolución de 3-((7-(6-cloro-5-(4-fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)quinoxalin-2-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 mg, 8 μ mol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la reacción a 23°C durante 15 min. Entonces se concentró la reacción a vacío y se evaporó conjuntamente con DCM (3x; 1 ml) para dar el producto deseado como una película de color amarillo. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{25}H_{24}ClFN_6O_2S$: 526,1; hallado 527,0. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 - 1,38 (m, 2 H) 1,78 (m, 1 H) 1,89 (m, 2 H) 2,22 (s. a., 1 H) 2,66 (t, J=11,84 Hz, 1 H) 2,79 (d, J=3,07 Hz, 1 H) 3,36 - 3,52 (m, 3 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=8,48, 2,05 Hz, 1 H) 7,71 - 7,88 (m, 4 H) 8,19 - 8,23 (m, 2 H) 8,38 - 8,41 (m, 1 H).

EJEMPLO 75 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



(1) 3-(Bromometil)picolinonitrilo. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de TCI America, Wellesley, MA). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 3-metilpicolinonitrilo (2,36 g, 20,0 mmol), NBS (7,82 g, 43,9 mmol) y CCl_4 (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se filtró el sólido y se lavó con EtOAc al 50%/hexanos. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/hexano para dar 3-(bromometil)picolinonitrilo (2,56 g, rendimiento del 65,0%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2$: 196,0, 198,0; hallado 197,0, 199,0. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,64 (s, 2 H) 7,54 (dd, J=8,04, 4,68 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,04, 1,61 Hz, 1 H) 8,66 (dd, J=4,75, 1,53 Hz, 1 H).

(2) 3-(Cianometil)picolinonitrilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 3-(bromometil)picolinonitrilo (1,56 g, 7917 μmol), cianuro de potasio (509 μl , 11876 μmol), MeOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml), NaCl saturado (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar 3-(cianometil)picolinonitrilo (328 mg, rendimiento del 28,9%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3$: 143,0; hallado 144,0. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,06 (s, 2 H) 7,63 (dd, J=8,11, 4,75 Hz, 1 H) 8,01 - 8,08 (m, J=0,73 Hz, 1 H) 8,73 (dd, J=4,75, 1,39 Hz, 1 H).

(3) 8-Bromo-1,7-naftiridin-6-amina. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió ácido bromhídrico, al 30% en ácido acético (317 μl , 5868 μmol). Entonces se añadió 3-(cianometil)picolinonitrilo (280 mg, 1956 μmol) en AcOH (0,5 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Se separó el sólido por filtración y se lavó con EtOAc al 50%/hexanos. Se trató el sólido con NaHCO_3 sat. (5 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl sat. (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar 8-bromo-1,7-naftiridin-6-amina (312 mg, rendimiento del 71%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3$: 223,0, 225,0; hallado 224,0, 226,0. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,63 (s, 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,42 (dd, J=8,48, 4,09 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,48, 1,61 Hz, 1 H) 8,78 (dd, J=3,95, 1,61 Hz, 1 H).

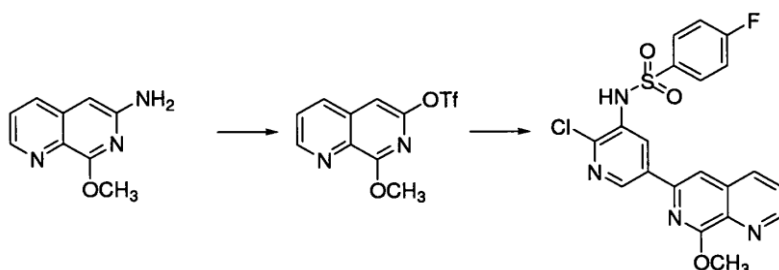
(4) 1,7-Naftiridin-6-amina. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 8-bromo-1,7-naftiridin-6-amina (224 mg, 1000 μmol), hidróxido de potasio (67,3 mg, 1200 μmol), paladio al 10% sobre carbono (10,6 mg, 100,0 μmol), EtOH (2 ml). Se hidrogenó la mezcla durante 4 h bajo un balón de hidrógeno. Se filtró el catalizador a través de una capa de Celite® (tierra de diatomeas) y se lavó con EtOAc. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar 1,7-naftiridin-6-amina (108 mg, rendimiento del 74,4%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3$: 145,0; hallado 146,0. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,56 (s, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 7,38 (dd, J=8,48, 4,09 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, J=7,16 Hz, 1 H) 8,68 (dd, J=4,02, 1,53 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H).

(5) Trifluorometanosulfonato de 1,7-naftiridin-6-ilo. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 1,7-naftiridin-6-amina (102 mg, 703 μmol), nitrito de sodio (0,04 ml, 1405 μmol), DMF (1,6 ml), ácido trifluorometanosulfónico (0,8 ml, 9041 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (5 ml), NaHCO_3 saturado (5 ml) y NaCl saturado (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos para dar trifluorometanosulfonato de 1,7-naftiridin-6-ilo (138 mg, rendimiento al 71%) como un sólido amarillo. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 278,0; hallado 279,0. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,61 (s, 1 H) 7,71 (dd, J=8,48, 4,24 Hz, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, J=0,58 Hz, 1 H) 9,12 (dd, J=4,24, 1,61 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H).

(6) N-(2-Cloro-5-(1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron trifluorometanosulfonato de 1,7-naftiridin-6-ilo (42 mg, 151 μ mol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (62 mg, 151 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 15 μ mol), carbonato de sodio (151 μ l, 302 μ mol), dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 70%/hexanos para dar N-(2-cloro-5-(1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (46 mg, rendimiento del 73%) como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₂S: 414,0; hallado 415,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,01 (s, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, J=8,18 Hz, 2 H) 7,68 (dd, J=8,33, 4,24 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 8,11 (d, J=0,73 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=7,75 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,17, 1,68 Hz, 1 H) 9,62 (s, 1 H).

EJEMPLO 76 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(8-metoxi-1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



(1) Trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-1,7-naftiridin-6-ilo. (Algunos materiales de partida pueden obtenerse de Parkway Scientific, NY, NY). A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 8-metoxi-1,7-naftiridin-6-amina (175 mg, 999 μ mol), DMF (1,6 ml), ácido trifluorometanosulfónico (0,8 ml, 9041 μ mol), nitrito de sodio (0,06 ml, 1998 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (10 ml), NaCl sat. (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 60%/hexanos para dar trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-1,7-naftiridin-6-ilo (126 mg, rendimiento del 41%). EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₀H₇F₃N₂O₄S: 308,0; hallado 309,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,25 (s, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,70 (dd, J=8,33, 4,24 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=8,40, 1,53 Hz, 1 H) 9,04 (dd, J=4,24, 1,61 Hz, 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(8-metoxi-1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-1,7-naftiridin-6-ilo (46 mg, 149 μ mol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (62 mg, 149 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 15 μ mol), carbonato de sodio (149 μ l, 298 μ mol) y dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con NH₄Cl saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua (5 ml), NaCl saturado (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/CH₂Cl₂ para dar N-(2-cloro-5-(8-metoxi-1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (42 mg, rendimiento del 63%) como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₀H₁₄ClFN₄O₃S: 444,0; hallado 445,0. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,34 (s, 3 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,66 (dd, J=8,33, 4,24 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H) 8,20 (dd, J=8,33, 1,61 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,91 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 9,01 (dd, J=4,24, 1,61 Hz, 1 H).

Ejemplo	Nombre	Preparado de manera análoga al ejemplo número	EM (M+1)
77	N-(2-cloro-5-(4-(((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)(etil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	499,0
78	N-(2-cloro-5-(4-((2-cianoetil)(etil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	429,9
79	N-(2-cloro-5-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	434,9
80	N-(2-cloro-5-(4-(3-(2-metilfenoxi)-1-pirrolidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	508,9
81	N-(2-cloro-5-(4-(2-(metoximetil)-1-pirrolidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	446,9

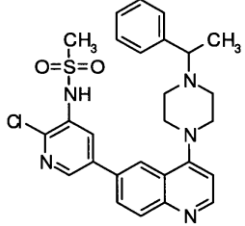
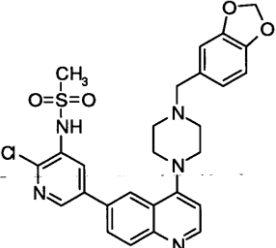
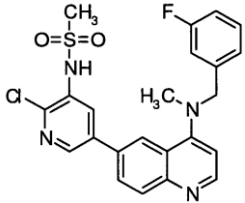
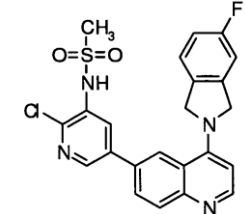
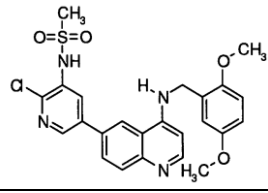
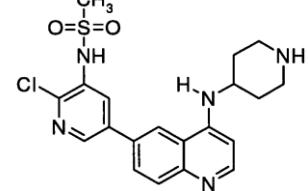
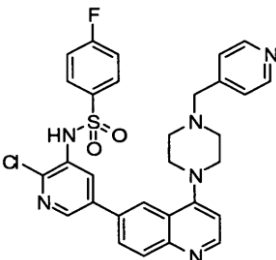
ES 2 474 147 T3

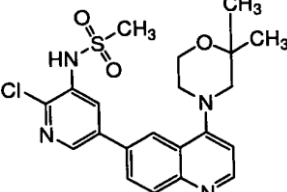
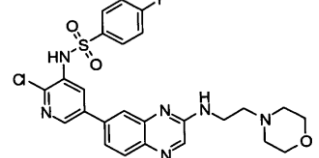
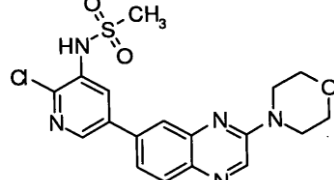
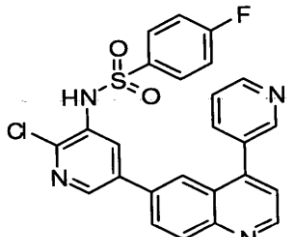
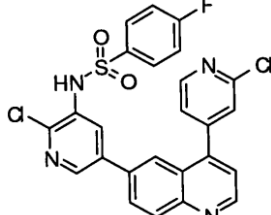
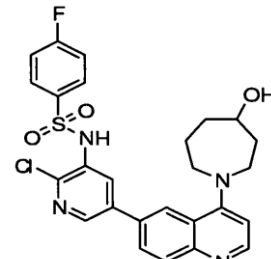
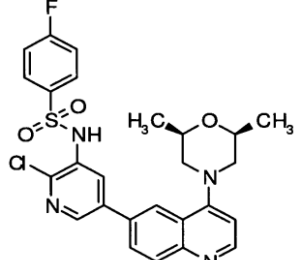
82	N-(2-cloro-5-(4-(4-fenil-1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	493,0
83	N-(2-cloro-5-(4-(4-(1-fenilettil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	522,0
84	N-(5-(4-(4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida	24	552,0
85	N-(2-cloro-5-(4-((3-fluorobencil)(metil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	471,0
86	N-(2-cloro-5-(4-(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	469,0
87	N-(2-cloro-5-(4-((2,5-dimetoxibencil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	499,0
88	N-(2-cloro-5-(4-(4-piperidinilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	432,03
89	N-(2-cloro-5-(4-(4-(4-piridinilmetil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1	589,1
90	N-(2-cloro-5-(4-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	11	447,0
91	N-(2-cloro-5-(3-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	20	543,0
92	N-(2-cloro-5-(3-(4-morfolinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	20	419,9
93	N-(2-cloro-5-(4-(3-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	35	490,8
94	N-(2-cloro-5-(4-(2-cloro-4-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	35	524,9
95	N-(2-cloro-5-(4-(4-hidroxi-1-azepanil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	26	527,0
96	N-(2-cloro-5-(4-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	26	527,0
97	N-(2-cloro-5-(4-(dimetilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1	457,0
98	N-(2-cloro-5-(4-((2-metoxietil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1	487,0
99	N-(2-cloro-5-(4-((2-metoxi-1-metilettil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1	501,0
100	N-(2-cloro-5-(4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetoxi)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1	544,0
101	N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-3-piridinsulfonamida	32	481,9
102	N-(2-cloro-5-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	35	532,9
103	N-(2-cloro-5-(4-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	446,9
104	N-(2-cloro-5-(4-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	24	446,9
105	N-(2-cloro-5-(4-(2-metil-4-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	116	424,9
106	N-(2-cloro-5-(4-(2-metoxi-4-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	116	440,9
107	N-(2-cloro-5-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	116	415,9
108	N-(2-cloro-5-(4-(tetrahidro-3-tiofeniloxi)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1	515,8

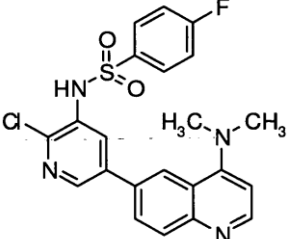
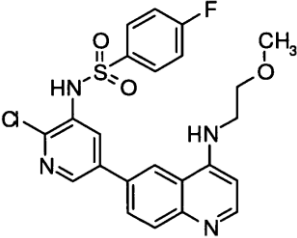
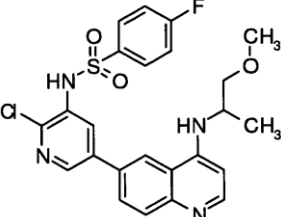
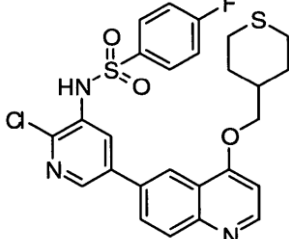
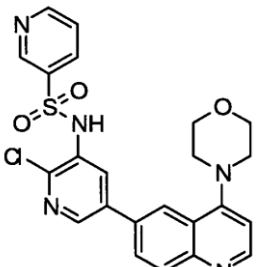
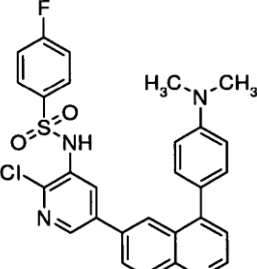
109	N-(2-cloro-5-(4-((2S,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	104*	446,9
110	N-(2-cloro-5-(4-((2R,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	104*	446,9
111	N-(2-cloro-5-(4-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	116	478,8
112	N-(2-cloro-5-(4-(6-(trifluorometil)-3-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	116	478,8

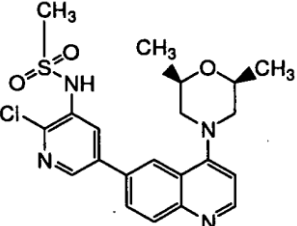
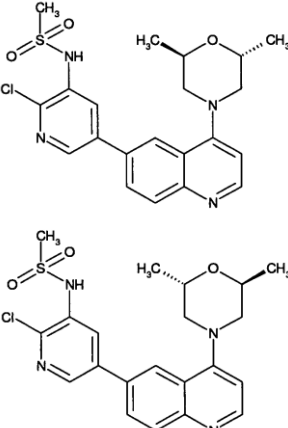
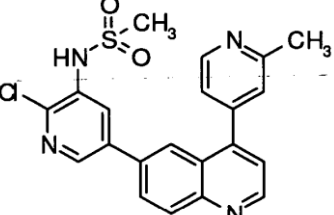
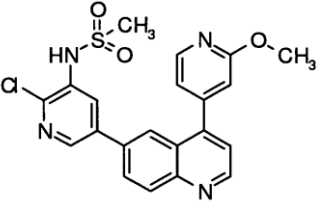
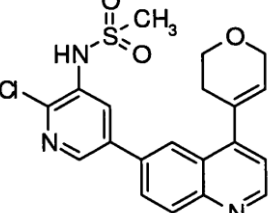
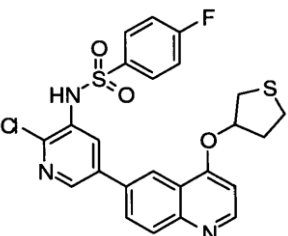
*Se separaron los enantiómeros en Chiralpak AD-H (2x25 cm) SN 08-9743 usando etanol al 25% (DEA al 0,1%)/CO₂, 100 bar a 75 ml/min con detección a 220 nm.

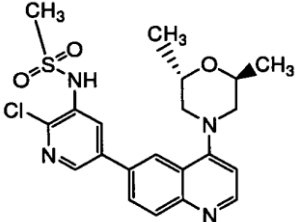
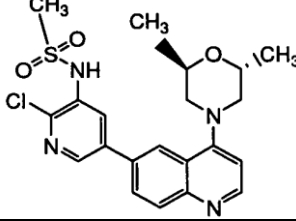
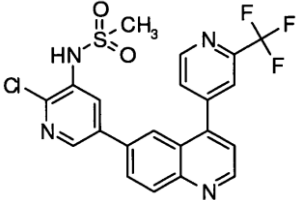
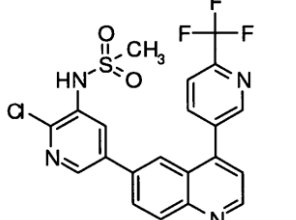
Ejemplo	Estructura
77 (ejemplo de referencia)	
78 (ejemplo de referencia)	
79 (ejemplo de referencia)	
80 (ejemplo de referencia)	
81 (ejemplo de referencia)	
82 (ejemplo de referencia)	

83 (ejemplo de referencia)	
84 (ejemplo de referencia)	
85 (ejemplo de referencia)	
86 (ejemplo de referencia)	
87 (ejemplo de referencia)	
88 (ejemplo de referencia)	
89 (ejemplo de referencia)	

90 (ejemplo de referencia)	
91 (ejemplo de referencia)	
92 (ejemplo de referencia)	
93 (ejemplo de referencia)	
94 (ejemplo de referencia)	
95 (ejemplo de referencia)	
96 (ejemplo de referencia)	

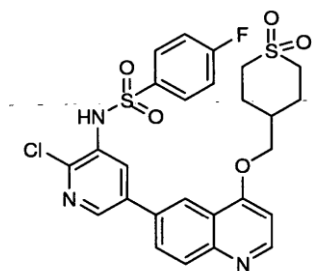
97 (ejemplo de referencia)	
98 (ejemplo de referencia)	
99 (ejemplo de referencia)	
100 (ejemplo de referencia)	
101 (ejemplo de referencia)	
102 (ejemplo de referencia)	

103 (ejemplo de referencia)	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3C4CCN(C4)C</chem>
104 (ejemplo de referencia)	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3C4CCN(C4)C</chem> <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3C4CCN(C4)C</chem>
105 (ejemplo de referencia)	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3c4cc(C)nc4</chem>
106 (ejemplo de referencia)	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3c4cc(OC)nc4</chem>
107 (ejemplo de referencia)	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3c4cc(OCCO)nc4</chem>
108 (ejemplo de referencia)	 <chem>CN(S(=O)(=O)C)c1cc(Cl)nc1-c2ccc3c(c2)ncn3c4cc(OC5CCSC5)c4</chem>

109 (ejemplo de referencia)	
110 (ejemplo de referencia)	
111 (ejemplo de referencia)	
112 (ejemplo de referencia)	

EJEMPLO 113 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-((tetrahidro-2H-tiopiran-1,1-dióxido-4-il)metoxi)quinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

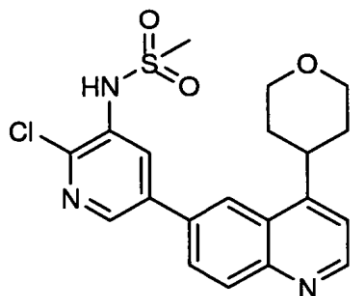


5 A una disolución de N-(2-cloro-5-(4-((tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi)quinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,060 g, 0,11 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (2 ml) se le añadió peryodato de sodio (0,071 g, 0,33 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 5% y EtOAc al 20% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (25,0 mg). EM (ESI ión pos.)

10 m/z: calc. para C₂₆H₂₃ClFN₃O₅S₂: 575,1; hallado: 575,8 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,18 (s, 2 H) 2,29 (s, 1 H) 2,41 (s, 2 H) 3,17 (s, 4 H) 4,18 (d, J=6,28 Hz, 2 H) 6,83 (d, J=5,26 Hz, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 7,76 - 7,87 (m, 2 H) 7,93 (dd, J=8,84, 2,12 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,32 - 8,40 (m, 2 H) 8,52 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,84 (d, J=5,26 Hz, 1 H).

EJEMPLO 114 (ejemplo de referencia)

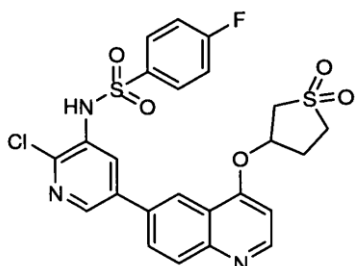
N-(2-Cloro-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida



5 A una disolución de N-(2-cloro-5-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)quinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (0,055 g, 0,13 mmol) en (10 ml) bajo N₂ se le añadió óxido de platino (IV) (0,015 g, 0,066 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con N₂ seguido por evacuación. Se realizó este procedimiento 3 veces. Tras la última evacuación, se insertó un balón de hidrógeno. Se agitó la reacción a ta bajo H₂ durante 4 h. Se hizo pasar la mezcla de reacción a través de una capa de Celite® (tierra de diatomeas). Entonces se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, acetona a del 20% al 30% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (30,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₀H₂₀ClN₃O₃S: 417,1; hallado: 417,9 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,85 - 2,14 (m, 4 H) 3,14 (s, 3 H) 3,55 - 3,85 (m, 3 H) 4,10 - 4,29 (m, 2 H) 6,93 (s. a., 1 H) 7,39 (d, J=4,53 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,70, 1,97 Hz, 1 H) 8,17 - 8,37 (m, 3 H) 8,57 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,94 (d, J=4,53 Hz, 1 H).

EJEMPLO 115 (ejemplo de referencia)

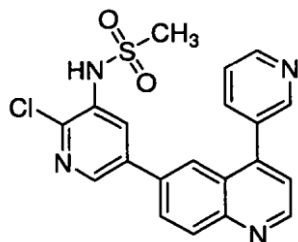
N-(2-Cloro-5-(4-(tetrahidrotiofen-1,1-dióxido-3-iloxi)quinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



15 A una disolución de N-(2-cloro-5-(4-(tetrahidrotiofen-3-iloxi)quinolin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,080 g, 0,16 mmol) en MeOH (12 ml) y agua (3 ml) se le añadió peryodato de sodio (0,099 g, 0,47 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 3% y EtOAc al 32% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (20,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₄H₁₉ClFN₃O₅S₂: 547,0; hallado: 547,8 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,68 - 2,82 (m, 1 H) 2,87 (s. a., 1 H) 3,27 - 3,43 (m, 1 H) 3,45 - 3,64 (m, 3 H) 5,53 (d, J=5,41 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=5,26 Hz, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 7,94 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J=6,43, 2,05 Hz, 2 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,12 Hz, 1 H).

EJEMPLO 116 (ejemplo de referencia)

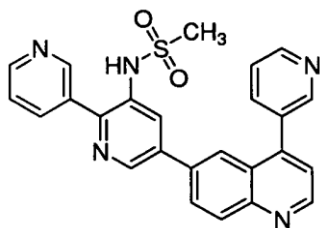
N-(2-Cloro-5-(4-(piridin-3-il)quinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida



En un vial de microondas de 5 ml, se mezclaron N-(2-cloro-5-(4-cloroquinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (0,0500 g, 0,136 mmol, ejemplo 9), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,0334 g, 0,163 mmol), acetato de potasio (0,0333 g, 0,339 mmol) y diclorobis(di-terc-butilfenilfosfina)paladio (II) (0,0042 g, 0,0068 mmol) en 1 ml de nBuOH junto con 0,1 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 105°C durante 3 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (10 ml)/salmuera (10 ml) e IPA al 25%/CHCl₃ (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con IPA al 25%/CHCl₃ (2 X 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetona en DCM al 20%-70%) para proporcionar un sólido blanquecino (0,0286 g) como el producto deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₀H₁₅ClN₄O₂S: 410,1; hallado 410,9 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (s, 1 H) 9,05 (d, J=4,38 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J=4,82, 1,61 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,24 - 8,33 (m, 1 H) 8,09 - 8,24 (m, 3 H) 8,05 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H).

EJEMPLO 117 (ejemplo de referencia)

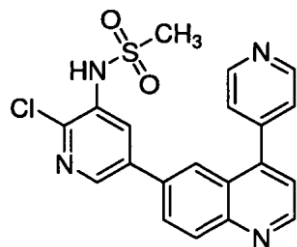
N-(5-(4-(Piridin-3-il)quinolin-6-il)-2,3'-bipiridin-3-il)metanosulfonamida



Se preparó este compuesto de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 116, excepto porque se usaron aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano, carbonato de potasio y 1,4-dioxano en lugar de diclorobis(di-terc-butilfenilfosfina)paladio (II), acetato de potasio y etanol respectivamente. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₅H₁₉N₅O₂S: 453,1; hallado 454,0 [M+1].

EJEMPLO 118 (ejemplo de referencia)

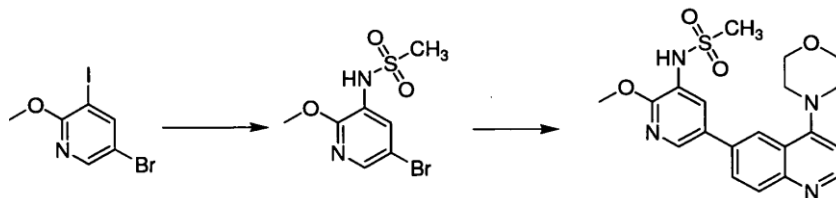
N-(2-Cloro-5-(4-(piridin-4-il)quinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida



Se preparó este compuesto de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 116. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₀H₁₅ClN₄O₂S: 410,1; hallado 410,9 [M+1].

EJEMPLO 119 (ejemplo de referencia)

N-(2-Metoxi-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida



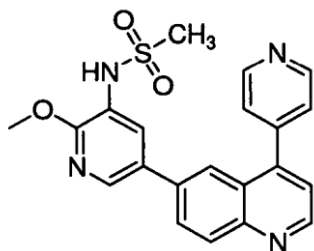
(1) N-(5-Bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida. En un vial de microondas de 5 ml, se mezclaron 5-bromo-3-yodo-2-metoxipiridina (0,317 g, 1,01 mmol, Alfa Aesar, Ward Hill, MA), metanosulfonamida (0,100 g, 1,06 mmol), carbonato de cesio (0,829 g, 2,54 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0211 g, 0,111 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió agua (0,1 ml) y se calentó la mezcla a 105°C durante 20 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua/tampón Tris-HCl 1 M pH 7, luego se añadió HCl 1 N para llevar el pH a ~5. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos al 0%-50%) para proporcionar un sólido blanquecino (0,135 g) como el producto

deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_7H_9BrN_2O_3S$: 280,0; hallado 280,8/282,8 [M+1/M+3]. 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ ppm 3,04 (s, 3 H) 3,92 - 4,07 (m, 3 H) 6,74 (s. a., 1 H) 7,89 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,19 Hz, 1 H).

5 (2) N-(2-Metoxi-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida. A un tubo de reacción de microondas de 5 ml se le añadieron N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida (0,0682 g, 0,243 mmol), 4-morfolino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,1098 g, 0,323 mmol, ejemplo 1, etapa 3), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,0123 g, 0,0151 mmol) y carbonato de potasio (0,303 ml, 0,606 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 10 min. Se sometió el tubo a irradiación con microondas a 100°C durante 10 min. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetona en DCM al 0%-75%) para proporcionar un sólido blanco (0,0371 g) como el producto deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{20}H_{22}N_4O_4S$: 414,1; hallado 414,9 [M+1]. 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,77 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,16 (dt, J=8,40, 1,86 Hz, 3 H) 7,87 (dd, J=8,70, 2,12 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 6,80 (s. a., 1 H) 4,10 (s, 3 H) 3,97 - 4,06 (m, 4 H) 3,24 - 3,33 (m, 4 H) 3,07 (s, 3 H).

EJEMPLO 120 (ejemplo de referencia)

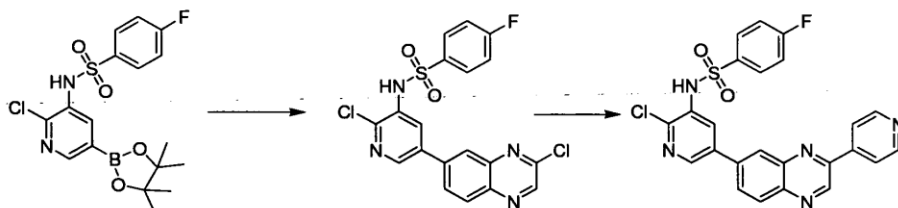
N-(2-Metoxi-5-(4-(piridin-4-il)quinolin-6-il)piridin-3-il)metanosulfonamida



20 Se preparó este compuesto de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 116. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: 406,1; hallado 406,9 [M+1].

EJEMPLO 121 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-(piridin-4-il)quinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



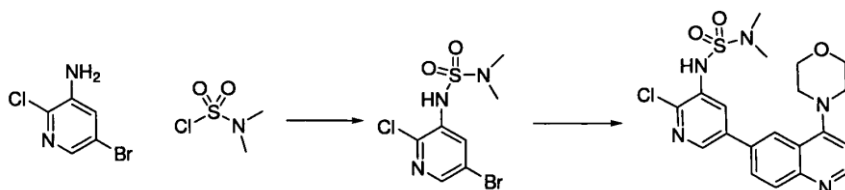
25 N-(2-Cloro-5-(3-cloroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida: En un vial de microondas de 5 ml, se mezclaron 7-bromo-2-cloroquinoxalina (0,100 g, 0,410 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,189 g, 0,457 mmol), diclorobis(di-terc-butilfenilfosfina)paladio (II) (0,0138 g, 0,0222 mmol) y carbonato de potasio (0,513 ml, 1,03 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se desgasificó la mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 1,5 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Tras la adición de DCM, apareció un precipitado y se recogió mediante filtración para proporcionar un sólido blanco (0,0746 g) como el producto deseado. Se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos al 0%-50%) para proporcionar otros 0,0512 g del producto. El rendimiento combinado fue de 0,1258 g. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{19}H_{11}Cl_2FN_4O_2S$: 448,0; hallado 448,8 [M+1]. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 8,18 - 8,35 (m, 3 H) 8,40 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 10,56 (s. a., 1 H).

40 N-(2-Cloro-5-(3-(piridin-4-il)quinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida: En un vial de microondas de 5 ml, se mezclaron N-(2-cloro-5-(3-cloroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,106 g, 0,236 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,0430 g, 0,350 mmol), diclorobis(di-terc-butilfenilfosfina)paladio (II) (0,0111 g, 0,0178 mmol), acetato de potasio (0,0581 g, 0,592 mmol) y agua (0,300 ml, 16,7 mmol) en (4 ml). Se desgasificó la

mezcla burbujeando nitrógeno a su través durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 6 h, entonces a 110°C durante 1,5 h. Se repartió la mezcla de reacción entre tampón Tris-HCl 1 M pH 7 (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetona en DCM al 0%-50%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (0,0662 g) como el producto deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para $C_{24}H_{15}ClFN_5O_2S$: 491,1; hallado 491,9 [M+1]. 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,06 - 7,23 (m, 3 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,01 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1 H) 8,14 (dd, J=4,53, 1,61 Hz, 2 H) 8,31 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 8,40 (t, J=1,83 Hz, 2 H) 8,57 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,89 (dd, J=4,68, 1,46 Hz, 2 H) 9,42 (s, 1 H).

10 EJEMPLO 122 (ejemplo de referencia)

N'-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida

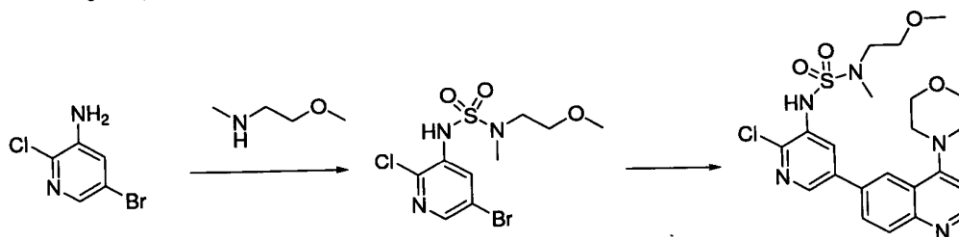


(1) N'-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilsulfonamida. A un vial de microondas equipado con una barra agitadora magnética se le añadieron 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,300 g, 1,4 mmol), piridina (3,0 ml, 36 mmol), DMAP (0,053 g, 0,43 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (0,77 ml, 7,2 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO). Se tapó el vial, entonces se colocó en un microondas de CEM durante 15 minutos a 140°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología de calentamiento con enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró mayoritariamente el producto deseado. Se añadió la mezcla a un matraz de fondo redondo, entonces se diluyó con diclorometano/acetato de etilo 1:1 (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se decantó la mezcla de DCM/EtOAc en un matraz de fondo redondo, mientras los residuos de piridina de color oscuro insolubles permanecían en el matraz. Se repitió este procedimiento tres veces. Se concentraron los lavados orgánicos combinados a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (columna de 80 gramos), en un gradiente de EtOAc al 0-10%/DCM a lo largo de 30 minutos para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilsulfonamida (0,250 g, rendimiento del 55%) como un sólido amarillo. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_7H_9BrClN_3O_2S$: 314,5; hallado: 315,9 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (s, 6H), 8,04 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(2) N'-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida. A un vial de microondas equipado con una barra agitadora y cargado con ácido 4-morfolinoquinolin-6-ilborónico (0,30 g, 1,1 mmol), carbonato de cesio (0,93 g, 2,9 mmol), $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,14 g, 0,17 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilsulfonamida (0,300 g, 0,95 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (1 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas de CEM durante 12 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología de calentamiento con enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se recogió la fase orgánica extrayendo el agua con DCM (3 x 25 ml) y disolución de salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (columna de 80 gramos) en un gradiente de alcohol isopropílico al 0-8%/DCM a lo largo de 30 minutos. Se combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron. Se diluyó el sólido con etil éter (20 ml), entonces se colocó en un sonicador (par eliminar el alcohol isopropílico en exceso) durante 15 minutos. Se recogió el sólido y se colocó en un embudo con frita fina. Se permitió que se secara el sólido durante la noche bajo una manta de nitrógeno para dar el compuesto del título (0,050 g, rendimiento del 12%) como un sólido amarillo. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$: 447,9; hallado: 449,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,79 (s, 6H), 3,25 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 7,08 (s, 1 H), 8,08 (d, J=6,46 Hz, 2 H), 8,24 (d, J=9,98 Hz, 2 H), 8,68 (s, 2 H), 10,00 (s, 1 H).

EJEMPLO 123 (ejemplo de referencia)

N'-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida

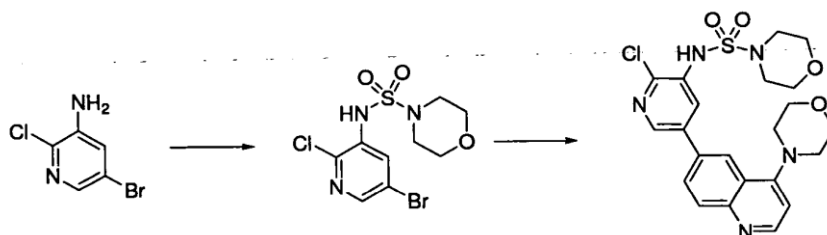


(1) N'-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,400 g, 1,928 mmol) y N-(2-metoxietil)metilamina (0,207 ml, 1,928 mmol) en piridina (4 ml). A la mezcla de reacción con agitación, se le añadió DMAP (0,059 g, 0,482 mmol), entonces se enfrió la mezcla hasta -30°C en un baño de hielo seco/acetona. Entonces se añadió lentamente una disolución fría (-40°C) de cloruro de sulfurilo (0,172 ml, 2,121 mmol) por medio de canulación en la mezcla. Tras la adición, se retiró el baño de hielo y se permitió que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró el material deseado y algo de material de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se permitió que se agitara durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se disolvió el sólido en DCM (1,5 ml) y se agitó. Se añadió acetato de etilo (20 ml) a la mezcla y se permitió que se agitara durante 10 minutos. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se absorbió el material bruto sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempacutada Redi-Sep (120 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc a del 1% al 50% en CH_2Cl_2 a lo largo de 37 minutos, para proporcionar N'-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida (0,397 g, 1,107 mmol, rendimiento del 57,4%) como un aceite de color tostado. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 356,9; hallado: 357,9 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,97 (s, 3 H) 3,44 - 3,50 (m, 4 H) 3,60 - 3,65 (m, 4 H) 7,75 (s, 1 H) 8,13 (s, 2 H).

(2) N'-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida. A un vial de microondas equipado con una barra agitadora y cargado con ácido 4-morfolinoquinolin-6-ilborónico (0,11 g, 0,42 mmol), carbonato de cesio (0,34 g, 1,0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,051 g, 0,063 mmol), N'-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida (0,125 g, 0,35 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas de CEM durante 12 minutos a 100°C , mientras se suministraban 100 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología de calentamiento con enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se vertió la mezcla en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y se diluyó con disolución de salmuera, agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (columna de 40 gramos) en un gradiente de IPA al 1-10%/DCM a lo largo de 20 minutos. Se combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron. Se trituró el residuo bruto con etil éter y hexano para dar N'-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida (0,075 g, rendimiento del 44%) como un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 491,9; hallado: 493,0 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 2,86 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,25 (d, J=4,11 Hz, 4 H) 3,33 (d, J=5,09 Hz, 2 H) 3,42 (t, J=5,38 Hz, 2 H) 3,86 - 3,94 (m, 4 H) 7,08 (d, J=4,89 Hz, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 8,24 (dd, J=10,76, 1,76 Hz, 2 H) 8,67 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H).

EJEMPLO 124 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida



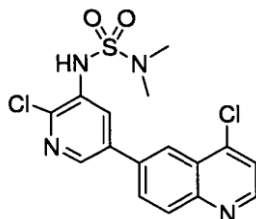
(1) N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra agitadora y cargado con 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,863 g, 4,2 mmol) en piridina (5 ml), se le añadió DMAP (0,13 g, 1,0 mmol) y morfolina (0,36 ml, 4,2 mmol). Se enfrió la mezcla hasta -30°C en un baño de hielo seco/acetona. Entonces se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,36 ml, 4,6 mmol) en la mezcla mientras se agitaba. Tras la adición, se retiró el baño de hielo y se permitió que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte

durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró la masa del producto deseado. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml), DCM (10 ml) y bicarbonato de sodio saturado (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió el producto bruto en DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (columna de 80 gramos) en un gradiente de EtOAc al 1-50%/DCM a lo largo de 30 minutos. Se combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida (0,550 g, rendimiento del 37%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_9H_{11}BrClN_3O_3S$: 356,6; hallado: 357,8 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 3,07 - 3,12 (m, 4 H) 3,58 - 3,62 (m, 4 H) 8,07 (d, 8,07 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida. A un vial de microondas equipado con una barra agitadora y cargado con ácido 4-morfolinoquinolin-6-ilborónico (0,11 g, 0,42 mmol), carbonato de cesio (0,34 g, 1,1 mmol), $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,052 g, 0,063 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida (0,125 g, 0,35 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas de CEM durante 12 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología de calentamiento con enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se diluyó la mezcla con DCM (5 ml) y entonces se filtró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (columna de 40 gramos) en un gradiente de IPA al 1-10%/DCM a lo largo de 20 minutos. Se combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron. Se recristalizó el residuo bruto en etil éter y hexanos para dar N-(2-cloro-5-(4-morfolinoquinolin-6-il)piridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida (0,070 g, rendimiento del 41%) como un sólido cristalino blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$: 489,9; hallado: 491,0 (M+1). 1H -RMN (300 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,04 (d, J=6,14 Hz, 4 H) 3,14 (s, 4 H) 3,62 (s, 4 H) 3,90 (s, 4 H) 7,08 (d, J=4,97 Hz, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,27 (d, J=1,90 Hz, 2 H) 8,68 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=4,82 Hz, 1 H).

EJEMPLO 125 (ejemplo de referencia)

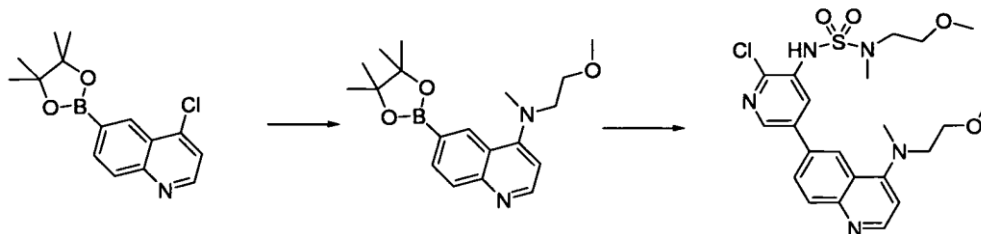
N'-(2-Cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida



N'-(2-Cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida. A un vial de microondas equipado con una barra agitadora cargado con 4-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,044 g, 0,15 mmol), carbonato de cesio (0,12 g, 0,38 mmol), $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,019 g, 0,023 mmol), N'-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilsulfonamida (0,040 g, 0,13 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas de CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología de calentamiento con enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se extrajo la fase orgánica bruta de la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (columna SiliCycle-High Performance de 40 gramos) (Teledyne ISCO, Lincoln, NE), en un gradiente de EtOAc al 5-50%/DCM a lo largo de 35 minutos. Entonces se concentraron las fracciones combinadas con material deseado a vacío. Se enjuagó el material con etil éter y se recogió mediante filtración para dar N'-(2-cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (0,014 g, rendimiento del 28%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O_2S$: 397,2; hallado: 398,9 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 (s, 6 H) 7,86 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,26 (d, J=12,91 Hz, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,90 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H).

EJEMPLO 126 (ejemplo de referencia)

N'-(2-Cloro-5-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida

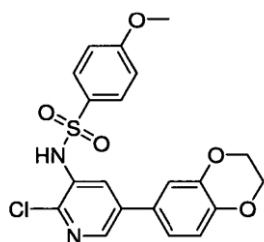


5 (1) N-(2-Metoxietil)-N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-4-amina. A un vial de microondas
 10 equipado con una barra agitadora, se le añadió 4-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina
 (0,300 g, 1,0 mmol) y etanol (1,5 ml). Entonces se añadieron N-(2-metoxietil)metilamina (TCI America, Wellesley,
 MA) (1,1 ml, 10 mmol) y HCl (0,0031 ml, 0,10 mmol) a la mezcla. Se colocó la mezcla en un microondas de CEM
 durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 60 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología
 de calentamiento con enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que
 15 mostró una mezcla 80/20 de material de éster borónico deseado y ácido borónico ($m/z = 261$). Se transfirió la mezcla
 a un matraz de fondo redondo y se concentró la mezcla a vacío. Si diluyó el aceite con DCM y agua. Se recogió la
 fase orgánica extrayendo el agua con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de
 sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar N-(2-metoxietil)-N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-
 2-il)quinolin-4-amina (0,330 g, rendimiento del 93%) con el 20% de ácido borónico como un aceite de color tostado.
 EM (ESI ión pos.) m/z : calc. para $C_{19}H_{27}BN_2O_3$: 342,2; hallado: 343,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)
 δ ppm 1,39 (d, $J=10,37$ Hz, 12 H) 3,09 (s, 4 H) 3,30 - 3,43 (m, 4 H) 3,58 (t, $J=5,77$ Hz, 2 H) 3,75 (t, $J=5,87$ Hz, 2 H)
 6,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,50 (d, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,04 - 8,16 (m, 2 H) 8,64 - 8,68 (m, 2 H) 8,72 (s, 1 H)
 8,80 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H). (Mezclas de éster borónico y ácido borónico).

20 (2) N'-(2-Cloro-5-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida. A un vial de
 microondas equipado con una barra agitadora y cargado con N-(2-metoxietil)-N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 dioxaborolan-2-il)quinolin-4-amina (0,14 g, 0,42 mmol), carbonato de cesio (0,34 g, 1,0 mmol), $PdCl_2(dppf)$ -DCM
 (0,051 g, 0,063 mmol), N'-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida (0,125 g, 0,35 mmol) en THF
 (3 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas de CEM durante 10 minutos a 100°C,
 25 mientras se suministraban 100 vatios de energía por medio de Powermax® (tecnología de calentamiento con
 enfriamiento simultáneos). Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado
 en la mezcla. Se diluyó la mezcla con disolución de salmuera, agua y DCM. Se recogió la fase orgánica extrayendo
 la acuosa con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
 concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40
 gramos) (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) en un gradiente de IPA al 1-10%/DCM a lo largo de 20 minutos. Se
 30 combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron. Se enjuagó el material con etil éter, se concentró
 a vacío y entonces se colocó a alto vacío para dar N'-(2-cloro-5-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-quinolinil)-3-
 piridinil)-N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamida (0,040 g, rendimiento del 23%) como un sólido amorfo de color amarillo
 claro. EM (ESI ión pos.) m/z : calc. para $C_{22}H_{28}ClN_5O_4S$: 494,0; hallado: 495,0 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d) δ
 35 ppm 2,83 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,41 (t, $J=5,48$ Hz, 6 H) 3,50 (t, $J=4,99$ Hz, 3 H) 3,73 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H)
 7,03 (d, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 2 H) 8,23 (d, 1 H) 8,61 (m, 2 H) 8,64 (s, 1 H).

EJEMPLO 127 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida

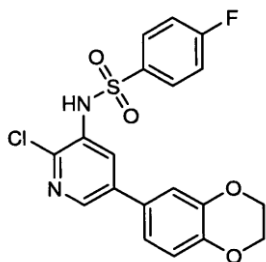


40 Se cargó un tubo de presión sellado de 15 ml con N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida
 (190 mg, 0,503 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilborónico (100 mg, 0,553 mmol) en EtOH (1,5 ml). Se
 añadió $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol), seguido por carbonato de sodio (2 M, 0,629 ml). Se purgó el tubo con argón,
 se rellenó con argón, se selló y se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Se repartió el producto bruto entre agua y cloruro
 de metileno y se extrajo con cloruro de metileno (3 X, 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el sólido mediante ISCO con un gradiente del 20-50% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₂₀H₁₇ClN₂O₅S: 432,8; hallado 433,3. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 4,30 (s, 4 H), 6,99 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 4 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 7,78 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

5 EJEMPLO 128 (ejemplo de referencia)

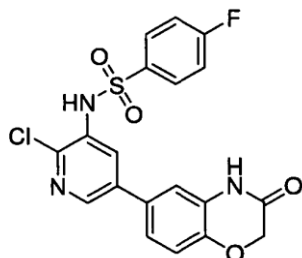
N-(2-Cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (62 mg, 150 μmol), 1-bromo-3,4-(etilendioxo)benceno (32 mg, 150 μmol), Aldrich, St. Louis, MO), dicloro(1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio (II) (12 mg, 15 μmol), carbonato de cesio (98 mg, 300 μmol), dioxano (1 ml), agua (0,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con NH₄Cl saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos para dar N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (51 mg, rendimiento del 81%). EM (EI, pos.) calc. para C₁₉H₁₄ClFN₂O₄S: 420,0; hallado 420,9. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,32 (s, 4 H) 6,88 - 7,09 (m, 4 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,74 - 7,87 (m, 2 H) 8,12 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

EJEMPLO 129 (ejemplo de referencia)

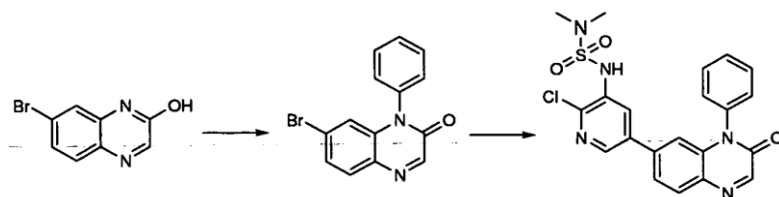
20 N-(2-Cloro-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



A un tubo de presión de 15 ml se le añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,15 g, 0,37 mmol), 6-bromo-2H-benczo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Aldrich, St Louis, MO) (0,10 g, 0,44 mmol), carbonato de sodio (0,12 g, 1,1 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio 0,021 g, 0,018 mmol) (Strem Chemicals, Newburyport, MA), EtOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). Se selló el tubo, se purgó con argón durante varios minutos y se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se absorbió el material bruto sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH a del 2 al 5% en DCM, para proporcionar N-(2-cloro-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida bruta. Purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Gemini de Fenomenex (Fenomenex, Torrance, CA), (10 micrómetros, C18, 100 Å, 150 x 30 mm) TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente del 30% al 100% a lo largo de 18 min para proporcionar el producto como sal de TFA. La basificación con NaHCO₃ saturado, extracción con EtOAc, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₃ClFN₃O₄S: 433,0; hallado 433,7. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,64 (s, 2 H) 7,08 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,72 - 7,90 (m, 3 H) 8,42 (s. a., 1 H) 10,48 (s. a., 1 H) 10,84 (s, 1 H).

EJEMPLO 130 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-oxo-4-fenil-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida

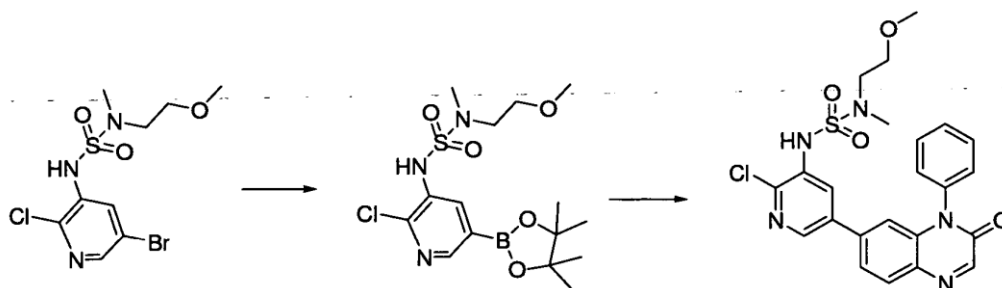


(1) 7-Bromo-1-fenilquinoxalin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 7-bromoquinoxalin-2-ol (0,090 g, 0,400 mmol), ácido fenilborónico (0,073 g, 0,600 mmol), acetato de cobre (II) (7,26 mg, 0,040 mmol), trietilamina (0,111 ml, 0,800 mmol) y DCM (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a ta, abierta al aire, durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (40 g, EtOAc a del 10% al 20% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido rojo (65,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{14}H_9BrN_2O$: 299,9; hallado: 301,8/302,8 [M+1/M+3]. 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,50 (d, J=5,26 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,45 (d, J=7,31 Hz, 1 H) 7,58 - 7,71 (m, 3 H) 7,78 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(3-oxo-4-fenil-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida. A un tubo de microondas de 5 ml se le añadieron N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida (0,079 g, 0,219 mmol), 7-bromo-1-fenilquinoxalin-2(1H)-ona (0,060 g, 0,199 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,015 g, 0,020 mmol), carbonato de sodio (0,249 ml, 0,498 mmol) y dioxano (3 ml). Se selló la mezcla resultante y se sometió a calentamiento con microondas a 110°C durante 20 min. Se repartió la mezcla de reacción entre tampón de pH 7 (Tris-HCl 1 M) y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 3% y EtOAc al 32% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (65,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para $C_{21}H_{18}ClN_5O_3S$: 455,1; hallado: 455,8 [M+1]. 1H -RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,80 (s, 6 H) 6,76 - 6,86 (m, 2 H) 7,35 (d, J=1,16 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,58 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (s, 1 H) 8,04 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H).

EJEMPLO 131 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(3-oxo-4-fenil-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida



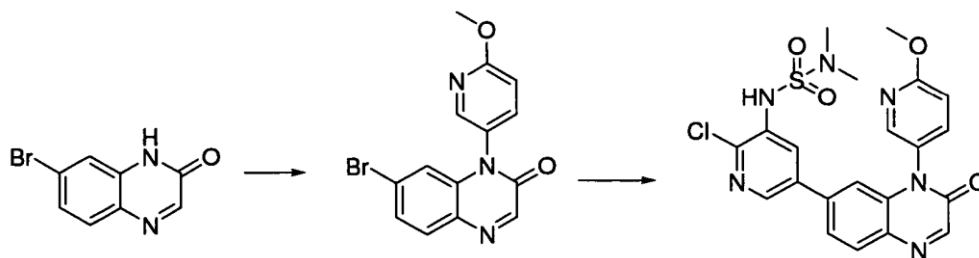
(1) N-(2-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida. A un tubo de microondas de 25 ml se le añadieron N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida (0,500 g, 1,394 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,425 g, 1,673 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,102 g, 0,139 mmol), acetato de potasio (0,274 g, 2,79 mmol) y dioxano (10 ml). Se selló la mezcla resultante y se sometió a calentamiento con microondas a 110°C durante 20 min. Se repartió la mezcla de reacción entre tampón de pH 7 (Tris-HCl 1 M) y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Se añadieron hexanos (20 ml) en el producto bruto secado y se agitó durante 1 h. Se eliminó el sobrenadante mediante decantación y se repitió este procedimiento una vez más para eliminar el bis(pinacolato)diboro en exceso. Se secó el producto a vacío para dar un líquido de color parduzco oscuro (510 mg). Se usó este producto como tal para la siguiente etapa.

(2) N-(2-Cloro-5-(3-oxo-4-fenil-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)-2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida. A un tubo de microondas de 5 ml se le añadieron 7-bromo-1-fenilquinoxalin-2(1H)-ona (0,080 g, 0,266 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida (0,129 g, 0,319 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,019 g, 0,027 mmol), carbonato de sodio (0,332 ml, 0,664 mmol) y dioxano (3 ml). Se selló la mezcla resultante y se sometió a calentamiento con microondas a 110°C

durante 20 min. Se repartió la mezcla de reacción entre tampón de pH 7 (Tris-HCl 1 M) y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color marrón (47,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₃H₂₂ClN₅O₄S: 499,1; hallado: 499,8 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,58 (s. a., 4 H) 6,85 (s, 1 H) 7,34 (d, J=7,31 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,58 - 7,75 (m, 4 H) 7,97 - 8,07 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

EJEMPLO 132 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida

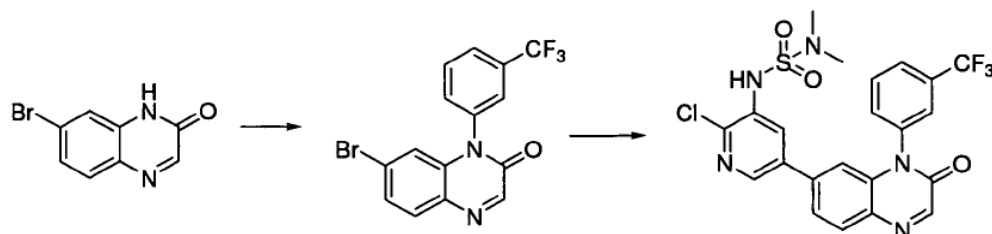


(1) 7-Bromo-1-(6-metoxipiridin-3-il)quinoxalin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 7-bromoquinoxalin-2-ol (0,100 g, 0,444 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0,102 g, 0,667 mmol), acetato de cobre (II) (8,07 mg, 0,044 mmol), trietilamina (0,124 ml, 0,889 mmol) y DCM (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a ta abierta al aire durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (40 g, acetona a del 10% al 20% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color rojo (30,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₄H₁₀BrN₃O: 331,0; hallado: 331,8/333,8 [M+1/M+3]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,05 (s, 3 H) 6,94 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,92 Hz, 1 H) 7,43 - 7,56 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,12 (s. a., 1 H) 8,38 (s, 1 H).

(2) N-(2-Cloro-5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida. A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida (0,033 g, 0,090 mmol), 7-bromo-1-(6-metoxipiridin-3-il)quinoxalin-2(1H)-ona (0,030 g, 0,090 mmol), dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (6,61 mg, 9,03 μmol), carbonato de sodio (0,249 ml, 0,498 mmol) y dioxano (3 ml). Se selló la mezcla resultante y se calentó en un microondas a 110°C durante 20 min. Se repartió la mezcla de reacción entre tampón de pH 7 (Tris-HCl 1 M) y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 4% y EtOAc al 32% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (15,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₁H₁₉ClN₆O₄S: 486,1; hallado: 486,8 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,83 (s, 6 H) 4,04 (s, 3 H) 6,84 (s. a., 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,92 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=6,72 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,05 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

EJEMPLO 133 (ejemplo de referencia)

N-(2-cloro-5-(3-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida



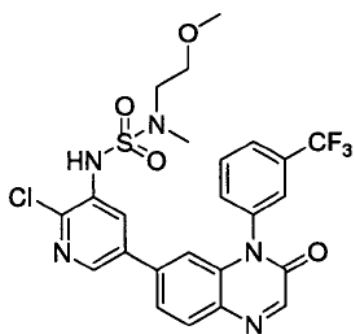
(1) 7-Bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 7-bromoquinoxalin-2-ol (0,200 g, 0,889 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,253 g, 1,333 mmol), acetato de cobre (II) (0,016 g, 0,089 mmol), trietilamina (0,248 ml, 1,777 mmol) y DCM (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a ta abierta al aire durante 20 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (40 g, del 10% al 20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido rojo (30,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₁₅H₈BrF₃N₂O: 367,9; hallado:

368,8/370,8 [M+1/M+3]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,80 (s, 1 H) 7,51 (t, J=8,99 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

5 (2) N-(2-Cloro-5-(3-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida. A un tubo de microondas de 5 ml se le añadieron 7-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2(1H)-ona (0,080 g, 0,217 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)dimetilaminosulfonamida (0,086 g, 0,238 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,016 g, 0,022 mmol), carbonato de sodio (0,271 ml, 0,542 mmol) y dioxano (3 ml). Se selló la mezcla resultante y se calentó en microondas a 110°C durante 20 min. Se repartió la mezcla de reacción entre tampón de pH 7 (Tris-HCl 1 M) y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (40 g, el 3% de NH₃ 2 M en MeOH y el 32% de EtOAc en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (75,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₃S: 523,1; hallado: 523,8 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,79 (s, 6 H) 6,75 (s, 1 H) 6,81 (s. a., 1 H) 7,57 (t, J=7,97 Hz, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,78 - 7,92 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,07 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H).

15 EJEMPLO 134 (ejemplo de referencia)

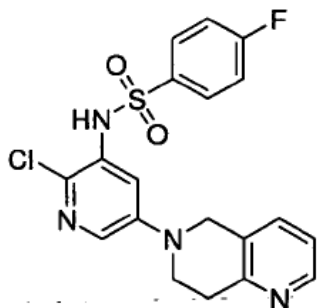
N-(2-Cloro-5-(3-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)piridin-3-il)2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida



20 A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió 7-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2(1H)-ona (0,090 g, 0,244 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)2-metoxi-N-metiletanaminosulfonamida (0,119 g, 0,293 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,018 g, 0,024 mmol), carbonato de sodio (0,305 ml, 0,610 mmol) y dioxano (3 ml). Se selló la mezcla resultante y se calentó en microondas a 110°C durante 20 min. Se repartió la reacción entre tampón de pH 7 (Tris-HCl 1 M) y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (12 g, MeOH al 4% y EtOAc al 32% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (40,0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: calc. para C₂₄H₂₁ClF₃N₅O₄S: 567,1; hallado: 567,8 [M+1]. ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 3,42 (s, 3 H) 3,60 (s, 4 H) 6,77 (s, 1 H) 7,57 (d, J=8,18 Hz, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 2 H) 7,87 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 7,98 - 8,08 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H).

30 EJEMPLO 135 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)piridin-3-il)-4-fluorobenzenosulfonamida

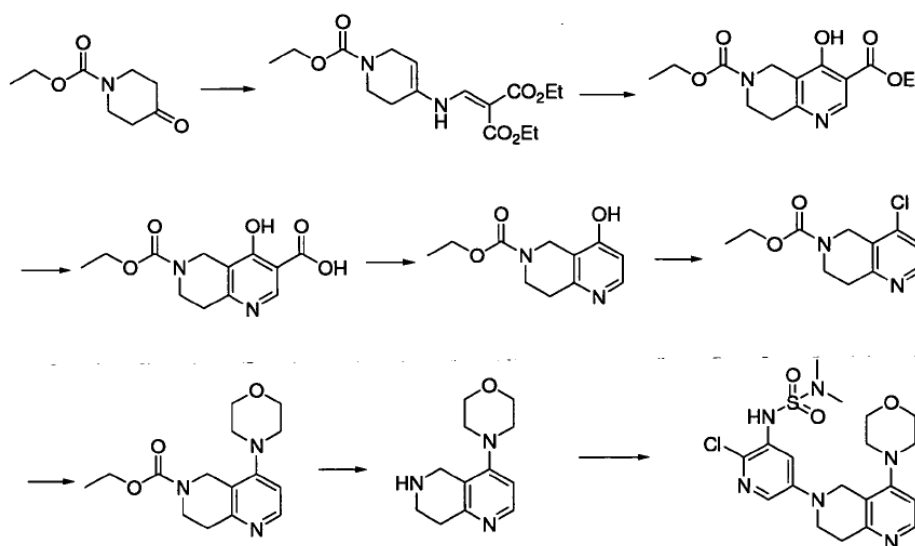


35 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (44 mg, 76 μmol) (Strem Chemicals, Newburyport, MA), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 25 μmol) (Strem Chemicals, Newburyport, MA) y tolueno (2 ml). Se cerró el matraz y se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 min, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A este matraz, se le añadió una suspensión de N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-

4-fluorobencenosulfonamida (0,18 g, 0,51 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (0,07 g, 0,51 mmol) (J & W Pharmlab, Levittown, PA) (previamente libre de base usando resina de MP-carbonato), NaO(t-Bu) (0,15 g, 1,52 mmol) en t-BuOH (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con ácido cítrico (10%), agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se absorbió el material bruto sobre un lecho de gel de sílice y se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (12 g) y eluyendo con un gradiente del 1 al 4% de MeOH en DCM. Segunda purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Fenomenex Gemini, (10 micrómetros, C18, 100 Å, 150 x 30 mm) TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente del 10% al 90% a lo largo de 16 min para proporcionar N-(2-cloro-5-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida como sal de TFA. La basificación con NaHCO₃ saturado, extracción con EtOAc, proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z calc. para C₁₉H₁₆ClFN₄O₂S: 418,1; hallado 419,0. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,98 (t, J=5,97 Hz, 2 H) 3,64 (t, J=5,97 Hz, 2 H) 4,43 (s, 2 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H) 7,42 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,80, 5,28 Hz, 2 H) 8,03 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=4,50 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

EJEMPLO 136 (ejemplo de referencia)

N'-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida



(1) 1,2,3,6-Tetrahidropiridin-4-il(amino)metilen)malonato de 2-((1-(etoxicarbonilo). Se calentó una mezcla de 1-carboxi-4-piperidona (10,0 ml, 66,3 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (0,60 g, 3,15 mmol) y 2-(aminometilen)malonato de dietilo (4,65 g, 24,84 mmol) en tolueno (50 ml) en un MFR de 150 ml equipado con una trampa de Dean-Stark hasta 135°C bajo nitrógeno durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró. Se purificó el aceite sobre gel de sílice usando acetona-hexano (1:9-4:6). Se recogió la fracción de producto y se concentró hasta obtener un aceite amarillo que estaba contaminado por el material de partida de cetona. Se usó este material directamente en la siguiente etapa.

¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,41 (m, 9 H) 2,35 (s. a., 2 H) 3,68 (t, J=5,58 Hz, 2 H) 4,06 (d, J=1,76 Hz, 2 H) 4,11 - 4,32 (m, 6 H) 5,33 - 5,43 (m, 1 H) 8,14 (d, J=13,89 Hz, 1 H) 10,60 (s. a., 1 H).

(2) 4-Oxo-4,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3,6(1H)-dicarboxilato de dietilo. Se purgó brevemente con argón una mezcla de 2-((1-(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il(amino)metilen)malonato de dietilo (7,0 g, 20,57 mmol) en difenil éter (80 ml, 503 mmol) que contenía sulfato de sodio (7,0 g, 49,3 mmol) y entonces se calentó bajo nitrógeno desde 170 hasta 250°C en un manto de calentamiento durante un total de 65 min. Se filtró la mezcla enfriada y se lavó con DCM que contenía MeOH al 10%. Se concentraron los lavados combinados y se cargaron en gel de sílice. Se eluyó el difenil éter con DCM. Se eluyó la fracción de producto con DCM que contenía MeOH al 1-7%. Se recogió el producto deseado y se concentró. Se trituró este residuo con éter-hexano (1:1) varias veces para producir un sólido marrón (2,0 g, el 27% a lo largo de dos etapas). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 (t, J=7,14 Hz, 4 H) 1,44 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,92 - 3,04 (m, 2 H) 3,78 (t, J=5,38 Hz, 2 H) 4,21 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,46 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 8,80 (s, 1 H) 11,39 (s. a., 1 H).

(3) Ácido 6-(etoxicarbonil)-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico. A una mezcla de 4-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3,6(1H)-dicarboxilato de dietilo (2,0 g, 6,80 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió NaOH (5,0 ml, 25,00 mmol). Se agitó la disolución naranja resultante a 80°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta. Se añadió HCl (5 N, 6 ml) y se evaporó el THF. Se filtró la suspensión espesa resultante y se lavó

con agua para dar un sólido amarillo (1,0 g). CL/EM (ES, pos.): calc. para $C_{12}H_{14}N_2O_5$: 266,1; hallado: 267,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=5,77 Hz, 2 H) 3,65 (t, J=5,77 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 13,11 (s. a., 2 H).

5 (4) 4-Oxo-4,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(1H)-carboxilato de etilo. Se calentó una mezcla de ácido 6-(etoxicarbonil)-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (1,0 g, 3,76 mmol) en difenil éter (40 ml) hasta 265°C bajo nitrógeno durante 50 min en total. Se enfrió la disolución caliente hasta ta y se diluyó con hexano (40 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con hexanos varias veces para producir un polvo blanquecino (0,60 g). CL/EM (ES, pos.): calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222,2; hallado: 223,2 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=5,28 Hz, 2 H) 3,74 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 4,17 (q, J=1,04 Hz, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 6,30 (d, J=7,24 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 12,73 (s. a., 1 H).

10 (5) 4-Cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de etilo. Se calentó una mezcla de 4-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(1H)-carboxilato de etilo (0,5 g, 2,250 mmol) y $POCl_3$ (5,0 ml, 53,6 mmol) en DCM (5 ml) hasta 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta ta. Se añadió benceno (20 ml). Se mezcló la mezcla con tolueno y se evaporó hasta sequedad. Se repartió el residuo entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$. Se filtró la disolución y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo (0,36). CL/EM (ES, pos.): calc. para $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$: 240,1; hallado: 241,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 3,03 (t, J=5,48 Hz, 2 H) 3,81 (t, J=5,58 Hz, 2 H) 4,22 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,66 (s. a., 2 H) 7,21 (d, J=5,28 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,09 Hz, 1 H).

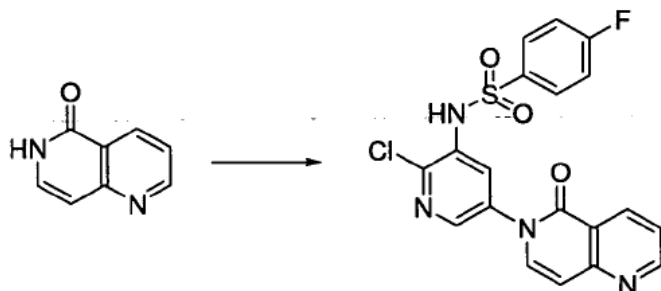
15 (6) 4-Morfolino-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de etilo. Se calentó una mezcla de 4-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de etilo (0,36 g, 1,496 mmol) y morfolina (0,50 ml, 5,74 mmol) en BuOH (5 ml) hasta 100°C bajo nitrógeno. Se añadieron Tres lotes más de morfolina a lo largo de un periodo de 48 h. Se enfrió la mezcla hasta ta. Se añadió EtOAc (20 ml). Se filtró la suspensión espesa y se lavó el sólido blanco con EtOAc. Se concentró el filtrado combinado y se purificó sobre gel de sílice con EtOAc que contenía el 1-5% de $[(NH_3 \ 2 \ N)\text{-MeOH}]$ para dar un aceite de color amarillo claro (0,40 g). CL/EM (ES, pos.): calc. para $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$: 240,1; hallado: 241,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (td, J=7,04, 3,33 Hz, 3 H) 2,92 - 3,00 (m, 4 H) 3,00 - 3,07 (m, 2 H) 3,72 - 3,81 (m, 2 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 4,18 (qd, J=7,04, 3,52 Hz, 2 H) 4,57 (s. a., 2 H) 6,77 (dd, J=5,38, 2,64 Hz, 1 H) 8,34 (t, J=4,69 Hz, 1 H).

20 (7) 4-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)morfolina. A una mezcla de 4-morfolino-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de etilo (400 mg, 1,373 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (10 ml) se le añadió KOH (300 mg, 5,35 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 9 h. Se enfrió la mezcla y a ésta se le añadió lentamente HCl (5 N, 1,05 ml). Se cargó la mezcla resultante sobre un cartucho de sílice ácida (Varian Meg Bond Elut SCX) (5 g), se lavó con MeOH y entonces se eluyó con NH_3 (2 N) en MeOH. Se aisló el producto como un sólido blanco (240 mg). 1H -RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 2,96 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 4 H) 3,21 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 3,92 (s, 2 H) 6,90 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,67 Hz, 1 H).

25 (8) N'-(2-Cloro-5-(4-(4-morfolinil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida. Se desgasificó una mezcla de xantphos (36 mg, 0,062 mmol) y Pd_2dba_3 (30 mg, 0,033 mmol) en tolueno (5 ml) con nitrógeno durante 10 min. A esta mezcla de color naranja oscuro se le añadieron 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)morfolina (120 mg, 0,547 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-N',N'-dimetilsulfona (520 mg, 0,661 mmol) y terc-butóxido de sodio (360 mg, 3,75 mmol). Tras 5 min adicionales, se colocó la mezcla naranja bajo nitrógeno y se calentó hasta 100°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se trató con ácido cítrico acuoso hasta que el pH alcanzó 5-6. Se extrajo la mezcla con $CHCl_3$ que contenía iPrOH al 5% (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice [de MeOH al 5% en DCM a MeOH al 5% + $(NH_3 \ 2 \ N)$ en MeOH] al 5% en DCM. Se purificó adicionalmente el producto sobre gel de sílice con el 0-5% de $(NH_3 \ 2 \ N)$ en MeOH en DCM. Se trituró la espuma resultante con hexano-acetona 2:1 caliente proporcionando el producto deseado como un polvo amarillo (160 mg). CL/EM (ES, pos.): calc. para $C_{19}H_{25}ClN_6O_3S$: 452,1; hallado: 453,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,67 (s, 6 H) 2,91 - 3,01 (m, 6 H) 3,71 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,76 - 3,83 (m, 1 H) 3,77 - 3,84 (m, 4 H) 4,36 (s, 2 H) 6,87 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 9,51 (s. a., 1 H).

EJEMPLO 137 (ejemplo de referencia)

N-(2-Cloro-5-(5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida



Se irradió una mezcla de N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (618 mg, 1,499 mmol), 1,6-naftiridin-5(6H)-ona (PrincetonBio, Monmouth Junction, NJ, 146 mg, 0,999 mmol), acetato de cobre (II) (363 mg, 1,998 mmol), DBU (0,301 ml, 1,998 mmol) en DMSO (4 ml) en un tubo de microondas equipado con una barra de agitación magnética a 100°C durante 15 min en un microondas de CEM (J. Comb. Chem. 2008, 10, 358-360). Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se acidificó con HCl (5 N) hasta pH ~5. Tras agitar a ta durante la noche, se filtró la suspensión espesa y se lavó el sólido con agua. Se lavó el sólido con DCM (3x), acetona (3x) y MeOH (2x) para eliminar la fracción menos polar. Se disolvió el sólido resultante en DMSO caliente (6 ml) y se filtró. Se diluyó el líquido madre con agua (6 ml) y se filtró la suspensión espesa resultante y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Fenomenex Luna, 5 micrómetros, C8(2), 100 Å, 150 x 21,2 mm, TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente del 5% al 90% a lo largo de 10 min). Se concentró la fracción de producto y se neutralizó con NaHCO₃. Se filtró la suspensión espesa y se lavó con agua para proporcionar N-(2-cloro-5-(5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (37 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 8,60%) como un polvo blanquecino. CL/EM (ES, pos.): calc. para C₁₉H₁₂ClFN₄O₃S: 430,0; hallado: 430,9 (M+1) ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,84 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=8,80 Hz, 3 H) 7,60 (dd, J=8,12, 4,60 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,71, 5,18 Hz, 2 H) 8,03 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 8,99 (d, J=3,72 Hz, 1 H) 10,60 (s. a., 1 H).

Los siguientes ensayos pueden usarse para determinar el grado de actividad de compuestos individuales como inhibidores de PI3 cinasa y/o mTOR.

EXPRESIÓN RECOMBINANTE DE ENZIMAS PI3K

Las subunidades p110 de longitud completa de PI3K α , β y δ , marcadas de manera N-terminal con etiqueta de poliHis, pueden coexpresarse con p85 con vectores de expresión de baculovirus en células de insecto sf9. Pueden purificarse heterodímeros de P110/p85 mediante cromatografía en Ni-NTA, Q-HP, Superdex-100 secuencial. Pueden almacenarse isozimas α , β y δ purificadas a -20°C en Tris 20 mM, pH 8, NaCl 0,2 M, glicerol al 50%, DTT 5 mM, colato de Na 2 mM. Puede expresarse PI3K γ truncada, residuos 114-1102, marcada de manera N-terminal con etiqueta de poliHis, con baculovirus en células de insecto Hi5. Puede purificarse la isozima γ mediante cromatografía en Ni-NTA, Superdex-200, Q-HP secuencial. Puede almacenarse la isozima γ congelada a -80°C en NaH₂PO₄, pH 8, NaCl 0,2 M, etilenglicol al 1%, β -mercaptoetanol 2 mM.

	Alfa	Beta	Delta	Gamma
Tris 50 mM	pH8	pH 7,5	pH 7,5	pH8
MgCl ₂	15 mM	10 mM	10 mM	15 mM
Colato de Na	2 mM	1 mM	0,5 mM	2 mM
DTT	2 mM	1 mM	1 mM	2 mM
ATP	1 uM	0,5 uM	0,5 uM	1 uM
PIP ₂	nada	2,5 uM	2,5 uM	nada
tiempo	1 h	2 h	2 h	1 h
[Enzima]	15 nM	40 nM	15 nM	50 nM

ENSAYOS DE ENZIMA PI3 CINASA *IN VITRO* (PÉRDIDA DE ATP DE PI3K)

Pueden realizarse ensayos de enzima PI3K (alfa, beta, delta y gamma) en 25 μ l con las concentraciones finales anteriores de componentes en placas de polipropileno blancas. Puede obtenerse fosfoceptor de fosfatidilinositol, PtdIns(4,5)P₂ (por ejemplo P4508) de Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT. La actividad ATPasa de las isozimas alfa y gamma puede no estimularse mucho por PtdIns(4,5)P₂ en estas condiciones, puede omitirse del ensayo de

estas isozimas. Pueden disolverse los compuestos de prueba en DMSO y diluirse con diluciones en serie de tres veces. Puede añadirse el compuesto en DMSO (1 μ l) por pocillo de prueba, y puede determinarse la inhibición en relación con reacciones que no contienen compuesto, con y sin enzima. Tras la incubación del ensayo a TA, puede detenerse la reacción y puede determinarse el ATP residual mediante la adición de un volumen igual de un kit de bioluminiscencia de ATP comercial (Perkin Elmer EasyLite, Perkin Elmer, Waltham, MA) según las instrucciones del fabricante, y detectarse usando un luminómetro Analyst GT.

Se proporcionan datos de actividad para los compuestos sometidos a prueba en los ensayos de enzima PI3K en la tabla 1 bajo el encabezamiento de columna pérdida de ATP (PI3K α) o pérdida de ATP (PI3K β).

ENSAYO DE AKT FOSFORILADA SER473 BASADO EN CÉLULAS (CÉLULA HCT116)

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto para inhibir la fosforilación de serina 472 en Akt usando un inmunoensayo de tipo sándwich basado en MSD (Meso Scale Detection, Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD). Pueden hacerse crecer líneas celulares de carcinoma de colon humano HCT 116 en medio de crecimiento 5A de McCoy (GIBCO, Carlsbad, CA) que contiene FBS al 10% (GIBCO, Carlsbad, CA) y penicilina-estreptomocina-glutamina X1 (GIBCO, Carlsbad, CA). Antes del ensayo, pueden desprenderse las células del frasco de cultivo con tripsina, y resuspenderse en medio completo para dar una concentración final de $1,6 \times 10^5$ células por ml. Pueden sembrarse alícuotas (100 μ l) de la suspensión de células HCT116 en cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 96 pocillos para dar una densidad final de 16.000 células por pocillo. Entonces pueden incubarse las células durante la noche a 37°C.

El siguiente día pueden tratarse las células con compuestos de prueba diluidos en serie e incubarse durante 2 horas a 37°C. Pueden reemplazarse los medios de cultivo en las células HCT116 por 189 μ l de medio de McCoy, complementado con BSA al 0,1% (ICN Biomedicals, Inc., Costa Mesa, CA). Pueden prepararse los compuestos como disoluciones madre o bien 10 mM o bien 0,5 mM en DMSO, y diluirse en serie 3 veces en una curva de dosis-respuesta de 10 puntos para dar concentraciones finales que son 200 veces mayores que la concentración de prueba final deseada. Pueden transferirse alícuotas de compuestos diluidos en serie (1 μ l) a placas de cultivo tisular de 96 pocillos que contienen las células HCT 116. Como control de respuesta mínima, cada placa puede contener pocillos que tienen una concentración final de 2,5 μ M de un inhibidor de PI3K potente que se había mostrado previamente que inhibe completamente la fosforilación de Akt a esta concentración de prueba. Como control de respuesta máxima, los pocillos pueden contener DMSO al 0,5% en lugar de compuesto. Pueden mezclarse las placas a 700 rpm durante 2 min para garantizar una distribución uniforme del compuesto de prueba e incubarse durante 2 horas a 37°C. Entonces pueden estimularse las células con factor de crecimiento 1 similar a la insulina (Sigma, St Louis, MO) a una concentración final de 100 ng/ml durante 15 minutos a 37°C. Entonces puede eliminarse el medio y tratarse las células con 80 μ l de tampón de lisis celular (MSD) que contiene un cóctel de inhibidores de proteasa y fosfatasa durante una hora a 4°C.

Entonces pueden transferirse 25 μ l de lisado celular a placas de ensayo MSD bloqueadas previamente recubiertas previamente con un anticuerpo de captura específico para Akt, y pueden incubarse las placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces pueden eliminarse los lisados celulares y entonces pueden lavarse las placas cuatro veces con 200 μ l por pocillo de tampón de lavado Tris (Tris 500 mM, PH 7,5, NaCl 1,5 M, Tween-20 al 0,2%). Posteriormente pueden incubarse las células durante 1 hora a temperatura ambiente con una disolución de 25 μ l que contiene el anticuerpo de detección, anti-Akt fosforilada (Ser 473) marcado con un compuesto electroquimioluminiscente (marcador SULFO-TAG™ de Meso Scale Discovery, MSD, Gaithersburg, MD). Puede eliminarse el anticuerpo de detección y entonces pueden lavarse las placas cuatro veces con 200 μ l por pocillo de tampón de lavado Tris. Entonces puede aplicarse una alícuota de 150 μ l de tampón de lectura MSD a cada pocillo, y puede medirse la señal electroluminiscente usando un lector de placas SECTOR™ de MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Este instrumento mide la intensidad de la luz emitida para determinar una medida cuantitativa de Akt fosforilada en cada pocillo. Pueden analizarse los datos de dosis-respuesta obtenidos con cada compuesto y puede calcularse la inhibición CI_{50} de la fosforilación de Akt en Ser473.

Se proporcionan datos de actividad para los compuestos sometidos a prueba en el ensayo de Akt basado en células de PI3K en la tabla 1 bajo el encabezamiento de columna células HCT116.

ENSAYO ALPHASCREEN® DE PI3K *IN VITRO*

El ensayo AlphaScreen® de PI3K (PerkinElmer, Waltham, MA) mide la actividad de un panel de cuatro fosfoinosítido 3-cinasas: PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ . Cada una de estas enzimas fosforila el grupo 3'-hidroxilo en fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato (PIP₂) para producir fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP₃). Esta actividad de fosforilación se mide usando una proteína de unión a PIP₃ etiquetada con GST (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT), una perla aceptora etiquetada con anticuerpo anti-GST y una perla donadora de estreptavidina. La interacción de análogo de PIP₃ biotinilado (IP₄) y la proteína de unión a PIP₃ hace que las perlas tanto aceptora como donadora se aproximen produciendo, tras la excitación de las perlas donadoras a 680 nm, una especie de oxígeno singlete que conduce a la señal de AlphaScreen® luminiscente. Cuando se produce PIP₃ por medio de fosforilación de PIP₂ por una PI3K, PIP₃ compete con el análogo de PIP₃ biotinilado (IP₄) por la unión a la proteína de unión a PIP₃. En

ausencia de esta interacción, la proximidad de las perlas donadoras yceptoras disminuye, produciendo una pérdida de señal luminiscente que es inversamente proporcional a la actividad de PI3K. Un inhibidor reduce la actividad de la enzima, dando como resultado menos producción de PIP₃ y mayor luminiscencia.

5 Se prepara el tampón de reacción enzimática usando agua estéril (Baxter, Deerfield, IL) y Tris HCl 50 mM pH 7, MgCl₂ 14 mM, colato de sodio 2 mM y NaCl 100 mM. Se añade DTT 2 mM nuevo el día del experimento. Se prepara el tampón de reacción AlphaScreen® usando agua estéril y Tris HCl 10 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,10% y EDTA 30 mM. Se añade DTT 1 mM nuevo el día del experimento.

10 Las placas fuente para este ensayo son placas de polipropileno transparentes Greiner de 384 pocillos que contienen compuestos de prueba a 5 mM y diluidos 1:2 a lo largo de 22 puntos. Las columnas 23 y 24 contienen sólo DMSO ya que éstas están diseñadas para controles positivos y negativos. Se replican las placas fuente en placas Optiplate de 384 pocillos (PerkinElmer, Waltham, MA), 0,5 µl/pocillo, para preparar placas listas para el ensayo.

15 Se diluye cada una de las diferentes isoformas de PI3K en tampón de reacción enzimática hasta disoluciones de trabajo 2X. Se diluye PI3K α hasta 1,6 nM, se diluye PI3K β hasta 0,8 nM, se diluye PI3K γ hasta 15 nM y se diluye PI3K δ hasta 1,6 nM. Se preparan dos disoluciones de sustrato 2X diferentes en tampón de reacción enzimática. En una disolución, se diluye PI(4,5)P2 (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT) hasta 10 µM y se diluye ATP hasta 20 µM. Se usa esta disolución en los ensayos que someten a prueba PI3K α y PI3K β . En una segunda disolución, se diluye PI(4,5)P2 hasta 10 µM y se diluye ATP hasta 8 µM. Se usa esta disolución en los ensayos que someten a prueba PI3K γ y PDK δ .

20 Se preparan las disoluciones de reacción AlphaScreen® usando perlas del kit AlphaScreen® anti-GST (PerkinElmer, Waltham, MA). Se prepararan dos disoluciones en tampón de reacción Alphascreen hasta concentraciones de trabajo 4X. En una disolución, se diluye IP₄ biotinilado (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT) hasta 40 nM y se diluyen perlas donadoras de estreptavidina hasta 80 µg/ml. En la segunda disolución, se diluye proteína de unión a PIP₃ (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT) hasta 40 nM y se diluyen perlasceptoras anti-GST hasta 80 µg/ml. Se añaden 10 µl/pocillo de tampón de reacción enzimática a la columna 24 de las placas listas para el ensayo en lugar de enzima. Se realiza esto para las placas en los ensayos de PI3K α , β y δ .

30 Usando un instrumento Multidrop de dispensación a 384 pocillos (Titertek, Huntsville, AL), se añaden 10 µl/pocillo de enzima 2X (PI3K α , β , δ) a las columnas 1-23 de las placas listas para el ensayo apropiadas (para PI3K γ se añaden 10 µl a las columnas 1-24). Se añaden entonces 10 µl/pocillo de la disolución de sustrato apropiada (la disolución con ATP 20 µM para ensayos de PI3K α y β , y la disolución con ATP 8 µM para los ensayos de PI3K γ y δ) a las columnas 1-24 de las placas. Entonces se incuban las placas a temperatura ambiente durante 20 minutos.

35 En la oscuridad, se añaden 10 µl/pocillo de la disolución de perlas donadoras a las columnas 1-24 de las placas para extinguir la reacción enzimática. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 30 minutos. Todavía en la oscuridad, se añaden también 10 µl/pocillo de la disolución de perlasceptoras a las columnas 1-24 de las placas. Entonces se incuban las placas en la oscuridad durante 1,5 horas. Se leen las placas en un lector de placas multimarcaador Envision (PerkinElmer, Waltham, MA) con un filtro de excitación a 680 nm y un filtro de emisión a 520-620 nm.

Se proporcionan datos de actividad para los compuestos sometidos a prueba en el ensayo en la tabla 2 bajo el encabezamiento de columna AlphaScreen® de PI3K α .

ALPHASCREEN DE PAKT (CÉLULA U87)

40 El ensayo AlphaScreen® de pAkt (PerkinElmer, Waltham, MA) determina si hay fosforilación de Akt en serina 473 mediante el reclutamiento de un anticuerpo fosfoespecífico. Se realizó este ensayo usando células U87 MG. El medio de crecimiento de U87 consiste en MEM (Gibco, Carlsbad, CA) complementado con FBS al 10% (Gibco), 1x aminoácidos no esenciales (Gibco) y 1x penicilina/estreptomocina/glutamina (Gibco). Se mantuvieron las células semanalmente usando tripsina al 0,05% (Gibco) y volvieron a sembrarse en placa en placas de cultivo tratadas con TC de 150 mm (Corning, Corning, NY).

50 El primer día del ensayo, se tripsinizaron las células adherentes, se añadió medio a las células sueltas y se mezclaron las células hasta obtener una mezcla homogénea. Se contaron 0,5 ml de la mezcla homogénea en el instrumento Beckman Coulter® Vi-CELL™ XR (Fullerton, CA). Se contaron 50 cuadros de células y se determinó el número de células viables. Entonces se diluyeron las células hasta 0,25 millones de células por ml, y se centrifugaron a 200 rcf durante 5 minutos. Se eliminó el medio y se reconstituyeron las células en medio nuevo para la siembra en placa. Se sembraron en placa las células a 20 µl por pocillo con el instrumento PerkinElmer® FlexDrop PLUS en placas de cultivo tisular blancas de 384 pocillos de volumen bajo (Corning) con una densidad celular final de 5000 células por pocillo. Se incubaron las placas durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂.

55 El segundo día, se prepararon las placas de compuestos, se trataron las células con compuesto y se añadió la mezcla de reacción de pAkt al lisado celular. Se prepararon placas de compuestos de 384 pocillos que contenían

1 μ l de compuesto por pocillo comenzando a 5 mM y diluido 1:2 a través de la fila, dando como resultado una dilución en serie de 22 pocillos. Se añadieron 39 μ l de medio de crecimiento a la placa de compuestos en las filas 1-22 usando el instrumento PerkinElmer® FlexDrop PLUS dando como resultado una concentración de DMSO del 2,5%. Se pusieron las placas de células y las placas de compuestos diluidos en el instrumento VELOCITY11™ VPREP™ 384 ST en el que se mezcló la placa de compuestos y se añadieron 5 μ l de controles o compuesto diluido en serie a la placa de células. La concentración final de los compuestos era de 25 μ M diluidos en serie hasta 11,9 pM en DMSO al 0,5%. Entonces se incubaron las placas de células con compuesto durante dos horas a 37°C, el 5% de CO₂. Tras dos horas, se aspiró el medio de las placas de células usando el lavador de placas BioTek® ELx405HT (Winooski, VT) eliminando la mayoría del medio y el compuesto sin alterar las células U87 adherentes. Los siguientes reactivos de ensayo son componentes del kit de 50000 puntos de fosforilación de Akt (Ser 473) SureFire® (TGR BioSciences, Adelaida, Australia) y un kit de detección de IgG (PerkinElmer, Waltham, MA). Se añadieron 5 μ l de 1x tampón de lisis a cada pocillo usando el instrumento PerkinElmer® FlexDrop PLUS. Entonces se incubaron las placas a temperatura ambiente en un agitador durante diez minutos. Se preparó la reacción AlphaScreen® en condiciones de luz baja (luz verde o tenue) incluyendo tampón de reacción p-Akt (Ser 473), tampón de dilución, tampón de activación, perlasceptoras y perlas donadoras a una razón de 40:20:10:1:1 respectivamente. Se añadió la reacción AlphaScreen® al lisado celular a 6 μ l por pocillo usando el instrumento PerkinElmer® FlexDrop PLUS. Se colocaron las placas en un entorno húmedo para reducir los efectos de borde y se incubaron durante la noche a temperatura ambiente con flujo de aire restringido en la oscuridad.

El día final del experimento, se leyeron las placas en el lector multimarcador PerkinElmer® EnVision™ 2103 usando la lectura de AlphaScreen® convencional. Se calcula el POC y se analizan los datos para notificar la CI₅₀ IP para pAkt en serina 473.

Se proporcionan datos de actividad para los compuestos sometidos a prueba en el ensayo de Akt basado en células de PI3K en la tabla 2 bajo el encabezamiento de columna U87.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir mTOR, PI3K o ambos. Puede usarse el ensayo a continuación para determinar si un compuesto inhibe mTOR. Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que inhiben PI3K y mTOR. En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben principalmente mTOR. En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben principalmente PI3K. La presente invención también contempla el uso de tales compuestos para el tratamiento de las enfermedades y los estados tales como cáncer, dados a conocer en el presente documento.

30 ENSAYO DE MTOR *IN VITRO*

Puede usarse el ensayo Lanthascreen de diana de mamífero de rapamicina (mTOR) de Invitrogen (Carlsbad, CA) para cuantificar la actividad cinasa de mTOR en un entorno *in vitro*. mTOR activa fosforila la proteína 1 de unión a factor de iniciación de la traducción eucariota 4E (4E-BP1) en el residuo treonina 46. Este acontecimiento de fosforilación puede detectarse con un Ac marcado con terbio (Tb) específico de fósforo, llevando a su vez el marcador de Tb a proximidad estrecha con la 4E-BP1 etiquetada con GFP y permitiendo la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal transfer (TR-FRET), que correlaciona los niveles de fosforilación de 4E-BP1 con la actividad cinasa de mTOR.

Puede prepararse el tampón de reacción enzimática en agua desionizada que contiene HEPES 50 mM (pH 7,5), polisorbato 20 al 0,01%, EGTA 1 mM y MnCl₂ 10 mM.

40 Pueden prepararse diluciones del compuesto que va a someterse a prueba en placas de polipropileno de 96 pocillos (Fisher Scientific, Waltham, MA). Una fila representa una dosis de 10 puntos de compuesto diluido 1:3 en tampón de reacción enzimática y dimetilsulfóxido (DMSO) al 20%. La concentración superior para todos los compuestos es 36 μ M. Los pocillos 6 y 12 pueden servir como controles sin compuesto (DMSO sólo) y de alto contenido en compuesto.

45 Puede prepararse una disolución de sustrato de mTOR en tampón de reacción enzimática que contiene proteína 1 de unión a factor de iniciación de la traducción eucariota 4E etiquetado con proteína fluorescente verde 1600 nM (GFP-4E-BP1) (Invitrogen, Carlsbad, CA) y trifosfato de adenosina (ATP) 28 μ M (Calbiochem, Gibbstown, NJ).

Puede diluirse enzima mTOR (Invitrogen, Carlsbad, CA) en tampón de reacción enzimática hasta una concentración de trabajo de 100 ng/ml.

50 El ensayo enzimático puede ejecutarse en placas de ensayo de volumen bajo de 384 pocillos (Corning, Corning, NY). Pueden añadirse 2,5 μ l de disolución de sustrato que contiene GFP-4E-BP1 y ATP a pocillos apropiados en la placa de ensayo seguido por 2,5 μ l de diluciones de compuestos. Pueden añadirse 5 μ l de enzima mTOR diluida apropiadamente y permitirse que avance la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Las concentraciones de reactivos finales en el ensayo enzimático son mTOR 50 ng/ml, GFP-4E-BP1 400 nM y ATP 7 μ M.

55 Puede terminarse el ensayo enzimático tras la adición de 10 μ l de EDTA 20 mM y anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1 [T46] marcado con Tb 4 nM (Invitrogen, Carlsbad, CA). Entonces puede incubarse la placa de ensayo a temperatura

ambiente durante 1 hora y leerse los resultados en un lector de placas Tecan Safire II (Tecan, Mannedorf, Suiza).

Tabla 1

Ejemplo n.º	Nombre de la IUPAC	Cl ₅₀ de pérdida de ATP (PI3K α), μ M (prom.)	Cl ₅₀ de pérdida de ATP (PI3K β), μ M (prom.)	Cl ₅₀ de células HCT116, μ M (prom.)
1	N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0055	0,0174	0,0174
2	N-(2-cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0062	0,0093	0,1090
3	(2-((6-(6-cloro-5-((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-4-quinolinil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo	0,0678	0,6823	1,6602
4	N-(2-cloro-5-(3-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0162	0,0253	0,1857
5	N-(2-cloro-5-(4-phenoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	0,2549	0,1051	1,1422
6	N-(2-cloro-5-(6-quinoxalilil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0081	0,0254	1,5896
7	N-(2-cloro-5-(6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0099	0,0277	1,3045
8	N-(2-cloro-5-(4-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0127	0,0147	0,2217
9	N-(2-cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	0,0142	0,0520	2,0588
10	N-(2-cloro-5-(3-metoxi-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	0,0424	0,1657	0,3477
11	N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	0,0458	0,1557	0,0501
12	N-(2-cloro-5-(6-quinolinil)-3-piridinil)metanosulfonamida	0,0689	0,3652	2,6490
13	2-cloro-N,N-dimetil-5-(6-quinolinil)-3-piridinamina	1,1157	40	ND
14	(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanol	1,1288	5,4228	ND
15	acetato de (2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metilo	1,3861	3,6650	ND
16	1-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metanamina	3,5346	26,6752	ND
17	N-((2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)metil)-2,2-dimetilpropanamida	3,1131	27,4351	ND
18	N-(2-cloro-5-(7-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1,9657	7,7049	ND
19	2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinol	0,0258	0,6439	0,3113
20	N-(2-cloro-5-(3-(4-morfolinil)-6-quinoxalilil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0030	0,0189	0,0062

21	N-(2-cloro-5-(3-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0054	0,0096	0,0115
22	N-(2-cloro-5-(3-hidroxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0114	0,0552	0,6542
23	N-(2-cloro-5-(4-hidroxi-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,5886	1,6179	ND
24	N-(2-cloro-5-(4-(1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0028	0,0184	0,1590
25	N-(2-cloro-5-(4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0092	0,0119	0,0189
26	N-(2-cloro-5-(4-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0111	0,0778	2,9647
27	N-(2-cloro-5-(4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0041	0,0126	0,1757
28	N-(5-(4-(4-bencil-1-piperazinil)-6-quinolinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0062	0,0339	ND
29	N-(2-cloro-5-(4-(4-(1-feniletil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0069	0,0449	0,3454
30	N-(2-cloro-5-(4-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0041	0,0302	0,0228
31	N-(2-cloro-5-(4-(2-metoxietoxi)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0075	0,0144	0,0252
32	N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida	0,0050	0,0248	0,0117
33	2-cloro-N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)bencenosulfonamida	0,0041	0,0219	0,0063
34	2,6-dicloro-N-(2-cloro-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)bencenosulfonamida	0,0065	0,0359	0,0376
35	N-(2-cloro-5-(4-(2-metoxi-3-piridinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0077	0,0212	0,0548
36	N-(2-cloro-5-(4-fenil-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0071	0,0149	0,0914
37	N-(2-cloro-5-(6-cinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0783	0,2120	ND
38	N-(2-cloro-5-(6-isoquinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,7399	40	ND
39	N-(2-cloro-5-(5-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	1,8989	4,1211	ND
40	N-(2-cloro-5-(6-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,8995	0,6976	ND
41	N-(2-cloro-5-(1,5-naftiridin-2-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0134	0,0597	0,6294
42	N-(2-cloro-5-(1,5-naftiridin-4-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0875	0,6197	1,7274

43	N-(5-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidro-6-quinoxalini)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0169	0,0648	5,0374
44	N-(2-cloro-5-(1,8-naftiridin-3-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	2,8438	5,6101	ND
45	N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-2-quinolinil)acetamida	0,0192	0,0597	0,0646
46	N-(5-(2-amino-6-quinolinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida	0,1361	0,1799	0,1077
47	N-(2-cloro-5-(6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida	0,0417	0,0249	0,5264
48	N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida	0,0954	2,4907	ND
49	N-(2-cloro-5-(4-(dimetilamino)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida	0,0074	0,0151	0,2732
50	N-(2-cloro-5-(4-(4-metoxi-1-piperidinil)-6-quinolinil)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida	0,0030	0,0366	0,1072
51	2-cloro-N,N-dimetil-5-(4-(4-morfolinil)-6-quinolinil)-3-piridinamina	0,1793	2,4625	ND
52	2-cloro-5-(4-cloro-6-quinolinil)-N,N-dimetil-3-piridinamina	0,4302	2,2401	ND
53	2-cloro-N,N-dimetil-5-(4-(4-(1-feniletil)-1-piperazinil)-6-quinolinil)-3-piridinamina	0,2945	4,2210	ND
54	N-(2-cloro-5-(3-(1-piperidinil)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0027	0,0842	0,1410
55	N-(2-cloro-5-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0027	0,0207	0,0640
56	N-(5-(3-(4-acetil-1-piperazinil)-6-quinoxalini)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0057	0,0318	0,0236
57	N-(2-cloro-5-(3-((2-fenoxietil)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0022	0,0079	0,0451
58	N-(2-cloro-5-(3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0034	0,0824	0,0635
59	3-(((7-(6-cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-2-quinoxalini)amino)metil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo	0,0031	0,0225	0,1357
60	N-(2-cloro-5-(3-((1-(4-fluorofenil)etil)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0103	0,0436	0,5693
61	N-(2-cloro-5-(3-((2-(1-piperidinil)etil)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0073	0,0155	0,0515
62	N-(5-(3-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-6-quinoxalini)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0059	0,3429	0,2631
63	N-(2-cloro-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-6-quinoxalini)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0056	0,0502	0,1576

64	N-(2-cloro-5-(3-((2-feniletil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0074	0,0597	0,1883
65	N-(5-(3-(bencil(metil)amino)-6-quinoxalinil)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0039	0,0303	0,2792
66	N-(2-cloro-5-(3-(3-metoxi-1-piperidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0027	0,0300	0,0405
67	N-(2-cloro-5-(3-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0029	0,0648	0,0203
68	N-(2-cloro-5-(3-(2-(metoximetil)-1-pirrolidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0081	0,0358	0,0434
69	N-(2-cloro-5-(3-(4-metoxi-1-piperidinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0051	0,0344	0,0526
70	N-(2-cloro-5-(3-((ciclohexilmetil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0045	0,0532	0,1507
71	N-(2-cloro-5-(3-((cianometil)(metil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0188	0,0934	0,0893
72	N-(2-cloro-5-(3-(1-piperazinil)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0049	0,0100	0,0168
73	N-(2-cloro-5-(3-((2-metoxietil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0029	0,0334	0,0595
74	N-(2-cloro-5-(3-((3-piperidinilmetil)amino)-6-quinoxalinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	0,0192	0,0463	2,6292
75	N-(2-cloro-5-(1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida	ND	ND	ND
76	N-(2-cloro-5-(8-metoxi-1,7-naftiridin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida	ND	ND	0,8056

Ejemplo n.º	Ki de AlphaScreen® de PI3K α (μ M) (prom.)	Cl ₅₀ de mTOR (μ M) (prom.)	Cl ₅₀ de U87 (μ M) (prom.)
77	0,0184	0,0677	1,9290
78	0,0276	0,0117	0,1934
79	0,0823	0,3635	2,8350
80	0,0294	0,3894	0,7036
81	0,3682	2,7441	2,7145
82	0,0052	0,0167	0,3639
83	0,0136	0,0821	0,7577
84	0,0225	0,0487	0,2894
85	0,0158	0,0621	1,6618
86	0,0160	0,1618	0,6667
87	0,0332	0,2949	1,4183

ES 2 474 147 T3

88	0,1608	1,7709	6,8388
89	0,0025	0,0039	0,0223
90	0,0107	0,0044	0,0484
91	0,0033	0,0053	0,0750
92	0,0028	0,0283	0,0840
93	0,0008	0,0016	0,0119
94	0,0013	0,0006	0,0053
95	0,0058	0,1112	ND
96	0,0068	0,0110	0,0375
97	0,0086	0,1106	ND
98	0,0889	1,1578	ND
99	0,1215	2,3929	ND
100	0,0012	0,0400	ND
101	0,0027	0,0036	0,0762
102	0,0013	0,0153	0,0641
103	0,0032	0,0102	0,0556
104	0,0083	0,0058	0,0284
105	0,0015	0,0015	0,0085
106	0,0019	0,0034	0,0259
107	0,0017	0,0040	0,0198
108	0,0023	0,0079	0,3061
109	0,0032	0,0137	0,0214
110	0,0063	0,0051	0,0141
111	0,0030	0,0028	0,0261
112	0,0021	0,0021	0,0091
113	0,0016	0,0146	0,0444
114	ND	0,0063	0,0254
115	ND	0,0126	0,1944
116	0,0013	0,0029	0,0190
117	0,0053	0,0015	0,2547
118	0,0011	0,0012	0,01267
119	0,0047	0,0176	0,0448
120	0,0035	0,0048	0,0147
121	0,0011	0,0057	0,0310
122	0,0065	0,0182	0,0163
123	0,0054	0,0169	0,0370
124	0,0046	0,0143	0,0399
125	0,0033	0,0077	0,7230
126	0,0801	0,1342	0,6691

ES 2 474 147 T3

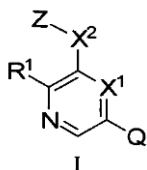
127	0,0273	0,0651	ND
128	0,0333	0,0527	20,4163
129	0,0858	ND	ND
130	0,0025	0,0012	0,0087
131	0,0032	0,0076	0,0092
132	0,0022	0,0023	0,0408
133	0,0023	0,0005	0,0094
134	0,0185	0,0042	0,0283
135	0,0638	0,2182	ND
136	0,1108	0,0650	0,2887
137	0,5482	ND	2,9827

ND = no determinado

Se indica que si un ensayo se ejecuta más de una vez, el número anterior representa un promedio de los resultados de cada experimento.

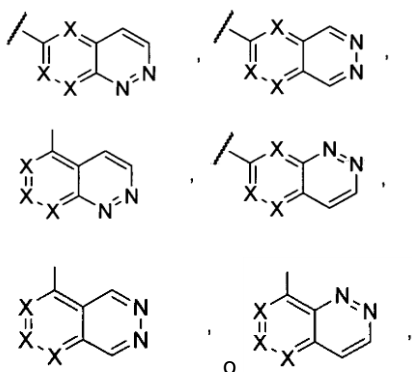
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que Q es un anillo heteroaromático 6,6-bicíclico seleccionado de



5

en los que el anillo heteroaromático 6,6-bicíclico tiene 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes en los átomos de carbono que se seleccionan independientemente de R;

cada X es independientemente N o CR, siempre que no más de un X sea N;

10 X^1 es N o CR;

R^1 es halo, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} o -CN, en los que el -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} o -alquino C_{2-6} están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -alquilo C_{1-8} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

15

X^2 es $-N(R^a)S(=O)_2(CR^aR^a)_{n-}$, $-N(R^a)C(=O)(CR^aR^a)_{n-}$, $-O(CR^aR^a)_{n-}$, $-(CR^aR^a)_nO-$, $-(CR^aR^a)_nS(=O)_m-$, $-(CR^aR^a)_nN(R^a)-$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_{n-}$, $-S(O)_m(CR^aR^a)_{n-}$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_{n-}$, $-S(=O)_2N(R^a)(CR^aR^a)_{n-}$, $-N(R^a)C(=O)O(CR^aR^a)_{n-}$, $-N(R^a)C(=O)NR^a(CR^aR^a)_{n-}$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^a(CR^aR^a)_{n-}$, $-OC(=O)NR^a(CR^aR^a)_{n-}$ o $-N(R^a)S(=O)_2NR^a(CR^aR^a)_{n-}$;

20

Z es hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , $-C(=O)R^a$ o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} o el anillo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,

25

30

35

$-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$,
 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

cada R es independientemente hidrógeno, haloalquilo C_{1-4} , halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$,
 $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O$ -alquil C_{1-6} - $N(R^a)C(=O)OR^b$,
 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$,
 $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,
 $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$,
 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-alquilo$ C_{1-6} , $-alqueno$ C_{2-6} , $-alquino$
 C_{2-6} o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado,
parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados
independientemente de N, O y S, en los que el $-alquilo$ C_{1-6} , $-alqueno$ C_{2-6} , $-alquino$ C_{2-6} o el anillo están
sustituídos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $alquilo$ C_{1-8} , $-alqueno$ C_{2-6} ,
 $-alquino$ C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$,
 $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$,
 $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$,
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,
 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ,
 $-N(R^a)(CR^aR^a)_n$ -Y, $-(CR^aR^a)_n$ Y o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Y es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado,
parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados
independientemente de N, O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados
independientemente de $alquilo$ C_{1-8} , $-alqueno$ C_{2-6} , $-alquino$ C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , halo, -CN, nitro,
 $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$,
 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$,
 $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,
 $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$,
 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o $-NR^a$ alquil C_{2-6} - OR^a ;

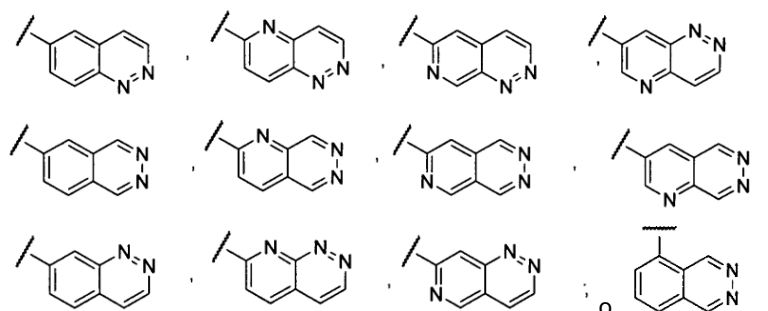
cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b ;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , en los que el fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} está
sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo
 C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, -CN, $-NH$ -alquilo C_{1-4} o $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$;

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

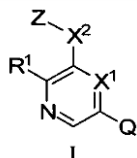
cada m es independientemente 0, 1 ó 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es un
anillo heteroaromático 6,6-bicíclico opcionalmente sustituido, en el que el anillo se selecciona de:



3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es
halo o $-CF_3$.
4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es
cloro.
5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^1 es
CH.
6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^2 es
 $-NHSO_2$ - o $-N(CH_3)SO_2$ -.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es fenilo o fenilo sustituido con halo u -OCH₃.
8. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es Cl; X¹ es CH; X² es -NHSO₂- y Z es fluorofenilo.
- 5 9. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que Q es un anillo heteroaromático 6,6-bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado de



- 10 en los que el anillo heteroaromático 6,6-bicíclico tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes en los átomos de carbono que se seleccionan independientemente de R;

X¹ es CH o N;

R¹ es halo, -CF₃ o alquilo C₁₋₆;

- 15 X² es -N(R^a)S(=O)₂-, -(CR^aR^a)_nO- o -(CR^aR^a)_nN(R^a)-;

Z es hidrógeno, fenilo, alquilo C₁₋₆, -(C=O)R^a, en los que el fenilo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

- 20 cada R es independientemente hidrógeno, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-alquil C₁₋₆-N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en los que el -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆ o el anillo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, ciano, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY o -(CR^aR^a)_nOR^a;

- 35 Y es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico o anillo de 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, que está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados

independientemente de alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halo, -CN, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a o -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b;

cada R es independientemente fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, en los que el fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆ está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -CN, -NH-alquilo C₁₋₄ o -N(alquil C₁₋₄)₂;

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

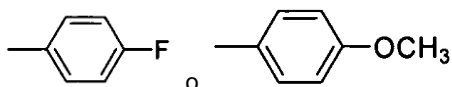
cada m es independientemente 0, 1 ó 2.

10. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X¹ es CH y R¹ es Cl.

15 11. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X² es -NHSO₂- o -N(CH₃)SO₂-.

12. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es alquilo C₁₋₆ o fenilo sustituido con halo u -O-alquilo C₁₋₆.

20 13. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X² es -NHSO₂- o -N(CH₃)SO₂- y Z es



14. Composición farmacéutica que comprende:

A) un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

B) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 15. Compuesto según la reivindicación 1 ó 9, para su uso en el tratamiento de melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de próstata, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o cáncer de tiroides.

30 16. Compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que se usa un compuesto farmacéuticamente activo adicional en el tratamiento, compuesto que se selecciona del grupo que consiste en agentes antineoplásicos; agentes antiangiogénicos; agentes quimioterápicos y agentes de terapia contra el cáncer peptídicos.

35 17. Compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que el compuesto de agente farmacéuticamente activo adicional es un agente antineoplásico y el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes de tipo antibiótico; agentes alquilantes; agentes antimetabolitos; agentes hormonales; agentes inmunológicos; agentes de tipo interferón e inhibidores de cinasa.

18. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

N-(2-cloro-5-(6-cinolinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida;

N-(2-cloro-5-(5-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida; o

40 N-(2-cloro-5-(6-ftalazinil)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida.