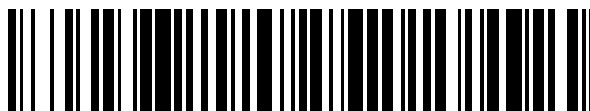


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 219**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11715847 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2560971**

54 Título: **Pirrolopiridinas como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

19.04.2010 US 325591 P

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

26.08.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**PENNING, THOMAS D.;
WOODS, KEITH W.;
LAI, CHUNQIU;
FLORJANCIC, ALAN S. y
TONG, YUNGSONG**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 488 219 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

Pirrolopiridinas como inhibidores de quinasas

5 Antecedentes de la invención

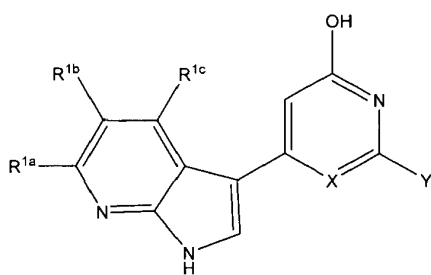
Las células eucarióticas se dividen por medio de un proceso directo, por etapas referido como ciclo celular. Las células deben replicar en primer lugar su ADN en fase S antes de separar sus cromátidas hermanas en la mitosis (cariocinesis) y dividirse en dos células hijas (citocinesis). En las células de mamífero, la replicación del ADN se debe iniciar en múltiples sitios (orígenes de replicación) a lo largo del genoma para asegurar que todo el material genético se duplica antes de la mitosis. Para mantener la integridad del genoma, el ADN se debe replicar solo una vez por ciclo celular, y así este proceso es altamente regulado y gobernado por puntos de verificación. Después de iniciarse la replicación, los orígenes se deben autorizar a través de la formación de complejos de pre-replicación (pre-RC) en G1 temprana. La formación de los pre-RC implica la unión por etapas del complejo de reconocimiento del origen (ORC) a los orígenes seguido de la unión de los factores de carga Cdc6 y Cdt1. Estas proteínas reclutan a continuación el supuesto complejo de helicasa para la replicación del ADN, MCM2-7. Una vez que se forma este pre-RC, el inicio de la replicación requiere la activación de las serina/treonina quinasas que promueven la fase S, Ciclina/Cdks y Cdc7/Dbf4. Estas quinasas consisten en una subunidad enzimática (CDKs y Cdc7) y una subunidad reguladora (Ciclinas para CDK; Dbf4 o Drf1 para Cdc7). Estas fosforilan MCM múltiples en los pre-RC de manera sucesiva, activando de este modo la helicasa y reclutando otros factores de replicación de ADN (Cdc45, complejo GINS, etc.) para la síntesis de ADN (para sus revisiones, véanse Kim et al., 2003; Kim et al., 2004; Lau et al., 2006; Lau et al., 2007; Stillman, 2005). Los MCM2 Serina-40 y Serina-53 son sitios de fosforilación bien caracterizados para Cdc7/Dbf4 (Cho et al., 2006; Montagnoli et al., 2006; Tsuji et al., 2006).

La inhibición de los reguladores del inicio de la replicación, tales como Cdc6, Cdc7/Dbf4 o Cdc7/Drf1, tiene consecuencias letales en las células cancerosas, mientras que las células normales son susceptibles de detener y reanudar las divisiones normales una vez que se ha restaurado la actividad de inicio (Feng et al., 2003; Montagnoli et al., 2004; véase Lau y Jiang, 2006, para su revisión). Los inhibidores de molécula pequeña de la proteína quinasa Cdc7 son de este modo candidatos atractivos para la intervención terapéutica en el cáncer, la inflamación y otros trastornos proliferativos celulares.

De los documentos US 2009/253679, WO 2007/054508 y Ermoli A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 52, núm. 14 (2009), 4380-4390 se conocen las pirrolo[2,3-b]piridinas como inhibidores de Cdc7 para el tratamiento del cáncer.

35 Compendio de la invención

La presente invención tiene numerosas realizaciones. Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con compuestos que tienen la fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, X, e Y se definen más abajo y en sus subgrupos.

45 También se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable combinada con un portador farmacéuticamente adecuado.

50 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para el tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para disminuir el volumen tumoral en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptables de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención**Abreviaturas y definiciones**

5 A no ser que se define de otro modo en la presente memoria, los términos científicos y técnicos utilizados con respecto a la presente invención tendrán los significados entendidos comúnmente por los expertos normales en la técnica. El significado y el alcance de los términos debe ser claro, sin embargo, en caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente memoria prevalecerán sobre cualquier definición del diccionario o extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a no ser que se especifique lo contrario.

10 Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como, "incluye" e "incluido", no es limitante. Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes indican que a no ser que el contexto requiera lo contrario, estas palabras se utilizan partiendo de la base y la clara comprensión de que se deben interpretar inclusivamente, en lugar de exclusivamente, y de que los Solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se explique al interpretar esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones siguientes. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención u otras fórmulas cualesquiera de la presente memoria, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición las otras veces que aparece. Las combinaciones de sustituyentes son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar con un grado de pureza útil a partir de la mezcla de reacción.

Se pretende que se entienda que las valencias apropiadas se mantienen para todas las combinaciones en la presente memoria, que los radicales monovalentes que tienen más de un átomo se anclan a través de sus extremos izquierdos, y que los radicales divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

25 Según se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "alquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo y similares.

El término "alqueno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-butenilo y similares.

El término "alquino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo y similares.

El término "carbociclilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares ("átomos anulares" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura anular de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

Un carbociclilo puede ser una estructura con un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos anulares, más típicamente de 3 a 6 átomos anulares, e incluso más típicamente 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de tales carbociclicos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopropenilo (ciclopropenilo), ciclobutenilo (ciclobutenilo), ciclohexenilo (ciclohexenilo), ciclohexadienilo, y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de los carbociclicos policíclicos incluyen carbociclicos unidos mediante puente, fusionados, y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclilo espirocíclico es espiropentanilo. En un carbociclilo unido mediante puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de los carbociclicos unidos mediante puente incluyen biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo, y adamantanilo. En un sistema carbociclilo de anillo fusionado, se pueden fusionar entre sí

dos o más anillos, de manera que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbociclos de dos o tres anillos fusionados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.

5 El término "cicloalquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado cíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo puede ser un único anillo carbonado, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos de carbono anulares y más típicamente de 3 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de los cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Un cicloalquilo puede ser alternativamente policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de los cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclos unidos mediante pueden, fusionados, y espirocíclicos.

10 El término "arilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un carbociclo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono anulares. Los ejemplos de los arilos incluyen fenilo, naftalenilo, e indenilo.

15 En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (p. ej., alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo) se indica por medio del prefijo "C_x-C_y", en donde x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrar adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₈ significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares.

20 El término "hidrógeno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un radical hidrógeno, y se puede representar como -H.

25 El término "hidroxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -OH.

El término "carboxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-OH.

El término "amino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -NH₂.

30 El término "halógeno" o "halo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un radical flúor (que se puede representar como -F), un radical cloro (que se puede representar como -Cl), un radical bromo (que se puede representar como -Br), o un radical yodo (que se puede representar como -I).

35 Si un sustituyente se describe por estar "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno sobre un carbono o nitrógeno del sustituyente. De este modo, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical que no es hidrógeno está en lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe tener en cuenta que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a no ser que se especifique lo contrario).

40 Si un sustituyente se describe por estar "sustituido opcionalmente", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe por estar sustituido opcionalmente con hasta un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de radicales que no son hidrógeno o con hasta el máximo número de posiciones sustituibles en el sustituyente, cualquiera que sea el menor. De este modo, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo sustituido opcionalmente con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente con hasta solo tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si se describe un nitrógeno amínico por estar sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, un nitrógeno amínico primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno amínico secundario estará sustituido opcionalmente con hasta solo 1 radical que no es hidrógeno.

55 Esta solicitud de patente utiliza los términos "sustituyente" y "radical" indistintamente.

60 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está anclado el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno es remplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe observar que si un sustituyente es sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a no ser que se especifique lo contrario).

El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está anclado el prefijo es remplazado

- 5 por radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente es remplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. De este modo, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está anclado el prefijo está sustituido con un radical flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo en donde un radical flúor está en lugar de cada radical hidrógeno.
- El término "carbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-$.
- 10 El término "aminocarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-NH_2$.
- El término "oxo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $(=O)$.
- El término "oxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente éter, y se puede representar como $-O-$.
- 15 El término "alquilhidroxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-alquil-OH$.
- El término "alquilamino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-alquil-NH_2$.
- 20 El término "alquiloxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente alquiléter, es decir, $-O-$ alquilo. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y tert-butoxi.
- El término "alquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquilo$.
- 25 El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquil-NH_2$.
- El término "alquiloxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-alquilo$.
- 30 El término "carbociclicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-carbociclilo$.
- De un modo similar, el término "heterociclicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-heterociclilo$.
- 35 El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquil-carbocicliclilo$.
- De un modo similar, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquil-heterocicliclilo$.
- 40 El término "carbociclicliloxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-carbocicliclilo$.
- El término "carbocicliclilalquiloxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-alquil-carbocicliclilo$.
- 45 El término "tio" o "tia" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter en donde un átomo de azufre divalente está en lugar del átomo de oxígeno etérico. Tal sustituyente se puede representar como $-S-$. Este, por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).
- El término "tio" o "sulfhidrilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente sulfhidrilo, y se puede representar como $-SH$.
- 50 El término "(tiocarbonilo)" (solo o combinado con otro u otros términos) significa a carbonilo en donde el átomo de oxígeno ha sido remplazado por un azufre. Tal sustituyente se puede representar como $-C(S)-$.
- 55 El término "sulfonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-S(O)_2-$.
- El término "aminosulfonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-S(O)_2-NH_2$.
- El término "sulfínilo" o "sulfoxido" (solo o combinado con otro u otros términos) significa $-S(O)-$.
- 60 El término "heterocicliclilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa una estructura anular saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos anulares. Al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), con seleccionándose independientemente los átomos anulares

restantes del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura anular de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

Un heterociclilo puede ser un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos anulares, más típicamente de 3 a 6 átomos anulares, e incluso más típicamente 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de los heterociclilos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolano, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Un heterociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de los heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos unidos mediante puente, fusionados, y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclilo unido mediante puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un heterociclilo de anillo fusionado, dos o más anillos se pueden fusionar entre sí, de manera que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de los heterociclilos de anillo fusionado que contiene dos o tres anillos incluyen indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillo fusionado incluyen heterociclilos benzofusionados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoloninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzopirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), y benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

El término "heteroarilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos anulares. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos fusionados. Los ejemplos de los sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes anulares fusionados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos fusionados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

Un prefijo anclado a un sustituyente multi-componente solo se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. De este modo, el prefijo C₁-C₆ en alquilcicloalquilo C₁-C₆ significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalquiloxialquilo indica que solamente el componente alquiloxi del sustituyente alquiloxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si pudiera aparecer una sustitución con halógeno alternativamente o adicionalmente sobre el componente alquilo, el sustituyente se describiría más bien como "alquiloxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de como "haloalquiloxialquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno apareciera solo sobre el componente alquilo, el sustituyente se describiría más bien como "alquiloxihaloalquilo".

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método de alivio o supresión de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Los términos "prevenir", "que previenen" y "prevención" hacen referencia al método de prevención del comienzo de una enfermedad y/o de sus síntomas concomitantes o impiden que un sujeto contraiga una enfermedad. Según se utiliza en la presente memoria, "prevenir", "que previenen" y "prevención" también incluyen retrasar el comienzo de una enfermedad y/o de sus síntomas concomitantes y reducir el riesgo de que un sujeto contraiga una enfermedad.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que está siendo administrado suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que estén siendo tratados.

El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función, o actividad de

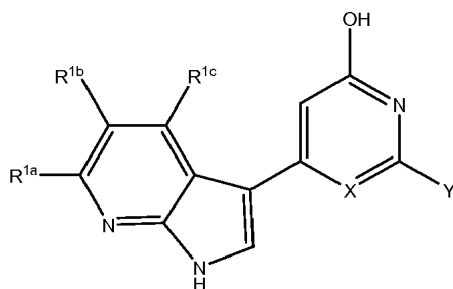
una quinasa. Se pretende que "modulación", según se utiliza en la presente memoria en sus varias formas abarque el antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la quinasa. Los inhibidores de quinasa son compuestos que, p. ej., se unen, bloquean parcialmente o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan, o regulan a la baja la transducción de señales. Los activadores de quinasa son compuestos que, p. ej., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan al alza la transducción de señales.

Se pretende que el término "composición" según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que de como resultado, directamente o indirectamente, la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

Se define que "sujeto" en la presente memoria incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidróxido, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$;

X es N o CR^2 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

Y es NR^3R^4 , $NR^6C(O)R^7$, $NR^6SO_2R^7$, arilo, o heterociclilo, en donde el arilo y el heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heteroarilo-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde (a) los sustituyentes R^3 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y

$-SO_2NR^bNR^c$; y (b) los R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; en donde el alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bNR^c$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ en donde (a) los sustituyentes R^5 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, nitro,

$-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-C(O)NR^eR^f$; y en donde (b) los sustituyentes R^5 arilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-NHSO_2R^g$,

$-C(O)NR^hR^i$, $-SR^g$, $-S(O)R^g$, $-SO_2R^g$, $-SO_2NR^hNR^i$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

R^7 es alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_3-C_8)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heteroarilo-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde (a) los sustituyentes R^7 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$,

$-SO_2NR^bNR^c$, y arilo; y (b) los R^7 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

R^a , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), $-O$ (alquilo C_1-C_8) NH_2 , y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^b y R^c se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^d , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$; en donde el arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y N (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^e y R^f se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y N (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^g , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y N (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^h y R^i se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de fórmula (I), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (I), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$. En otra realización de fórmula (I), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$. En otra realización de fórmula (I), R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$.

En una realización de fórmula (I), X es N.

En otra realización de fórmula (I), X es CR^2 en donde R^2 es alquilo C_1-C_4 . En otra realización más de fórmula (I), X es CR^2 en donde R^2 es hidrógeno.

En una realización de fórmula (I), Y es arilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más $R^{5, En}$ otra realización de fórmula (I), el arilo no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), Y es fenilo o naftilo, y el fenilo o el naftilo están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$. En otra realización de fórmula (I), Y es fenilo, y el fenilo está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , halógeno, $-OR^d$, $-SO_2R^d$, $-OCF_3$, y $-CF_3$.

En una realización de fórmula (I), Y es heterociclilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más $R^{5, En}$ otra realización de fórmula (I), el heterociclilo no está sustituido. En una realización de fórmula (I), Y es piperidina, tiomorfolina, morfolina, benzodioxolilo, tienilo, piridinilo, o pirazolilo, en donde la piperidina, la tiomorfolina, la morfolina, el benzodioxolilo, el tienilo, el piridinilo, o el pirazolilo no están sustituidos. En otra realización de fórmula (I), Y es piperidina, tiomorfolina, morfolina, benzodioxolilo, tienilo, piridinilo, o pirazolilo, y la piperidina, la tiomorfolina, la morfolina, el benzodioxolilo, el tienilo, el piridinilo, o el pirazolilo están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$. En otra realización de fórmula (I), Y es una piperidina, una tiomorfolina, una morfolina, un benzodioxolilo, un tienilo, un piridinilo, o un pirazolilo, y la piperidina, la tiomorfolina, la morfolina, el benzodioxolilo, el tienilo, el piridinilo, o el pirazolilo están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , halógeno, $-OR^d$, y $-C(O)OR^d$.

En una realización de fórmula (I), Y es heterocicloalquilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más $R^{5, En}$ otra realización de fórmula (I), el heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), Y es piperidina, tiomorfolina, o morfolina, y la piperidina, tiomorfolina, o morfolina no están sustituidas. En otra realización de fórmula (I), la piperidina, tiomorfolina, o morfolina, están sustituidas con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$. En otra realización de fórmula (I), Y es una piperidina, tiomorfolina, o morfolina, y la piperidina, tiomorfolina, o morfolina están sustituidas con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , $-OR^d$, y $-C(O)OR^d$.

En una realización de fórmula (I), Y es heteroarilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más $R^{5, En}$ otra realización de fórmula (I), el heteroarilo no está sustituido. En otra realización, Y es tienilo, piridinilo, o pirazolilo, en donde el tienilo, piridinilo, o pirazolilo no están sustituidos. En otra realización de fórmula (I), el tienilo, piridinilo, o pirazolilo están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$. En otra realización, Y es tienilo, piridinilo, o pirazolilo, y el tienilo, piridinilo, o pirazolilo están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y OR^d .

En una realización de fórmula (I), Y es NR^3R^4 .

En una realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 . En otra realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 que no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$, y $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$, y $-NR^bR^c$ en donde R^a , R^b , y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 . En otra realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, y $-NHCH_3$.

En otra realización de fórmula (I), R^3 es arilo o heteroarilo, que están sustituidos opcionalmente con uno o más $R^{5, En}$ otra realización de fórmula (I), el arilo o heteroarilo no están sustituidos.

En una realización de fórmula (I), R^3 es fenilo, que está sustituido con uno, dos o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el sustituyente R^5 alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (I), R^3 es fenilo, que está sustituido con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 es $-OR^d$, en donde R^d es alquilo C_1-C_8 .

En otra realización de fórmula (I), R^3 es heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más $R^{5, En}$ otra realización de fórmula (I), R^3 es heteroarilo de 5 a 7 miembros que no está sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R^3 es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que no están sustituidos. En una realización de fórmula (I), R^3 es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo,

isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que están sustituidos con uno, dos o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$.

5 En otra realización de fórmula (I), R^3 es heterocicloalquilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (I), R^3 es heterocicloalquilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (I), R^3 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que no están sustituidos. En una realización de fórmula (I), R^7 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que están sustituidos con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el sustituyente R^5 alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (I), R^3 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, o tetrahidropirranilo.

En una realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, y el R^3 -(alquilo C_1-C_8)- no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), en la que R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el R^3 -(alquilo C_1-C_8)- está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$ y $-NR^bR^c$.

En una realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el -(alquilo C_1-C_8)- es -alquilo C_1)-, -(alquilo C_2)-, o -(alquilo C_3)-. En una realización de fórmula (I), R^3 es -(alquilo C_1)-.

En otra realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente. En otra realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo no están sustituidos. En otra realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos con uno o más alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, o $-OCF_3$, en donde (a) el sustituyente R^5 alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con uno o más $-OR^d$. En otra realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, y $-CF_3$.

En una realización de fórmula (I), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, el cicloalquilo C_3-C_8 es un ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituidos opcionalmente.

En una realización de fórmula (I), en la que R^3 es heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización de fórmula (I), el R^3 heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización de fórmula (I), en donde R^3 es heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, el heterocicloalquilo es un pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, o tetrahidropirranilo sustituidos opcionalmente.

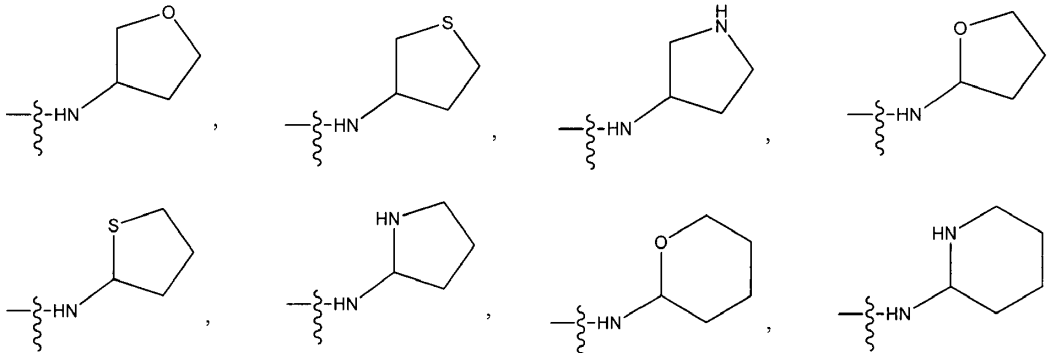
En una realización, en donde R^3 es arilalquilo(C_1-C_8)-, el arilo es un fenilo sustituido opcionalmente.

En una realización, en donde R^3 es heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización más, en la que R^3 es heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el R^3 heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. En otra realización más, en la que R^3 es heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el R^3 heteroarilo es imidazolilo.

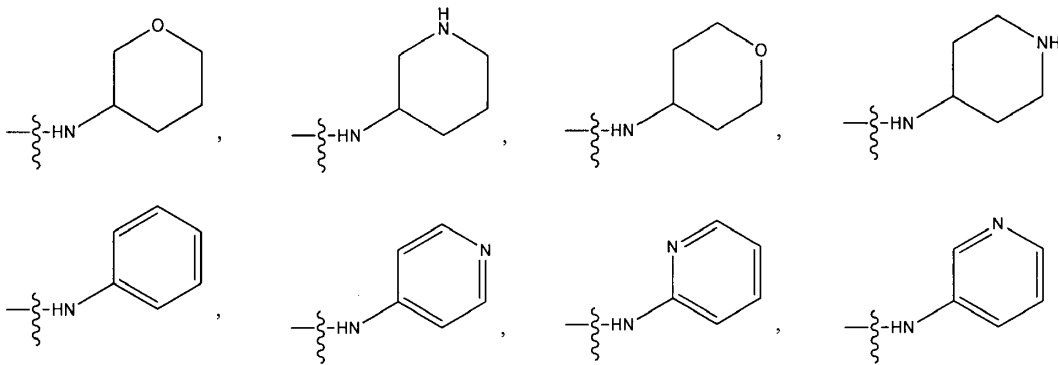
En una realización de fórmula (I), R^4 es hidrógeno. En otra realización de fórmula (I), R^4 es un alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada no sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, o t-butilo. En otra realización de fórmula (I), R^4 es metilo. En otra realización de fórmula (I), R^4 es un alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada sustituido, en donde el alquilo C_1-C_8 está sustituido con $-OR^a$ en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_8 . En otra realización de fórmula (I), R^4 es un alquilo Clog de cadena lineal o ramificada sustituido, en donde el alquilo C_1-C_8 está sustituido con $-OCH_3$.

En otra realización de fórmula (I), Y se selecciona del grupo que consiste en

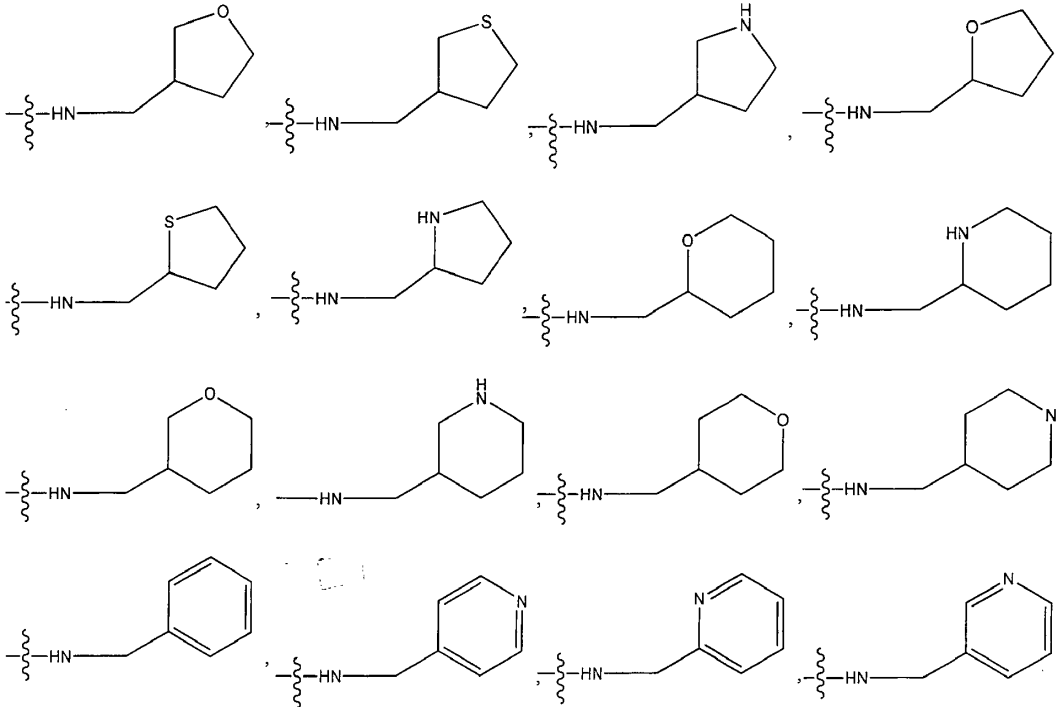
5



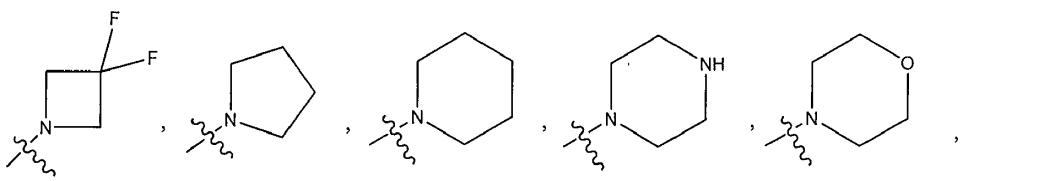
10

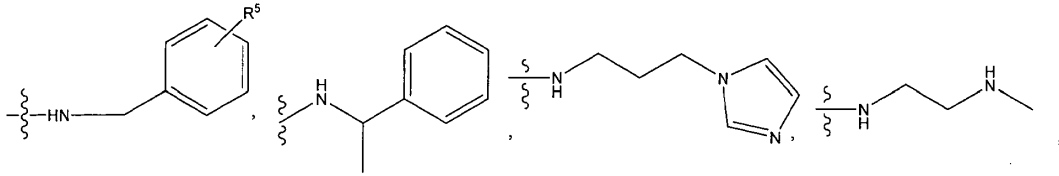
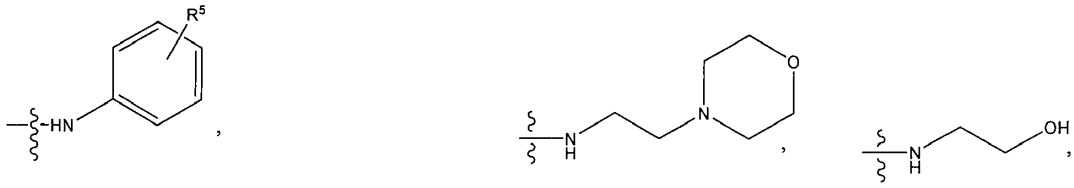


15

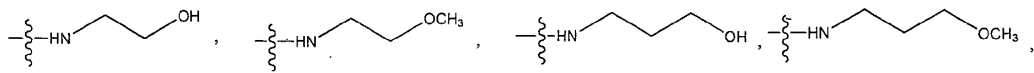
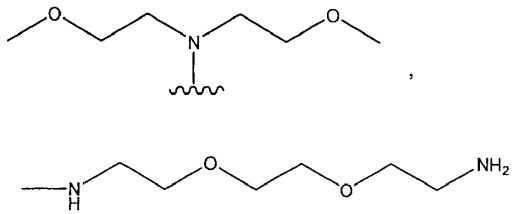


20

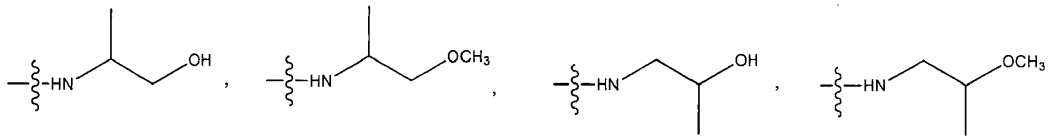




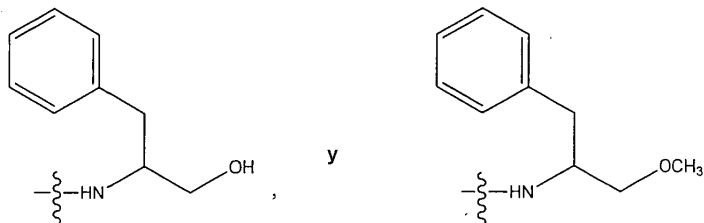
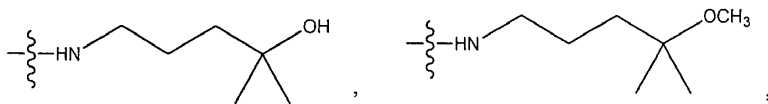
5



10



15



20 En otra realización de fórmula (I), Y es $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ o $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$.

En una realización de fórmula (I), R^6 es hidrógeno. En otra realización de fórmula (I), R^6 es un alquilo C_1-C_4 de cadena lineal o ramificada no sustituido.

En una realización de fórmula (I), R^7 es alquilo C_1-C_8 sustituido opcionalmente. En una realización de fórmula (I), el R^7 alquilo C_1-C_8 no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), el R^7 alquilo C_1-C_8 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en halógeno, $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHSO_2R^a$, $-SO_2NR^bNR^c$, y arilo, en donde R^a , R^b , y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_8 . En otra realización de fórmula (I), el R^7 alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, y $-SO_2NHCH_3$.

En otra realización de fórmula (I), R^7 es arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (I), el arilo o heteroarilo no están sustituidos.

En una realización de fórmula (I), R^7 es fenilo, que está sustituido con uno, dos o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^a$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el R^5 alquilo C_1-C_8 sustituyente está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (I), R^3 es fenilo, que está sustituido con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 es $-OR^d$, en donde R^a es alquilo C_1-C_8 .

En otra realización de fórmula (I), R^7 es heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (I), R^7 es heteroarilo de 5 a 7 miembros que no está sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R^7 es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (I), R^7 es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que están sustituidos con uno, dos o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$. En una realización de fórmula (I), el R^7 heteroarilo es piridinilo.

En otra realización de fórmula (I), R^7 es heterocicloalquilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (I), R^7 es heterocicloalquilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (I), R^7 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que no están sustituidos. En una realización de fórmula (I), R^7 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que están sustituidos con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el sustituyente R^5 alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (I), R^7 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, o tetrahidropirano.

En otra realización de fórmula (I), R^7 es cicloalquilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (I), R^7 es cicloalquilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (I), R^7 es ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, que no están sustituidos. En una realización de fórmula (I), R^7 es ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, que están sustituidos con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^a$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el sustituyente R^5 alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (I), R^7 es ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, que están sustituidos con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 es $-OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, o $-NHSO_2R^e$.

En una realización de fórmula (I), R^7 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_3-C_8)- heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, y el R^7 -(alquilo C_1-C_8)- no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), en la que R^7 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el R^7 -(alquilo C_1-C_8)- está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$ y $-NR^bR^c$.

En una realización de fórmula (I), R^7 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_3-C_8)- heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, el -(alquilo C_1-C_8)- es -(alquilo C_1)-, -(alquilo C_2)-, o -(alquilo C_3)-. En una realización de fórmula (I), R^7 es -(alquilo C_1)-.

En otra realización de fórmula (I), R^7 es cicloalquil(C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_8), heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8)-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde el R^7 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente. En otra realización de fórmula (I), R^7 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1 -

5 C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R⁷ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo no están sustituidos. En otra realización de fórmula (I), R⁷ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)- heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R⁷ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos con uno o más alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, o -OCF₃, en donde (a) el sustituyente R⁵ alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d. En otra realización de fórmula (I), R⁷ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, y -CF₃.

10 En una realización de fórmula (I), en donde R⁷ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, el cicloalquilo C₃-C₈ es un ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituidos opcionalmente.

15 En una realización de fórmula (I), en la que R⁷ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización de fórmula (I), el R⁷ heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización de fórmula (I), en donde R⁷ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, el heterocicloalquilo es un pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, o tetrahidropirranilo sustituidos opcionalmente.

20 En una realización, en donde R⁷ es arilalquilo(C₁-C₈)-, el arilo es un fenilo sustituido opcionalmente.

25 En una realización, en donde R⁷ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización más, en la que R⁷ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R⁷ heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. En otra realización más, en la que R⁷ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R³ heteroarilo es imidazolilo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

35 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

40 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

45 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

50 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en

cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es NR³R⁴, en donde R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈), en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es NR³R⁴, en donde R³ es alquilo C₁-C₈, en donde el R³ alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR^a, y -NR^bR^c; en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, y -OR^a, en donde R^c, R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con -NH₂, o -O(alquilo C₁-C₈)NH₂.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es alquilo C₁-C₈, en donde el R³ alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR^a, y -NR^bR^c; en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, y -OR^a, en donde R^c, R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con -NH₂, o -O(alquilo C₁-C₈)NH₂.

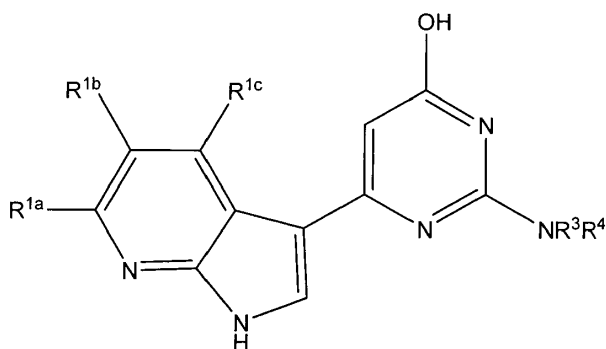
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es N, Y es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es heteroarilo, en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es N, Y es heteroarilo, en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula (II), en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R³ y R⁴ se definen generalmente y en los subgrupos anteriores.



(Fórmula II)

- En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II), en donde
- 5 R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquilo (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C_1-C_8), arilo, arilalquilo (C_1-C_8), heteroarilo, o heteroarilalquilo (C_1-C_8), en donde (a) los sustituyentes R^3 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos
- 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, $-SO_2NR^bNR^c$, y arilo; y (b) los R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;
- R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; en donde el alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con uno o más
- 15 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bNR^c$;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ en donde (a) los
- 20 sustituyentes R^5 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-C(O)NR^eR^f$; y en donde (b) los sustituyentes R^5 arilo o heterociclo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-NHSO_2R^g$, $-C(O)NR^hR^i$, $-SR^g$, $-S(O)R^g$, $-SO_2R^g$, $-SO_2NR^hNR^i$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;
- R^a , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
- 30 independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), $-O$ (alquilo C_1-C_8) NH_2 , y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;
- R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^b y R^c se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están
- 35 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y N (alquilo C_1-C_8) $_2$;
- R^d , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
- 40 independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, aril-(alquilo C_1-C_8), heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$; en donde el arilo, arilalquilo (C_1-C_8), heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 solos o como parte de otro grupo, están sustituidos
- 45 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;
- R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
- 50 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^e y R^f se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y N(alquilo C₁-C₈)₂;

R^g, cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂;

R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, y opcionalmente, R^h y Rⁱ se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de fórmula (II), R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (II), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄, -OR^a, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -NHC(O)NHR^b, o -NHSO₂R^a. En otra realización de fórmula (II), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄, -OR^a, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -NHC(O)NHR^b, o -NHSO₂R^a. En otra realización de fórmula (II), R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄, -OR^a, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -NHC(O)NHR^b, o -NHSO₂R^a.

En una realización de fórmula (II), R³ es alquilo C₁-C₈. En otra realización de fórmula (II), R³ es alquilo C₁-C₈ que no está sustituido. En otra realización de fórmula (II), R³ es alquilo C₁-C₈ que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -NHC(O)NHR^b, -C(O)NR^bR^c, -NHSO₂R^a, y -SO₂NR^bNR^c. En otra realización de fórmula (II), R³ es alquilo C₁-C₈ que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR^a, y -NR^bR^c. En otra realización de fórmula (II), R³ es alquilo C₁-C₈ que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR^a, y -NR^bR^c en donde R^a, R^b, y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₈. En otra realización de fórmula (II), R³ es alquilo C₁-C₈ que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, y -NHCH₃.

En otra realización de fórmula (II), R³ es arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (II), el arilo o heteroarilo no están sustituidos.

En una realización de fórmula (II), R³ es fenilo, que está sustituido con uno, dos o tres R⁵, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃, en donde (a) el R⁵ alquilo C₁-C₈ sustituyente está sustituido opcionalmente con -OR^d. En una realización de fórmula (II), R³ es fenilo, que está sustituido con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ es -OR^d, en donde R^d es alquilo C₁-C₈.

En otra realización de fórmula (II), R³ es heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (I), R³ es heteroarilo de 5 a 7 miembros que no está sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R³ es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (I), R³ es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que está sustituido con uno, dos o tres R⁵, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃.

En otra realización de fórmula (II), R³ es heterocicloalquilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (II), R³ es heterocicloalquilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (II), R³ es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (II), R⁷ es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que están sustituidos con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃, en donde (a) el R⁵ alquilo C₁-C₈ sustituyente está sustituido opcionalmente con -OR^d. En una realización de fórmula (II), R³ es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, o tetrahydropiranilo.

5 En una realización de fórmula (II), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, y el R³ -(alquilo C₁-C₈)- no está sustituido. En otra realización de fórmula (II), en la que R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R³ -(alquilo C₁-C₈)- está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR^a y -NR^bR^c.

10 En una realización de fórmula (II), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el -(alquilo C₁-C₈)- es -(alquilo C₁)-, -(alquilo C₂)-, o -(alquilo C₃)-. En una realización de fórmula (I), R³ es -(alquilo C₁)-.

15 En otra realización de fórmula (II), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilo-(alquilo C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente. En otra realización de fórmula (I), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo no están sustituidos. En otra realización de fórmula (I), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos con uno o más alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, o -OCF₃, en donde (a) el sustituyente R⁵ alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d. En otra realización de fórmula (II), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)- heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, y -CF₃.

25 En una realización de fórmula (II), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₈)-, el cicloalquilo C₃-C₈ es un ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituido opcionalmente.

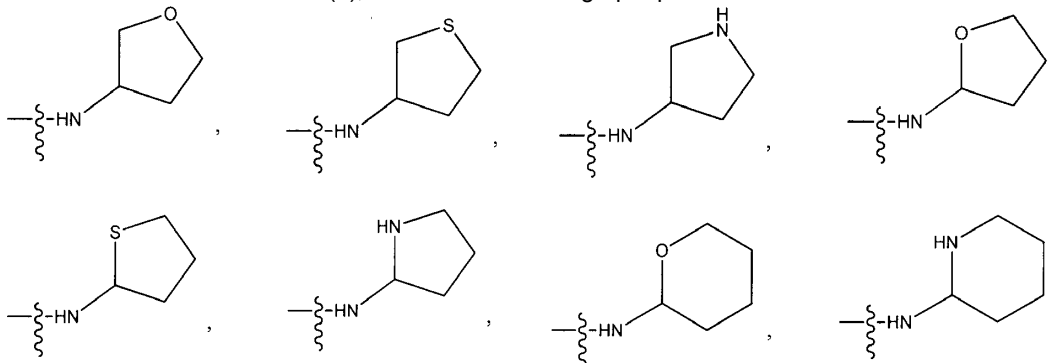
30 En una realización de fórmula (II), en la que R³ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización de fórmula (II), el R³ heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización de fórmula (II), en donde R³ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, el heterocicloalquilo es un morfolinilo o tetrahidropiranilo sustituido opcionalmente.

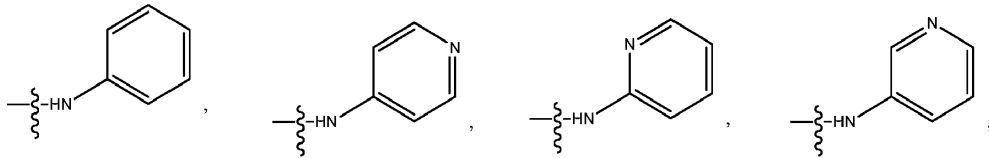
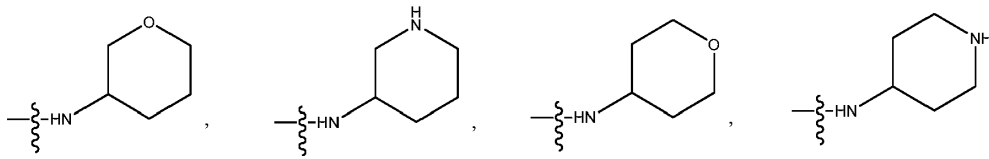
35 En una realización, en donde R³ es arilalquilo(C₁-C₈)-, el arilo es un fenilo sustituido opcionalmente.

40 En una realización, en donde R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización más, en la que R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R³ heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. En otra realización más, en la que R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R³ heteroarilo es imidazolilo.

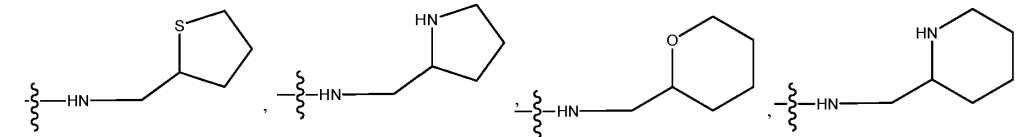
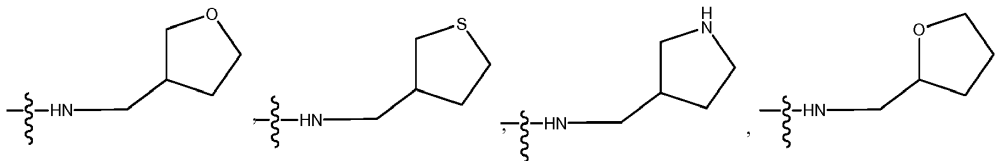
45 En una realización de fórmula (II), R⁴ es hidrógeno. En otra realización de fórmula (II), R⁴ es un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada no sustituido. En otra realización más de fórmula (II), R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, o t-butilo. En otra realización de fórmula (II), R⁴ es metilo. En otra realización de fórmula (II), R⁴ es un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada sustituido, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido con -OR^a en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈. En otra realización de fórmula (II), R⁴ es un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada sustituido, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido con -OCH₃.

50 En otra realización de fórmula (II), e se selecciona del grupo que consiste en

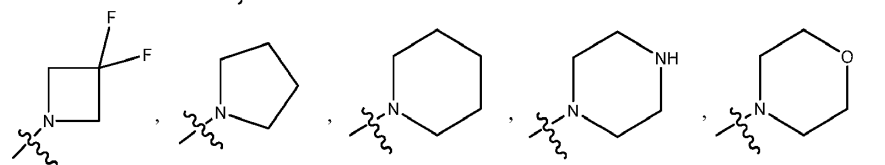
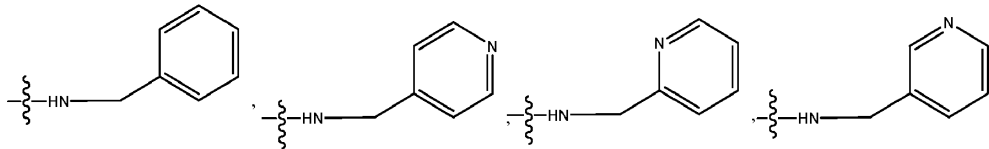
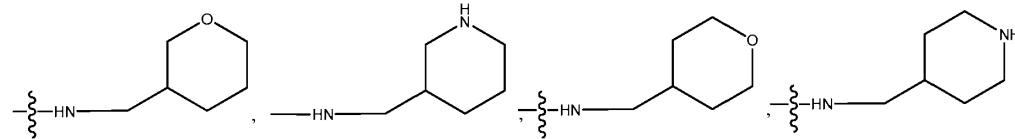




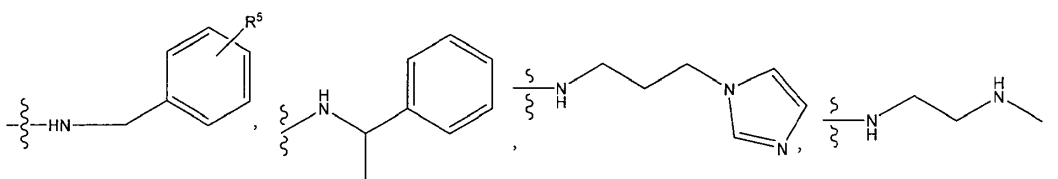
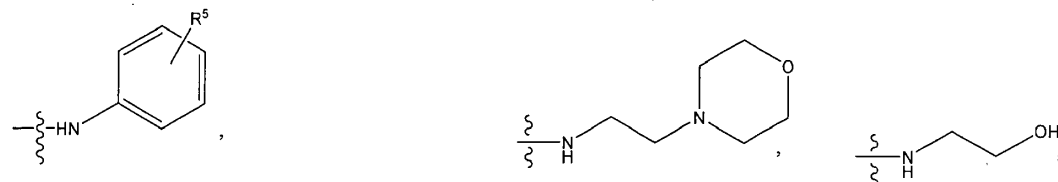
5

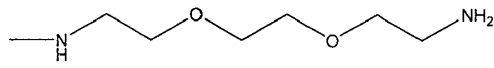
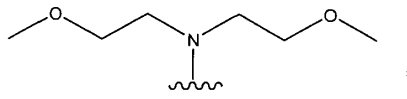


10

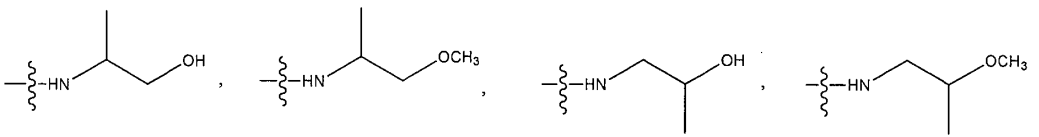
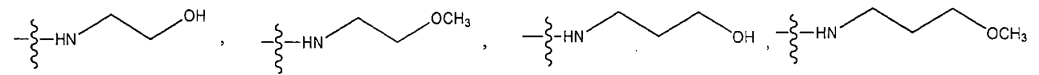


15

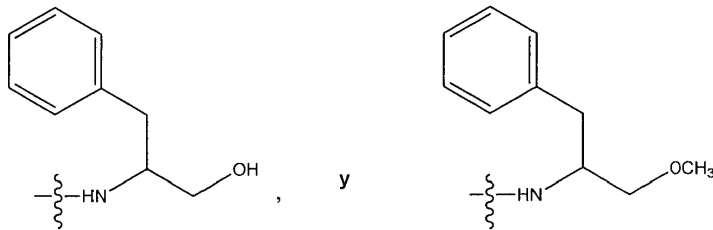
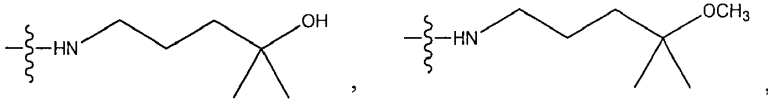
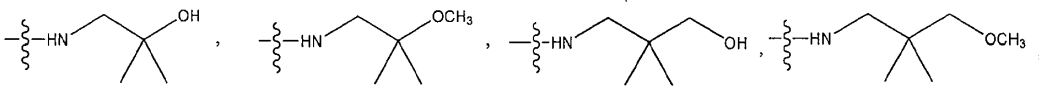




5

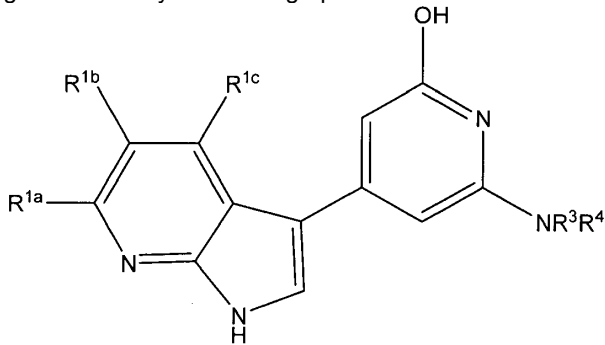


10



15

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula (III), en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^3 y R^4 se definen generalmente y en los subgrupos anteriores.



(Fórmula III)

20

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III), en donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^d$, o $-NHSO_2R^a$;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heteroarilo-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde (a) los sustituyentes R^3 alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y arilo; y (b) los R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; en donde el alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bR^c$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$, en donde (a) el R^5 alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , sustituyentes están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-C(O)NR^eR^f$; y en donde (b) los sustituyentes R^5 arilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-NHSO_2R^g$, $-C(O)NR^hR^i$, $-SR^g$, $-S(O)R^g$, $-SO_2R^g$, $-SO_2NR^hR^i$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;

R^a , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), $-O$ (alquilo C_1-C_8) NH_2 , y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^b y R^c se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^d , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, aril-(alquilo C_1-C_8)-, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$; en donde el arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^e y R^f se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y N (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^g , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^h y R^i se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), y N (alquilo C_1-C_8) $_2$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización de fórmula (III), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (III), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$. En otra realización de fórmula (III), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$. En otra realización de fórmula (III), R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^b$, o $-NHSO_2R^a$.
- 10 En una realización de fórmula (III), R^3 es alquilo C_1-C_8 . En otra realización de fórmula (III), R^3 es alquilo C_1-C_8 que no está sustituido. En otra realización de fórmula (III), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización de fórmula (I), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$, y $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (III), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$, y $-NR^bR^c$ en donde R^a , R^b , y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 . En otra realización de fórmula (III), R^3 es alquilo C_1-C_8 que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, y $-NHCH_3$.
- 15 En otra realización de fórmula (III), R^3 es arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (III), el arilo o heteroarilo no están sustituidos.
- 20 En una realización de fórmula (III), R^3 es fenilo, que está sustituido con uno, dos o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el R^5 alquilo C_1-C_8 sustituyente está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (III), R^3 es fenilo, que está sustituido con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 es $-OR^d$, en donde R^a es alquilo C_1-C_8 .
- 25 En otra realización de fórmula (III), R^3 es heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (III), R^3 es heteroarilo de 5 a 7 miembros que no está sustituido. En otra realización más de fórmula (III), R^3 es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (III), R^3 es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, que está sustituido con uno, dos o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$.
- 30 En otra realización de fórmula (III), R^3 es heterocicloalquilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 . En otra realización de fórmula (III), R^3 es heterocicloalquilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (III), R^3 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo, que no está sustituido. En una realización de fórmula (III), R^7 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo., que está sustituido con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , heterociclilo, halógeno, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_2R^d$, $-CF_3$, y $-OCF_3$, en donde (a) el R^5 alquilo C_1-C_8 sustituyente está sustituido opcionalmente con $-OR^d$. En una realización de fórmula (III), R^3 es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, o tetrahydropiranilo.
- 35 En una realización de fórmula (III), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8 -), heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8 -), arilalquilo(C_1-C_8 -), o heteroarilalquilo(C_1-C_8 -), y el R^3 - (alquilo C_1-C_8 -) no está sustituido. En otra realización de fórmula (III), en la que R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8 -), heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8 -), arilalquilo(C_1-C_8 -), o heteroarilalquilo(C_1-C_8 -), el R^3 - (alquilo C_1-C_8 -) está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^a$ y $-NR^bR^c$.
- 40 En una realización de fórmula (III), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8 -), heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8 -), arilalquilo(C_1-C_8 -), o heteroarilalquilo(C_1-C_8 -), el - (alquilo C_1-C_8 -) es - (alquilo C_1 -), - (alquilo C_2 -), o - (alquilo C_3 -). En una realización de fórmula (III), R^3 es - (alquilo C_1 -).
- 45 En otra realización de fórmula (III), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8 -), heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8 -), arilalquilo(C_1-C_8 -), o heteroarilalquilo(C_1-C_8 -), en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está sustituido opcionalmente. En otra realización de fórmula (III), R^3 es cicloalquil(C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_8 -), heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8 -), arilalquilo(C_1-C_8 -), o heteroarilalquilo(C_1-C_8 -), en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_8 ,

5 heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo no está sustituido. En otra realización de fórmula (III), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está sustituidos con uno o más alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, o -OCF₃, en donde (a) el sustituyente R⁵ alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d. En otra realización de fórmula (III), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo está sustituido con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, y -CF₃.

10 En una realización de fórmula (III), R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, el cicloalquilo C₃-C₈ es un ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituido opcionalmente.

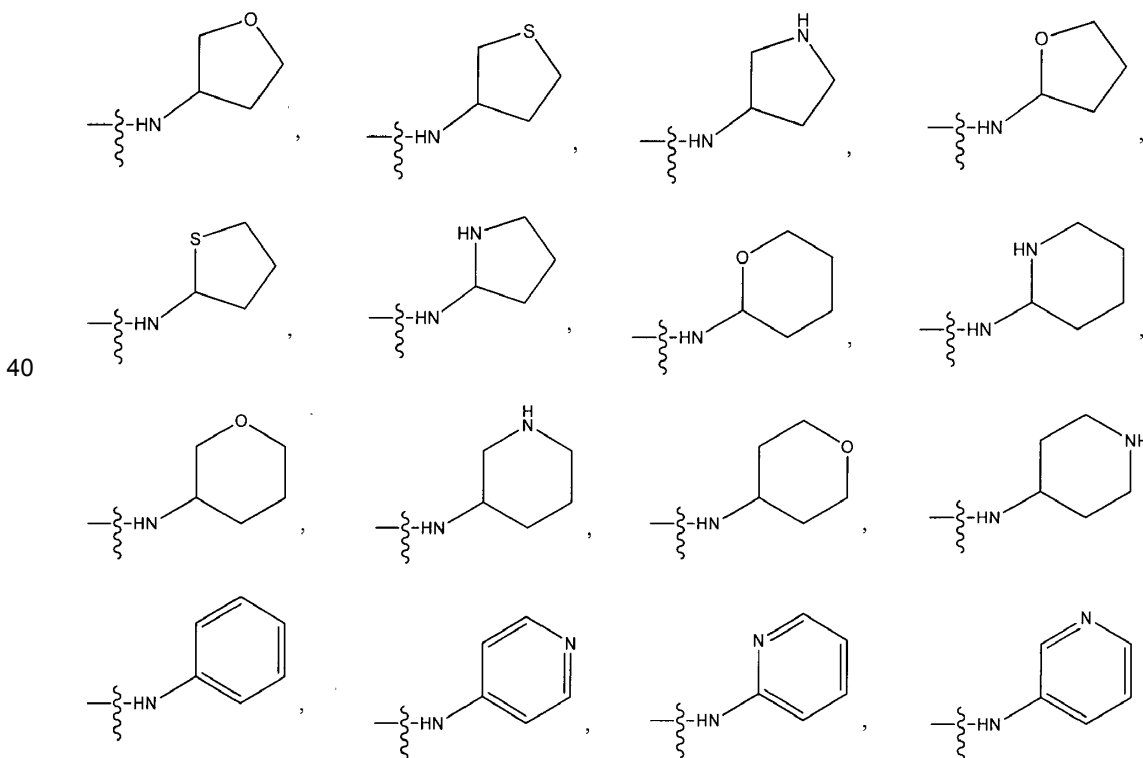
15 En una realización de fórmula (III), en la que R³ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización de fórmula (III), el R³ heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización de fórmula (I), en donde R³ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, el heterocicloalquilo es un morfolinilo o tetrahidropirranilo sustituido opcionalmente.

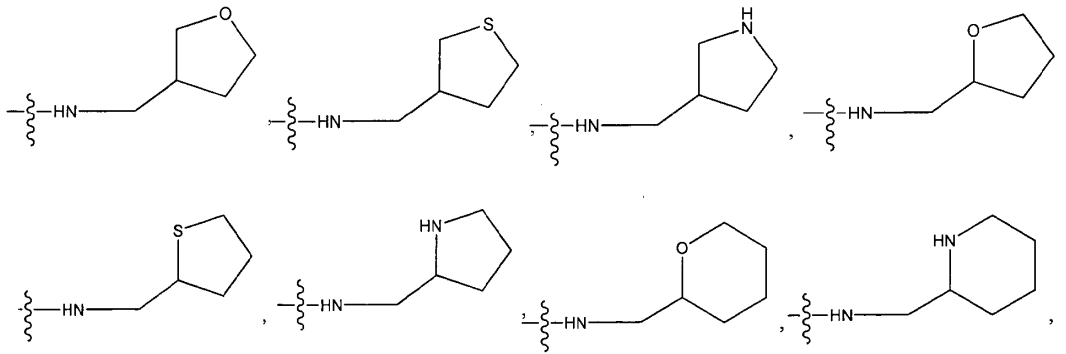
20 En una realización, en donde R³ es arilalquilo(C₁-C₈)-, el arilo es un fenilo sustituido opcionalmente.

25 En una realización, en donde R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente. En otra realización más, en la que R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R³ heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. En otra realización más, en la que R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, el R³ heteroarilo es imidazolilo.

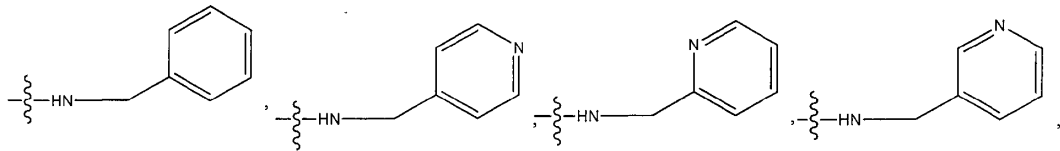
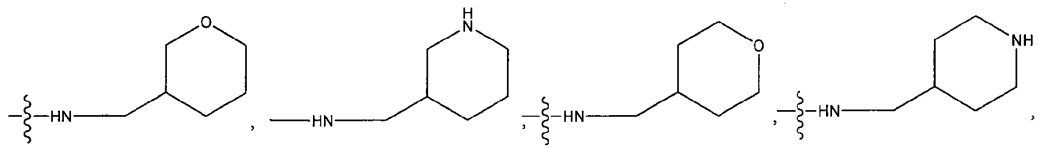
30 En una realización de fórmula (III), R⁴ es hidrógeno. En otra realización de fórmula (III), R⁴ es un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada no sustituido. En otra realización más de fórmula (III), R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, o t-butilo. En otra realización de fórmula (III), R⁴ es metilo. En otra realización de fórmula (II), R⁴ es un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada sustituido, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido con -OR^a en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈. En otra realización de fórmula (III), R⁴ es un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada sustituido, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido con -OCH₃.

35 En otra realización de fórmula (III), e se selecciona del grupo que consiste en

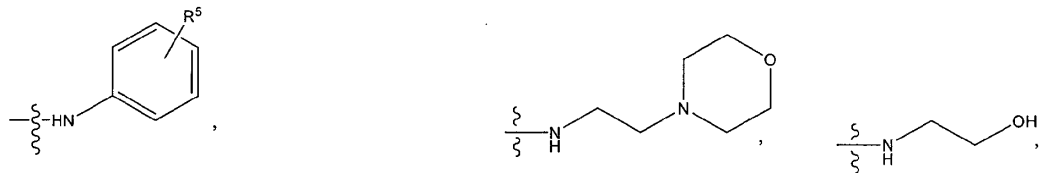
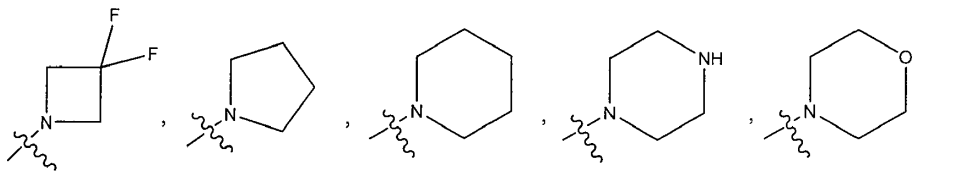




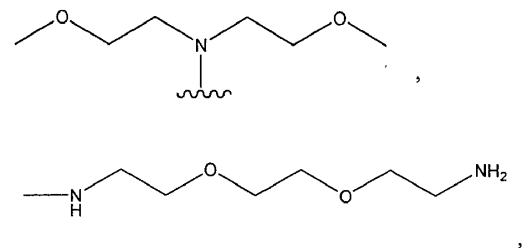
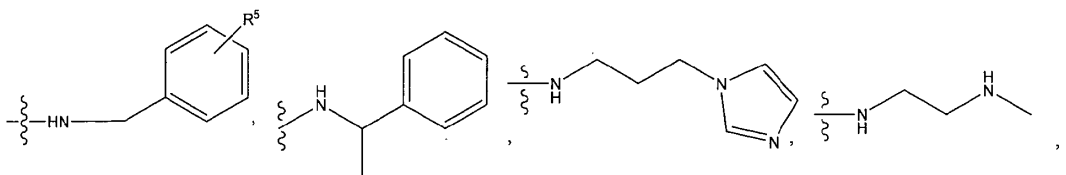
5

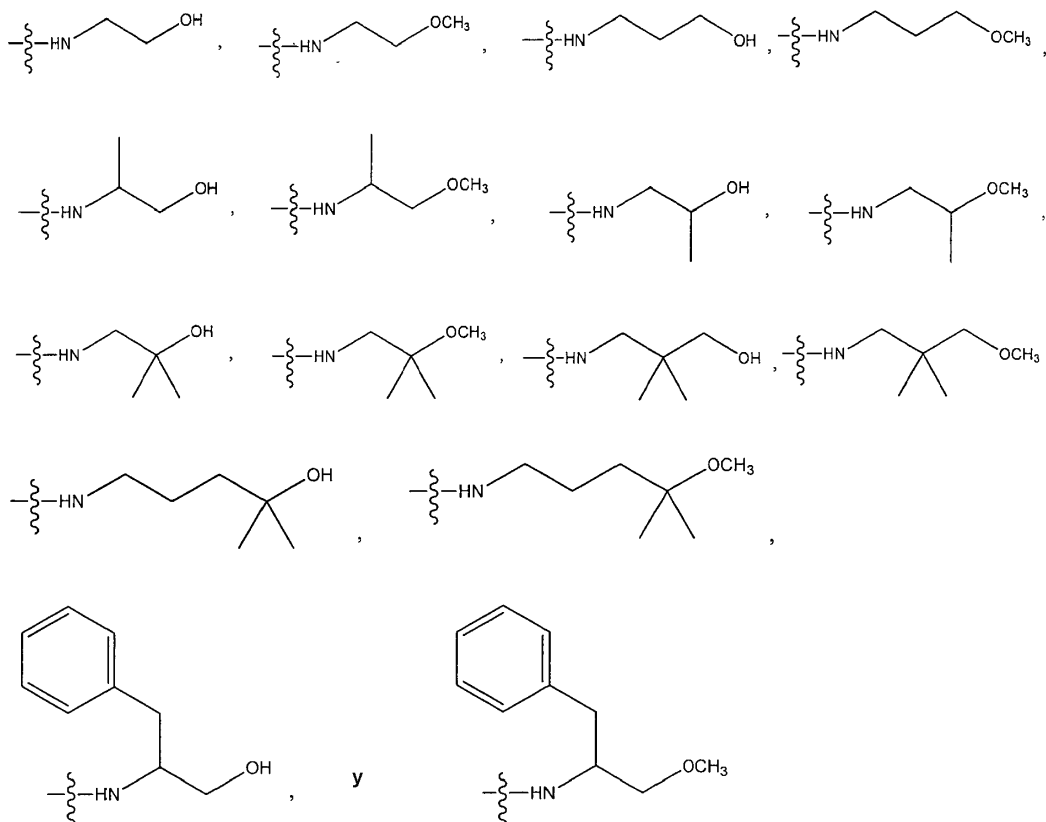


10

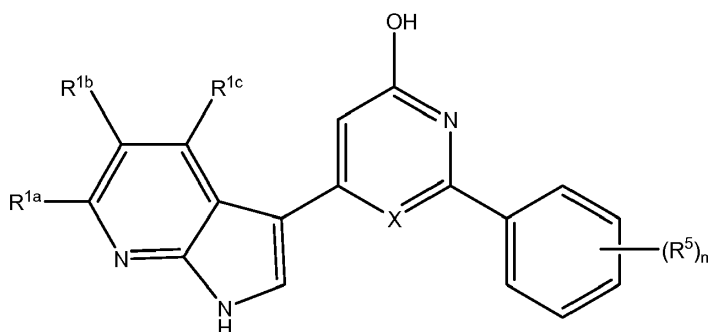


15





Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula (IV), en donde X, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R⁵ son como se definen en general y en los subgrupos anteriores, y n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5,



(Fórmula V)

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IV), en donde

X es N o CR²;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄, -OR^a, -NR^bR^c, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -NHC(O)NHR^d, o -NHSO₂R^a;

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NHSO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^eNR^f, -B(OH)₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃ en donde (a) los sustituyentes R⁵ alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, nitro,

-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -C(O)NR^eR^f; y en donde (b) los sustituyentes R⁵ arilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo,

halógeno, ciano, nitro, $-\text{OR}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^h$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{SO}_2\text{R}^g$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{NR}^i$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$;

R^a , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)\text{NH}_2$, y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$;

R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, y opcionalmente, R^b y R^c se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$;

R^d , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$)-, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$; en donde el arilo, arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$)-, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$;

R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, y opcionalmente, R^e y R^f se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$;

R^g , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$;

R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, y opcionalmente, R^h y R^i se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$, y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)_2$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de fórmula (IV), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (IV), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, o $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$. En otra realización de fórmula (IV), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, o $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$. En otra realización de fórmula (IV), R^{1c} es hidrógeno y R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, o $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$.

En una realización de fórmula (IV), X es N.

En otra realización de fórmula (IV), X es CR^2 en donde R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra realización más de fórmula (IV), X es CR^2 en donde R^2 es hidrógeno.

En otra realización de fórmula (IV), n es 0. En otra realización de fórmula (IV), n es 1. En otra realización de fórmula (IV), n es 2. En otra realización de fórmula (IV), n es 3.

En otra realización de fórmula (IV), R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^e$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{SR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{NR}^f$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$,

-OCF₃, y -OCF₂CF₃ en donde (a) los sustituyentes R⁵ alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -C(O)NR^eR^f; y en donde (b) los sustituyentes R⁵ arilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, oxo -OR^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R^g, -NHC(O)NHR^h, -NHSO₂R^g, -C(O)NR^hRⁱ, -SR^g, -S(O)R^g, -SO₂R^g, -SO₂NR^hNRⁱ, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃. En otra realización de fórmula (IV), R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃, en donde el R⁵ alquilo C₁-C₈, está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d. En otra realización de fórmula (IV), R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHSO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃, en donde el R⁵ alquilo C₁-C₈, está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, R^d, cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en arilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el arilalquilo(C₁-C₈)-, está sustituido opcionalmente con uno o más halógeno, y R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y cicloalquilo C₃-C₈.

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, pero no están limitadas a, los compuestos de fórmula (I), por ejemplo:

2-((bencilamino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-anilino-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(((3,5-difluorobencil)amino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((piperidin-4-ilamino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(((1S)-1-feniletil]amino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-[(tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(((1R)-1-feniletil]amino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[2-(metilamino)etil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[2-(2-metoxietil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[2-(2-hidroxietil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-[[2-(trifluorometil)bencil]amino]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[3-(4-hidroximetil)piperidin-1-il]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[3-(3-hidroxibencil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((morfolin-4-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 ácido 1-[6-oxo-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico;
 2-((4-metoxipiperidin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-fenil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((2-metilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-fenil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 4-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2(1H)-ona;
 4-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona;
 6-((2,3-dimetilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((2-metilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 4-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(3-tienil)piridin-2(1H)-ona;
 6-((2-naftil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((3-clorofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((2,3-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((2-fluoro-3-metoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((4-cloro-2-fluorofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 2'-metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona;
 6-((3-cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 3'-cloro-2'-metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,4'-bipiridin-6(1H)-ona;
 6-[3-(morfolin-4-il)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-[3-(metilosulfonil)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

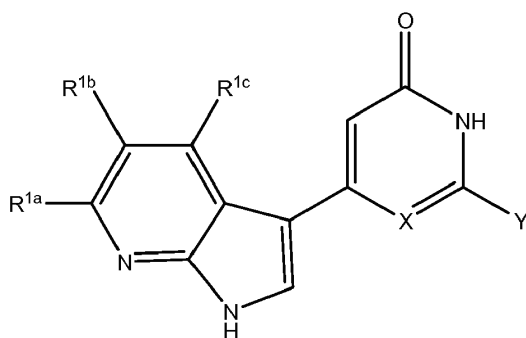
6-((1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 2'-metil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona;
 6-(((3-metoxifenil)amino)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-anilino-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 2-((4-metilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((3-metilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((2,3-dimetilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona; y
 2-[[3-(3-aminopropoxi)encil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en configuración R o S, en donde los términos "R" y "S" se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10, Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos. A los átomos que tienen un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. Por lo tanto, se pretende que esta invención abarque las mezclas racémicas y los diastereoisómeros relativos y absolutos de sus compuestos.

Los compuestos de esta invención pueden contener también enlaces dobles carbono-carbono o enlaces dobles carbono-nitrógeno en configuración E o Z, en donde el término "E" representa los sustituyentes de orden mayor en lados opuestos del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa los sustituyentes de orden mayor en el mismo lado del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por medio de las Reglas de Prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención pueden existir también en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z".

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos adicionales. Por ejemplo, la invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor de un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se denominan por tener configuración cis o trans.

Los compuestos de esta invención pueden existir también en forma de tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos en donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de los tautómeros incluyen, pero no están limitados a, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares. Se pretende que ambas formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de esta invención, incluso aunque solo se representa una forma tautomérica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden tautomerizar a compuestos de la siguiente estructura:



Fórmula (I)

Esta invención también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos de fórmula (I). Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más propiedades de las sales, tales como, por ejemplo, el aumento de la estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición, por ejemplo, a un uso en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza adjetivamente en esta solicitud de patente para significar que el nombre modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales utilizadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales se pueden preparar típicamente mediante métodos de reacción convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con un compuesto de la invención.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos a menudo adecuados incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos. Los ejemplos específicos de los ácidos orgánicos a menudo adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohéptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalenosulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosionato, y undecanoato.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Tales sales se pueden elaborar a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Las sales orgánicas preferidas se pueden elaborar a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno alcalino se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (p. ej., de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los compuestos de fórmula (I) (y sus sales) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puros y substancialmente puros) se encuentran dentro del alcance de la invención de los solicitantes. El término "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del compuesto/sal/isómero, y preferiblemente más de aproximadamente 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

Preparación de compuestos

Los compuestos de esta invención se pueden elaborar por medio de procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria. Se debe entender que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, los disolventes y las condiciones de reacción se pueden sustituir por las mencionadas específicamente, y que los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, cuando sea necesario.

Los grupos protectores para los radicales C(O)OH incluyen, pero no están limitados a, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, tert-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiommetilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares. Los grupos protectores para los radicales C(O) y C(O)H incluyen, pero no están limitados a, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

Los grupos protectores para los radicales NH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y similares.

Los grupos protectores para los radicales OH y SH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

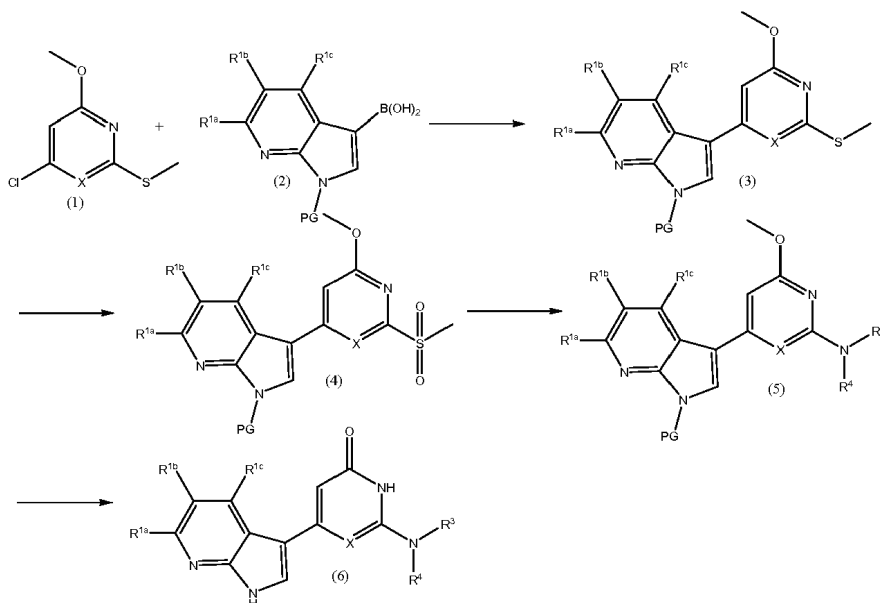
Los presentes compuestos se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en donde los grupos X, Y, R^{1a},

R^{1b} , y R^{1c} tienen los significados mostrados en el compendio a no ser que se indique lo contrario, se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos generales descritos en los Esquemas 1-5, utilizando las sustancias de partida apropiadas por medio de métodos disponibles generalmente para un experto normal en la técnica.

- 5 Las abreviaturas que se ha utilizado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos siguientes con: DMF para N,N- dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, DMSO- d_6 para dimetilsulfóxido deuterado, DME para dimetoxietano, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, Et₂O para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, Et₃N para trietilamina, Ts para toluenosulfonilo, y THF para tetrahidrofurano.

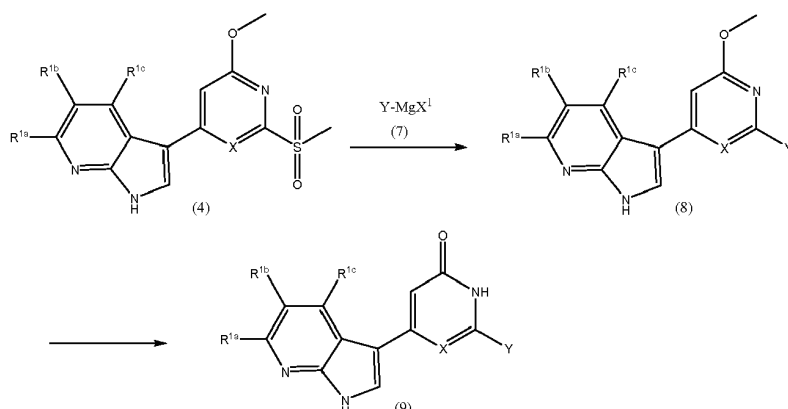
10 **Esquemas**

Esquema 1



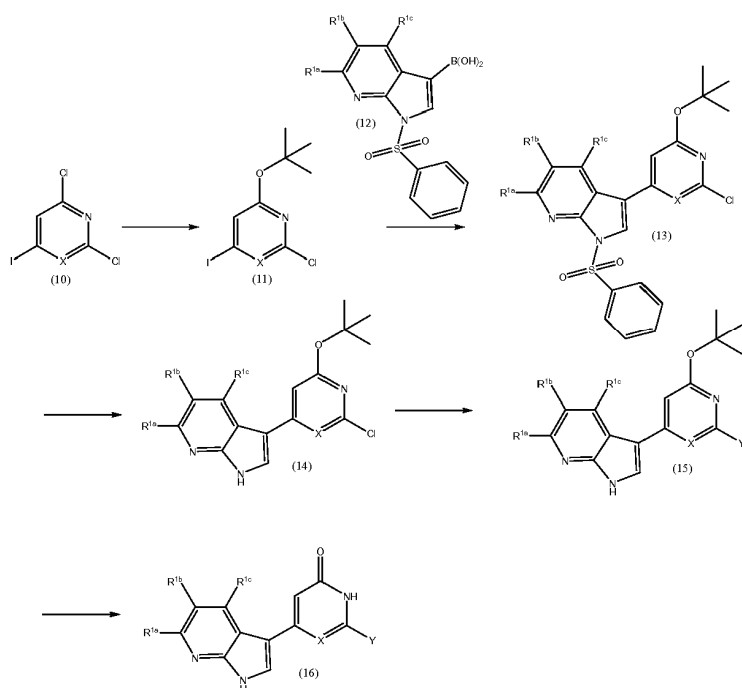
- 15 Los compuestos de fórmula (2) en donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son los descritos para la fórmula (1) en la presente memoria y PG es un grupo protector adecuado tal como un grupo bencenosulfonilo, se pueden tratar con compuestos de fórmula (1) en donde X es N o CR²; para proporcionar compuestos de fórmula (3) como se muestra en el Esquema 1. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de paladio y una base a temperatura elevada (p. ej. de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C u opcionalmente bajo irradiación de microondas) y en un disolvente adecuado tal como DMF, dioxano, etanol, agua, DME, o mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los catalizadores de paladio adecuados incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), PdCl₂(dppf)₂, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, acetato de potasio, carbonato de cesio. La oxidación de la funcionalidad metiltio en los compuestos de fórmula (3) con un agente oxidante tal como, pero no limitado a, OXONE® en un disolvente adecuado tal como metanol/H₂O o acetato de etilo/H₂O proporciona los compuestos de fórmula (4).
- 20 El desplazamiento del grupo metilsulfonilo de los compuestos de fórmula (4) con aminas de fórmula $N(H)R^3R^4$, en donde R^3 y R^4 son los descritos para la fórmula (1) en la presente memoria, proporcionará compuestos de fórmula (5). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (p. ej. dioxano) o en un exceso de la amina empleada, a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, opcionalmente en presencia de una base (p. ej. trietilamina, o diisopropilamina) y opcionalmente bajo irradiación de microondas. Los compuestos de fórmula (6), que son representativos de los compuestos de esta invención, se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (5) con una base acuosa tal como pero no limitada a hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente tal como, pero no limitado a, dioxano, o etanol para eliminar el grupo protector, seguido de una elaboración y un posterior tratamiento con un ácido tal como pero no limitado a HCl acuoso.
- 30

Esquema 2



5 Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (4) se pueden hacer reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula (7) en donde Y es un arilo o heterociclilo y X^1 es un halógeno tal como I, Br, o Cl o un pseudohaluro tal como un triflato. El reactivo de Grignard se añade típicamente a baja temperatura, seguido de la adición de una base acuosa tal como pero no limitada a hidróxido de sodio a temperatura ambiente. La adición de un ácido tal como pero no limitado a ácido clorhídrico a una temperatura elevada proporcionará los compuestos de fórmula (9), que son representativos de los compuestos de esta invención.

Esquema 3

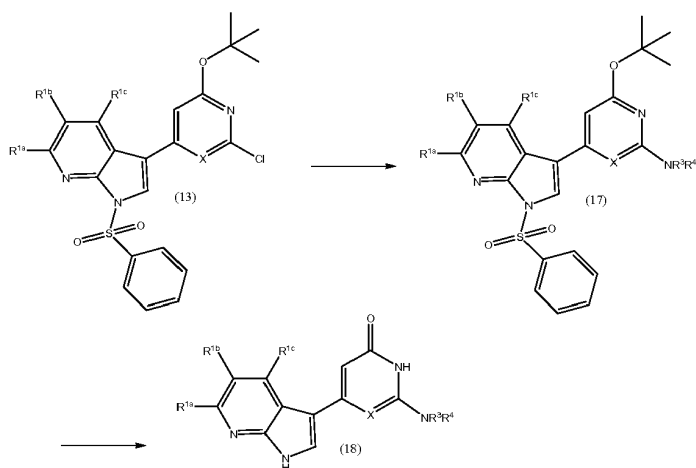


10 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (11) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (10) tratando los últimos con terc-butóxido de potasio a reflujo. Los compuestos de fórmula (12), en donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son los descritos para la fórmula (I) en la presente memoria, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (11) para proporcionar los compuestos de fórmula (13). La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de paladio y una base a temperatura elevada (p. ej. de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C u opcionalmente bajo irradiación de microondas) y en un disolvente adecuado tal como DMF, dioxano, etanol, agua, DME, o mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los catalizadores de paladio adecuados incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), $PdCl_2(dppf)_2$, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, carbonato de sodio, acetato de potasio, carbonato de cesio.

15 La eliminación del grupo bencenosulfonilo de los compuestos de fórmula (13) con una base acuosa tal como pero no limitada a hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, proporcionará los compuestos de fórmula (14). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada y puede incluir un disolvente adicional tal como pero no limitado a dioxano o etanol. Los compuestos de fórmula (14) se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico ($Y-B(OH)_2$) o

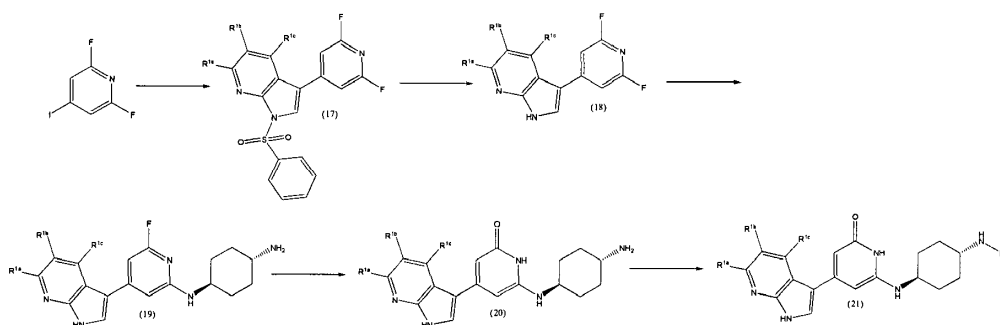
un boro-éster en donde Y es arilo o heteroarilo, para proporcionar los compuestos de fórmula (15). La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de paladio y una base a temperatura elevada (p. ej. de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C u opcionalmente bajo irradiación de microondas) y en un disolvente adecuado tal como DMF, dioxano, etanol, agua, DME, o mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los catalizadores de paladio adecuados incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), PdCl₂(dppf)₂, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, acetato de potasio, carbonato de cesio. La adición de un ácido tal como pero no limitado a ácido trifluoroacético a temperatura ambiente o elevada proporcionará los compuestos de fórmula (16), que son representativos de los compuestos de esta invención.

Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, el desplazamiento directo del cloro en los compuestos de fórmula (13) con aminas de fórmula N(H)R³R⁴ proporcionará los compuestos de fórmula (17). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (p. ej. dioxano) o en un exceso de las aminas empleadas, a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, opcionalmente en presencia de una base (p. ej. trietilamina, diisopropilamina) y opcionalmente bajo irradiación de microondas. La adición de un ácido tal como pero no limitados a ácido p-toluenosulfónico proporcionará los compuestos de fórmula (18), que son representativos de los compuestos de esta invención.

Esquema 5



Como se muestra en el esquema 5, la 2,6-difluoro-4-yodopiridina se puede hacer reaccionar con compuestos de fórmula (12) para proporcionar compuestos de fórmula (17). La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de paladio y una base a temperatura elevada (p. ej. de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C u opcionalmente bajo irradiación de microondas) y en un disolvente adecuado tal como DMF, dioxano, etanol, agua, DME, o mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los catalizadores de paladio adecuados incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), PdCl₂(dppf)₂, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, carbonato de sodio, acetato de potasio, carbonato de cesio. La eliminación del grupo bencenosulfonilo de los compuestos de fórmula (17) con una base acuosa tal como pero no limitada a hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, proporcionará los compuestos de fórmula (18). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada y puede incluir un disolvente adicional tal como pero no limitado a dioxano o etanol. El desplazamiento del flúor en los compuestos de fórmula (18) con *trans*-ciclohexano-1,4-diamina, proporcionará compuestos de fórmula (19). La reacción se lleva a cabo típicamente bajo irradiación de microondas

en un disolvente tal como, pero no limitado a, etanol. Los compuestos de fórmula (19) se pueden calentar utilizando irradiación de microondas con un ácido acuoso tal como pero no limitado a ácido clorhídrico en un disolvente tal como, pero no limitado a, terc-butanol para proporcionar los compuestos de fórmula (20). Los compuestos de fórmula (21) se pueden preparar mediante reacción de los compuestos de fórmula (20) haciendo reaccionar los últimos con compuestos de fórmula R^fSO_2Cl , $R^fC(O)H$, $R^fC(O)OH$, $R^fC(O)Cl$ o $R^fC(O)OH$ en las condiciones de reacción de acoplamiento o de aminación por reducción adecuadas descritas en la presente memoria, conocidas por los expertos en la técnica, y disponibles en la bibliografía.

A no ser que se indique lo contrario, las reacciones de microondas descritas en la presente memoria se llevaron a cabo en un Biotage Initiator 8 o en un CEM Explorer a 200W. Todas las purificaciones mediante HPLC de fase inversa se llevaron a cabo utilizando una columna Zorbax C-18, 250×2,54 y eluyendo con un gradiente de 0-100% de la fase móvil A (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA) en agua) y la fase móvil B (TFA al 0,1% en CH_3CN).

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad quinasa en seres humanos y animales que contendrán típicamente un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos que tiene la fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, bucalmente, oftálmicamente, oralmente, osmóticamente, parenteralmente (intramuscularmente, intraperitonealmente, intraesternalmente, intravenosamente, subcutáneamente), rectalmente, tópicamente, transdérmicamente, vaginalmente e intraarterialmente así como mediante inyección intraarticular, infusión, y colocación en el organismo, tal como, por ejemplo, en la vasculatura.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero no están limitados a, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar oralmente incluyen, pero no están limitados a, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, povidona entrecruzada, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de nuez, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, goma de tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar oralmente u oftálmicamente incluyen, pero no están limitados a, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar osmóticamente incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se administra por vía parenteral incluyen, pero no se limitan a, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar rectalmente o vaginalmente, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en la presente memoria que se aplican usualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas antes mencionadas.

Métodos de uso

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos de uso de un compuesto o composición de la

invención para tratar o prevenir una enfermedad o afección que implica la mediación, la expresión en exceso o la desregulación de las quinasas en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos de esta invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que se expresan las proteínas quinasas, tales como cualquiera o todos los miembros de la familia CDC-7.

5 En un grupo de realizaciones, las enfermedades y afecciones de los seres humanos u otros animales que se pueden tratar con inhibidores de quinasas, incluyen, pero no se limitan a, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, 10 cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de 15 cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, enfermedades malignas linfoides de células T o de origen de células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer de recto, 20 carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms.

30 Los métodos de la presente descripción implican típicamente administrar a un sujeto que necesite tratamiento terapéutico una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del destinatario de tratamiento, enfermedad tratada y la gravedad de la misma, la composición que lo comprende, el tiempo de administración, la ruta de administración, la duración del 35 tratamiento, la potencia, la velocidad de aclaramiento y de si se administra simultáneamente o no otro medicamento. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) utilizada para elaborar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

40 *Terapia combinada*

La presente descripción proporciona adicionalmente métodos de uso de un compuesto o composición de la invención combinados con uno o más agentes activos adicionales.

45 Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuando se utilicen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabólitos, antimetabólicos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-XL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (captador biespecífico de células T), productos conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes 50 inmunológicos, inhibidores de inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasas, inhibidores de cinesina, inhibidores de JAK2, diana de mamíferos de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasas regulados por la señal extracelular activada por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poliADP (adenosina difosfato) - ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasas de tipo polo (PLK), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasas receptoras, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos 60 inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares, y combinados con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen el ataque de células T a células cancerosas uniendo

simultáneamente las dos células. A continuación la célula T ataca la célula cancerosa diana. Los Ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitado por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T inducen la apoptosis de la célula cancerosa diana es por exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos citotóxicos inducidos por las células T cuando se dirigen a las células cancerosas (V. R. Sutton, D. L. Vaux y J. A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino más bien confieren una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Los ejemplos de la modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃-, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los ARNip pueden tener diferentes longitudes (p. ej., 10 a 200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, protuberancias, muescas/espacios, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar un silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o antisentido, así como puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip dirigidos a MCL-1 aumentan la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en múltiples líneas de células tumorales (Tse et. al., *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y referencias allí citadas).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetraivalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD cadena ligera se denominan DVD-Ig. Cada mitad de una DVD-Ig comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión de DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o met-C y EGFR o ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbociclovina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINA[®] (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA[®] (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de tirosinas quinasa receptoras endoteliales específicas (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor-2 de crecimiento insulínico (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 de matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA[®] (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxilfluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitosina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN[®] (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de quinasa específicos de Aurora A, inhibidores de la quinasa específicos de Aurora B e inhibidores de la quinasa Pan Aurora y similares.

- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen I-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen dasatinib[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (imatinib) y similares.
- Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.
- Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión a EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, IC-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C₄, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- Los inhibidores de las proteínas inhibidoras de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- Los productos conjugados de fármacos de anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-O11-vcMMAE, PSMA ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares.
- Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a los receptores TRAIL o de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- Los inhibidores de cinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; Inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y INCB018424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores competitivos de ATP TORC₁/TORC₂, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), Dolobid[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (cetoprofeno), Relafen[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindaco), Tolectin[®] (tolmetina), LODINE[®] (etodolaco), toradol[®] (cetorolaco), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN[®] (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN[®] (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

Los inhibidores de la quinasa de tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de fosfoinositido-3-quinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

5

Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547, 632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (MAB-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4 y anticuerpos específicos de met-C, y similares.

10

Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZDEVOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptoizocina, VALSTAR[®] (valubicina), zinostatina y similares.

15

Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, toptecán y similares.

20

Los anticuerpos incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos CD20 de tipos I y II, y similares.

25

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

30

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (alirretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

40

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

45

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

50

Los ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen los interferones y otros agentes mejoran el sistema inmunológico. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN- α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), Bexxar[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), descarbazina, diftitox, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMG1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargamostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS[®] (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRUZILIN[®] (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleuquina), ZADAXIN[®] (timalfasina), Zenapax[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

55

60

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los

organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos a poseer actividad anti-tumoral e incluyen cretina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

5 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA[®] (Fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), Tomudex[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de la purina incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (mercaptipurina).

10 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

15 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.

Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada y similares.

Adicionalmente, los compuestos que tiene la Formula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN[®] (vacuna de AdSCMV-p53), ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C₁₂U, un ARN sintético), APTOSYN[®] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina) BEC₂ (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CEAVAC[®] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleuquina), CEPLENE[®] (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX[®] (vacuna de papilomavirus humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CYPAT[™] (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionada a través de un conector His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R[™] (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, 5,6-ácido dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (T4N5 loción de liposomas), discodermólido, DX-8951f (mesinato de exatecano), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL[®] (vacuna recombinante de papilomavirus humano tetravalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX[®] (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandróico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfolina), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (glucuronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX[®] (Vacuna de IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecano), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (agliconas de saponinas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotida), SORIATANE[®] (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), TAXOPREXIN[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[®] (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), timitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE[™] (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral α), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido arsénico), VIRULIZIN[®], ucraina (derivado de alcaloides de la planta Celandine mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN[®] (motexafina gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[®] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), ZOMETA[®] (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

55 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar la que se cree que es la más útil y fácilmente comprensible descripción de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos ilustrados se nombraron utilizando ACD/ChemSketch, Release 12.00 Versión 12.01 (13 de Mayo de 2009, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw[®] Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los intermedios se nombraron utilizando ChemDraw[®] Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

En los siguientes ejemplos, los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 11, 13, 14, 26, 28 y 56-59 no son compuestos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 2-(ciclohexilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

Ejemplo 1A

10 3-(6-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-2-(metiltio)pirimidina (10,2 g, 53,7 mmoles), 1-(fenilosulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (18,8 g, 48,8 mmoles), carbonato de potasio (48,8 g, 98 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,26 g, 1,95 mmoles) en 9/1 dimetoxietano/N,N-dimetilformamida (200 mL) se evacuó a vacío y se volvió a cargar con nitrógeno y se calentó a 85°C durante 20 minutos. La mezcla enfriada se filtró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 1B

20 3-(6-metoxi-2-(metilosulfonyl)pirimidin-4-il)-1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una mezcla del Ejemplo 1A (6,2 g, 15,0 mmoles) y OXONE® (92 g, 150 mmoles) en acetato de etilo (350 mL) se agitó a 77°C durante 2 días. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano y se concentraron para producir el compuesto del título.

Ejemplo 1C

25 N-ciclohexil-4-metoxi-6-(1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

30 Una solución del Ejemplo 1B (6,7 g, 15,1 mmoles) y ciclohexanamina (6,90 mL, 60,3 mmoles) en dioxano (165 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto bruto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 1D

35 hidrocloreuro de 2-(ciclohexilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

Al Ejemplo 1C (6,99 g, ~15,1 mmoles) se le añadió dioxano (150 mL) y NaOH acuoso 1 M (75 mL, 75 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1,5 horas y se concentró. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo, y se concentró. El residuo se disolvió en HCl acuoso al 12% (55 mL, 199 mmoles) y se calentó a 80°C durante 2 días. La mezcla enfriada se filtró, y se aisló la sal de HCl bruta.

Ejemplo 1E

45 2-(ciclohexilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

La sal de HCl del Ejemplo 1D se disolvió en metanol (500 mL) y se añadió gota a gota amoníaco 7M en metanol (13,9 mL, 97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró. El residuo se lavó con agua y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de la base libre. EM (ESI) m/e 310 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,17-1,81 (m, 8 H), 1,93-2,07 (m, 2H), 3,71-3,98 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,37 (d, J=6,35 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,13, 4,56 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,78 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,76, 1,59 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,14 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).

Ejemplo 2

55 2-(bencilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la base libre utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por bencilamina. EM (ESI) m/e 318 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 4,65 (d, J=5,83 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (dd, J=7,98, 4,91 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,21 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 4H), 8,16 (d, J=1,53 Hz, 1H), 8,22 (dd, J=4,60, 1,84 Hz, 1H), 8,38-8,50 (m, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).

Ejemplo 3

2-anilino-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 1B (0,089 g, 0,20 mmoles), y anilina (0,2 mL) en N-metilpirrolidona (3 mL) se calentó en un microondas a 235°C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI) m/e 304 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,33 (s, 1H), 7,06-7,18 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,68 (d, J=7,67 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 1H), 8,56 (d, J=7,67 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,22 (s, 1H).

Ejemplo 4

2-[(trans'-4-aminociclohexil)amino]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por trans-1,4-diaminociclohexano. EM (ESI) m/e 325 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,29-1,48 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 2,05 (t, J=14,49 Hz, 4H), 3,08 (d, J=4,27 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,26 (d, J=4,27 Hz, 3H), 8,36-8,45 (m, 1H), 8,45-8,56 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).

Ejemplo 5

2-[(3,5-difluorobencil)amino]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por (3,5-difluorofenil)metanamina. EM (ESI) m/e 354 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 4,72 (d, J=3,38 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,94-7,43 (m, 5H), 8,20-8,73 (m, 4H), 12,70 (s, 1H).

Ejemplo 6

2-(piperidin-4-ilamino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por piperidin-4-amina. EM (ESI) m/e 311 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,29-1,43 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 5H), 2,98-3,12 (m, 3H), 4,44 (d, J=13,20 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,18 (dd, J=7,83, 4,76 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,26 (dd, J=4,60, 1,53Hz, 1H), 8,55 (dd, J=7,98, 1,23Hz, 1H).

Ejemplo 7

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por piperidin-4-ol. EM (ESI) m/e 312 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,38-1,57 (m, 2H), 1,76-1,96 (m, 2H), 3,37-3,55 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 4,07-4,21 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,44 (dd, J=7,98, 5,22 Hz, 1H), 8,39-8,47 (m, 1H), 8,74 (d, J=7,67 Hz, 1H), 12,99 (s, 1H).

Ejemplo 8

2-[[[(1S)-1-feniletil]amino]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por (S)-1-feniletanamina. EM (ESI) m/e 332 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,51 (d, J=6,75Hz, 3H), 5,19 (q, J=6,85Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,07 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,36 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (dd, J=4,60, 1,53Hz, 1H), 8,34 (d, J=7,67 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 12,04 (s, 1H).

Ejemplo 9

6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por tetrahydro-2H-piran-4-amina. EM (ESI) m/e 332 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,37-1,67 (m, 2H), 1,96 (d, J=10,68 Hz, 2H), 3,45 (t, J=10,22 Hz, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,05-4,18 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 8,35-8,47 (m, 1H), 8,46-8,59 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,37 (d, J=5,49 Hz, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 10

6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por (tetrahidrofuran-2-il)metanamina. EM (ESI) m/e 325 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,54-1,70 (m, 1H), 1,77-2,09 (m, 3H), 3,48-3,74 (m, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 8,42 (dd, J=4,88, 1,22 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 11

10 2-[ciclohexil(metil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por N-metilciclohexanamina. EM (ESI) m/e 324 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,07-1,25 (m, 1H), 1,34-1,76 (m, 7 H), 1,83 (d, J=12,58 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 4,51 (t, J=11,35Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,17 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 8,20 (d, J=2,15 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=4,60, 1,23 Hz, 1H), 8,57-8,68 (m, 1H), 10,70 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).

Ejemplo 12

20 2-[[1(R)-1-feniletil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por (R)-1-feniletanamina. EM (ESI) m/e 332 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,51 (d, J=6,75Hz, 3H), 5,19 (q, J=7,06Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,07 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,36Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,67 Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,22 (dd, J=4,60, 1,53 Hz, 1H), 8,34 (d, J=7,67 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,03 (s, 1H).

Ejemplo 13

30 2-[(2-aminociclohexil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por ciclohexano-1,2-diamina. EM (ESI) m/e 325 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,19-2,19 (m, 10H), 3,02-3,19 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 7,19-7,49 (m, 2H), 8,14-8,65 (m, 5H), 12,96 (s, 1H).

Ejemplo 14

2-(cicloheptilamino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por cicloheptanamina. EM (ESI) m/e 324 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,44-1,74 (m, 10 H), 1,91-2,08 (m, 2H), 3,95-4,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,15 (dd, J=7,97, 4,58 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,37 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,75, 1,69 Hz, 1H), 8,64 (d, J=8,14 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).

Ejemplo 15

6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por tiomorfolina. EM (ESI) m/e 314 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,61-2,75 (m, 4H), 3,99-4,14 (m, 4H), 6,21 (s, 1H), 7,18 (dd, J=7,93, 4,88 Hz, 1H), 8,21-8,31 (m, 2H), 8,53 (d, J=7,32 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).

Ejemplo 16

2-[[2-(metilamino)etil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por N¹-metiletano-1,2-diamina. EM (ESI) m/e 285 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,35 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,15 (dd, J=7,97, 4,58 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (dd, J=4,58, 1,53 Hz, 1H), 8,62 (dd, J=8,14, 1,70 Hz, 1H).

Ejemplo 17

2-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por bis(2-metoxietil)amina. EM (ESI) m/e 344 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,30 (s, 6H), 3,61 (t, J=5,06Hz, 4H), 3,76-3,95 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,81 (d, J=7,36 Hz, 1H), 12,85 (s, 1H).

Ejemplo 18

10 2-[(2-metoxietil)amino]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 2-metoxietanamina. EM (ESI) m/e 286 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,32 (s, 3H), 3,52-3,65 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 6,47-6,58 (m, 1H), 7,16 (dd, J=7,93, 4,88 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,22 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=4,58, 1,53 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,02 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).

Ejemplo 19

20 2-[(2-hidroxietil)amino]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 2-aminoetanol. EM (ESI) m/e 272 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,50 (q, J=5,42Hz, 2H), 3,62 (t, J=5,52Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,16 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (dd, J=4,60, 1,53 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=7,98, 1,53 Hz, 1H).

Ejemplo 20

30 6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-2-[[2-(trifluorometil)bencil]amino]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por (2-(trifluorometil)fenil)metanamina. EM (ESI) m/e 386 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 4,89 (d, J=4,30 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46-7,59 (m, 1H), 7,70 (d, J=3,99 Hz, 2H), 7,80 (d, J=7,67 Hz, 1H), 8,27-8,93 (m, 3H), 12,81 (s, 1H).

Ejemplo 21

40 2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por piperidin-4-ilmctanol. EM (ESI) m/e 326 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,05-1,35 (m, 2H), 1,59-1,88 (m, 3H), 3,03 (t, J=12,04Hz, 2H), 3,30 (d, J=5,76Hz, 2H), 4,51 (d, J=12,89 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,14, 5,09 Hz, 1H), 8,30-8,45 (m, 2H), 8,67 (d, J=7,80 Hz, 1H), 12,73 (s, 1H).

Ejemplo 22

45 2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 3-morfolinopropan-1-amina. EM (ESI) m/e 355 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,66-1,83 (m, 2H), 2,25-2,43 (m, 6H), 3,45 (q, J=6,44Hz, 2H), 3,52-3,65 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,15 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H), 8,58-8,68 (m, 1H).

Ejemplo 23

55 2-[(3-hidroxibencil)amino]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 3-(aminometil)fenol. EM (ESI) m/e 334 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 4,63 (d, J=3,68 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,98, 4,91Hz, 1H), 8,41 (d, J=3,68 Hz, 1H), 8,52 (d, J=7,06 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 24

60 2-(morfolin-4-il)-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por morfolina. EM (ESI) m/e 298 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,56-3,83 (m, 8 H), 6,22 (s, 1H), 7,18 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 8,16-8,37 (m, 2H), 8,55 (d, J=7,98 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

5

Ejemplo 25

ácido 1-[6-oxo-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por piperidin-4-carboxamida. EM (ESI) m/e 340 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,54-1,73 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 1H), 3,16-3,31 (m, 2H), 4,39 (d, J=13,50 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,43 (dd, J=7,98, 5,22 Hz, 1H), 8,38-8,48 (m, 2H), 8,76 (d, J=7,67 Hz, 1H), 12,94 (s, 1H).

15 Ejemplo 26

2-(ciclopentilamino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por ciclopentanamina. EM (ESI) m/e 295 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,45-1,79 (m, 6H), 1,91-2,13 (m, 2H), 4,21-4,39 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,40-51 (m, 1H), 7,16 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,84 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,60, 1,53 Hz, 1H), 8,64 (dd, J=7,98, 1,23 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).

Ejemplo 27

25

2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

30 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 4-metoxipiperidina. EM (ESI) m/e 326 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,46-1,60 (m, 2H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,42-3,57 (m, 3H), 4,00-4,14 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,21, 5,06 Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,73 (d, J=7,67 Hz, 1H), 12,85 (s, 1H).

Ejemplo 28

35 2-[(2-hidroxiciclohexil)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 2-aminociclohexanol. EM (ESI) m/e 326 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,13-1,79 (m, 8 H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,29 (dd, J=7,93, 4,88 Hz, 1H), 7,81-7,95 (m, 2H), 8,31-8,40 (m, 2H), 10,97 (d, J=30,82 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H).

Ejemplo 29

45 2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 1-metilpiperidin-4-amina. EM (ESI) m/e 325 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,47-1,60 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 3,78-3,92 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,88-7,01 (m, 1H), 7,15 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 8,61 (dd, J=7,98, 1,53 Hz, 1H).

Ejemplo 30

2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina. EM (ESI) m/e 336 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,00-2,10 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 1H), 4,09 (t, J=6,90 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,17 (dd, J=7,98, 4,60 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (dd, J=4,60, 1,53 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=7,98, 1,53 Hz, 1H).

60

Ejemplo 31

2-([2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]amino)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de HCl utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 reemplazando ciclohexanamina por 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanamina. EM (ESI) m/e 359 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,74 (t, J=5,59 Hz, 2H), 3,45 (t, J=5,76 Hz, 2H), 3,51-3,69 (m, 8H), 6,04 (s, 1H), 7,00-7,11 (m, 1H), 7,15 (dd, J=7,97, 4,58 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (dd, J=4,75, 1,70 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=8,14, 1,70 Hz, 1H).

5

Ejemplo 32

2-fenil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

10 A una solución del Ejemplo 1B (89 mg, 0,20 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) a 0°C se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio 3M en éter dietílico (0,133 mL, 0,40 mmoles). La mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. A la solución se le añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso 1M (2 mL, 2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y se concentró. El residuo se disolvió en HCl acuoso al 12% (0,62 mL, 2,25 mmoles) y se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI) m/e 289 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,78 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,93, 4,58 Hz, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 8,24-8,34 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,69-8,75 (m, 1H), 12,32 (s, 1H).

15

Ejemplo 33

2-(2-metilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 32 reemplazando bromuro de fenilmagnesio por bromuro de o-tolilmagnesio. EM (ESI) m/e 303 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,45 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,17 (dd, J=7,93, 4,58 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,63Hz, 1H), 8,28 (dd, J=4,58, 1,53 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,55 (d, J=7,3 2Hz, 1H), 12,28 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

25

Ejemplo 34

6-fenil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

30

Ejemplo 34A

2-terc-butoxi-6-cloro-4-yodopiridina

35

A una solución de 2,6 dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3,65mmoles) en 15 mL tetrahidrofuran se le añadió terc-butóxido de potasio 1M (4,02 mL, 4,02 mmoles) y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se utilizó sin purificación adicional. EM (DCI) m/e 312,0 (M+H) .

40

Ejemplo 34B

3-(2-terc-butoxi-6-cloropiridin-4-il)-1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

45 A una solución del Ejemplo 34A (2,6 g, 8,35 mmoles) en dimetoxietano/etanol 5:1 (90 mL) se le añadió 1-(fenilosulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,53 g, 9,18 mmoles), carbonato de sodio acuoso 1 M (6,68 mL) y diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (II) (0,29 g, 0,42 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas, se enfrió, y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título. EM (ESI) m/e 442,0 (M+H) .

50

Ejemplo 34C

3-(2-terc-butoxi-6-cloropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

55 A una suspensión del Ejemplo 34B (2,15 g, 4,87 mmoles) en 60 mL etanol/agua (5:1) se le añadió hidróxido de potasio en polvo (1,09 g, 19,46 mmoles). La suspensión se calentó a 50°C durante 3 horas, momento en el cual la reacción se volvió homogénea. El disolvente se eliminó y la sustancia bruta se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea (Analogix 280, elución por gradiente, acetato de etilo/hexano de 20 a 100%) para producir el compuesto del título. EM (ESI) m/e 301,9 (M+H) .

60

Ejemplo 34D

3-(2-terc-butoxi-6-fenilpiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una solución del Ejemplo 34C (0,13 g, 0,43 mmoles) en dimetoxietano/etanol/agua 7:3:2 (3 mL) se le añadió ácido fenilborónico (0,053 g, 0,43 mmoles), carbonato de sodio acuoso 1 M (0,6 mL) y diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (II) (0,015 g, 0,022 mmoles). La solución se calentó a 160°C en un microondas CEM @100W durante 20 minutos. La sustancia bruta se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (Analogix 280, elución por gradiente, acetato de etilo/hexano 5-75%) produjo el compuesto del título. EM + (ESI) m/e 344,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 34E

6-fenil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

A una solución del Ejemplo 34D en 1 mL diclorometano se le añadió 1 mL de ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y el disolvente se eliminó. La sustancia bruta se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título. EM (ESI) m/e 287,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,70 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,11-7,30 (m, 1H), 7,37-7,64 (m, 3H), 7,76-8,01 (m, 2H), 8,18-8,48 (m, 3H), 11,52 (s, 1H), 12,23 (s, 1H).

Ejemplo 35

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2(1 H)-ona

Ejemplo 35A

3-(2-terc-butoxi-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e + 428,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 35B

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona

A una solución del Ejemplo 35A (0,065 g, 0,152 mmoles) en 1 mL diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y la sustancia bruta se secó a alto vacío durante varias horas para producir el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. EM (ESI) m/e 371,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,83 (s, 1H), 7,13-7,37 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,14 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,97 Hz, 1H), 7,80-8,12 (m, 2H), 8,21-8,55 (m, 3H), 12,31 (s, 1H).

Ejemplo 36

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 36A

3-(2-terc-butoxi-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e + 428,0 (M+H) .

Ejemplo 36B

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 36A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 355,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,85 (d, J=1,36Hz, 1H), 7,25 (dd, J=7,97, 4,58 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,63-7,94 (m, 3H), 8,15-8,53 (m, 3H), 12,33 (s, 1H).

Ejemplo 37

6-(2,3-dimetilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 37A

3-(2-terc-butoxi-6-(2,3-dimetilfenil)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2,3-dimetilfenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 372,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 37B

10 6-(2,3-dimetilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 37A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 315,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 6,74 (d, J=1,70 Hz, 1H), 6,81 (d, J=1,36 Hz, 1H), 7,09-7,44 (m, 5H), 8,15-8,54 (m, 3H), 12,38 (d, J=2,03 Hz, 1H).

15 Ejemplo 38

6-(2-metilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

20 Ejemplo 38A

3-(2-terc-butoxi-6-o-tolilpiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 358,0 (M+H)⁺

Ejemplo 38B

30 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-o-tolilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 38A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 301,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,35 (s, 3H), 6,74 (d, J=1,70 Hz, 1H), 6,78 (d, J=1,70 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=7,80, 4,75Hz, 1H), 7,29-7,46 (m, 4H), 8,08-8,53 (m, 3H), 12,36 (s, 1H).

35 Ejemplo 39

6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

40 Ejemplo 39A

3-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-terc-butoxipiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

45 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 388,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 39B

50 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1 H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 39A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 331,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,07-6,19 (m, 2H), 6,74 (d, J=1,70 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,14, 2,03 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,03 Hz, 1H), 8,07-8,54 (m, 3H), 12,36 (s, 1H).

55 Ejemplo 40

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(3-tienil)piridin-2(1 H)-ona

60 Ejemplo 40A

3-(2-terc-butoxi-6-(tiofen-3-il)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido

tiofen-3-ilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 350,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 40B

5 4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(tiofen-3-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 40A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 293,8 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,72 (d, J=1,70 Hz, 1H), 7,20 (d, J=1,36 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=5,09, 3,05 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=5,09, 1,36 Hz, 1H), 8,19-8,50 (m, 4H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo 41

15 6-(2-naftil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 41A

3-(2-terc-butoxi-6-(naftalen-2-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

20 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido naftalen-2-ilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 394,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 41B

25 6-(naftalen-2-il)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 41A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 338,0 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,82 (d, J=1,59 Hz, 1H), 7,19-7,37 (m, 2H), 7,61 (dd, J=6,35, 3,17 Hz, 2H), 7,92-8,12 (m, 4H), 8,35 (d, J=3,17 Hz, 1H), 8,38-8,48 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 12,19-12,57 (m, 1H).

Ejemplo 42

35 6-(3-clorofenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 42A

3-(2-terc-butoxi-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

40 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 378,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 42B

45 6-(3-clorofenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 42A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 321,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,79 (s, 1H), 7,23 (dd, J=7,93, 4,76 Hz, 2H), 7,53 (t, J=4,76 Hz, 2H), 7,82-7,97 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19-8,51 (m, 3H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 43

55 6-(2,3-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 43A

3-(2-terc-butoxi-6-(2,3-dimetoxifenil)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

60 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2,3-dimetoxifenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 404,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43B

6-(2,3-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 43A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 347,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,68-3,76 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,99 (d, J=1,59 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=6,35, 2,78 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,27 (dd, J=7,93, 4,76 Hz, 1H), 8,25-8,45 (m, 3H), 12,42 (s, 1H).

Ejemplo 44

10 6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 44A

15 3-(2-terc-butoxi-6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 392,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 44B

20 6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 44A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 335,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,90 (s, 3H), 6,64-6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,06-7,47 (m, 4H), 8,09-8,54 (m, 3H), 12,30 (s, 1H).

Ejemplo 45

30 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 45A

35 3-(2-terc-butoxi-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-fluoro-4-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 396,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 45B

40 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 45A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 339,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,22 (dd, J=7,93, 4,76 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=8,53, 1,78 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=10,31, 1,98 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,33 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,78 Hz, 1H), 8,27-8,41 (m, 2H), 12,11-12,41 (m, 1H).

Ejemplo 46

50 6-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 46A

55 3-(2-terc-butoxi-6-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 442,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 46B

60 6-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 46A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 386,0 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,86-3,98 (m, 3H), 6,73 (d, J=1,36 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,23 (dd, J=7,80, 4,75 Hz, 1H), 7,35 (d, J=9,16 Hz, 1H), 7,83

(d, $J=6,10$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J=2,71$ Hz, 1H), 8,28-8,39 (m, 2H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 47

5 2'-metoxi-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona

Ejemplo 47A

3-(2-terc-butoxi-6-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

10 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-metoxi-piridin-3-ilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 375,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 47B

15 6-(2-metoxipiridin-3-il)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 47A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 318,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,84-4,03 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,14 (dd, $J=7,34, 4,96$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=7,93, 4,76$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=7,34, 1,78$ Hz, 1H), 8,17-8,40 (m, 4H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 48

25 6-(3-cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 48A

30 3-(2-terc-butoxi-6-(3-cloro-2-metilfenil)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-metil-3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 392,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 48B

35 6-(3-cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 48A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 335,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,29-2,39 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,21 (dd, $J=8,14, 4,75$ Hz, 1H), 7,29-7,44 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=7,80, 1,70$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=2,71$ Hz, 1H), 8,26-8,39 (m, 2H), 11,55 (s, 1H), 12,22 (s, 1H).

Ejemplo 49

45 3'-cloro-2'-metoxi-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2,4'-bipiridin-6(1 H)-ona

Ejemplo 49A

50 3-(6-terc-butoxi-3'-cloro-2'-metoxi-2,4'-bipiridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 3-cloro-2-metoxi-piridin-4-ilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 549,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 49B

55 6-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

60 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 49A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 352,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 4,01 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,12-7,31 (m, 2H), 8,17-8,28 (m, 2H), 8,27-8,40 (m, 2H), 12,27 (d, $J=1,59$ Hz, 1H).

Ejemplo 50

6-[3-(morfolin-4-il)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 50A

5 4-(3-(6-terc-butoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 3-morfolinofenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 429,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 50B

6-(3-morfolinofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1 H)-ona

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 50A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 373,0 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,22 (d, 4H), 3,77 (d, 4H), 6,76 (d, J=1,59 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,25 (dd, J=8,13, 4,56 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 8,14-8,56 (m, 3H), 12,36 (s, 1H).

Ejemplo 51

20

6-[3-(metilosulfonyl)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 51A

25 3-(2-terc-butoxi-6-(3-(metilosulfonyl)fenil)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 3-(metilosulfonyl)fenilborónico por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 422,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 51B

6-(3-(metilosulfonyl)fenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 51A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 366,0 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,15-3,44 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,33, 4,76 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 1H), 7,80 (t, J=7,93Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,93 Hz, 1H), 8,23-8,49 (m, 5H), 12,31 (s, 1H).

Ejemplo 52

40

6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 52A

45 3-(2-terc-butoxi-6-(1H-pirazol-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido fenilborónico. EM (ESI) m/e 334,0 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 52B

6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 52A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 277,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,61 (s, 1H), 7,09 (d, J=1,59 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=7,93, 4,76 Hz, 1H), 8,24-8,46 (m, 5H), 12,34 (s, 1H).

1154153 Ejemplo 53

60 2'-metil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona

Ejemplo 53A

3-(2-terc-butoxi-6-(2-metilpiridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34D sustituyendo ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico por ácido fenilborónico y CombiPhos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc, Catalog #AC₂) por diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). EM (DCI) m/e 359,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 53B

6-(2-metilpiridin-3-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

10 El compuesto del título se preparó en forma de la sal trifluoroacetato utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35B sustituyendo el Ejemplo 53A por el Ejemplo 35A. EM (ESI) m/e 302,9 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,65-2,78 (m, 3H), 6,89 (d, J=1,36 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (dd, J=7,80, 4,75 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=7,97, 5,59 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,71 Hz, 1H), 8,30-8,36 (m, 1H), 8,40 (d, J=8,14 Hz, 2H), 8,80 (dd, J=5,42, 1,70 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H).

15 Ejemplo 54

6-[(3-metoxifenil)amino]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

20 El Ejemplo 34B (0,2 g, 0,45 mmoles), 3-metoxianilina (0,8 g, 6,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,086 g, 0,45 mmoles) se calentaron a 150°C durante 30 minutos en un microondas CEM @100W. La sustancia bruta se diluyó con una pequeña cantidad de diclorometano y se colocó directamente en una columna de gen de sílice y se purificó (Analogix280, elución por gradiente, metanol al 2-10%/diclorometano) para producir el compuesto del título. EM (ESI) m/e 333,3 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 3,67-3,84 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,49 (d, J=6,71 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,44 Hz, 1H), 8,17-8,31 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 11,72 (s, 1H).

Ejemplo 55

6-anilino-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1 H)-ona

30 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 54 sustituyendo anilina por 3-metoxianilina. EM (ESI) m/e 303,3 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 6,30 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,13-7,33 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,97 (d, J=2,03 Hz, 1H), 8,29 (d, J=5,09 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 12,05 (s, 1H)

35 Ejemplo 56

6-[(trans-4-aminociclohexil)amino]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Ejemplo 56A

40 3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-1-(fenilosulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

45 Una suspensión de 1-(fenilosulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (7,26 g, 18,9 mmoles), 2,6-difluoro-4-yodopiridina (4,14 g, 17,2 mmoles, Eur. J. Org. Chem., 2004, 1018 y Org. Lett. 2007, 5175), diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,482 g, 0,687 mmoles) y carbonato de sodio acuoso 1 M (13,7 mL, 13,7 mmoles) en dimetoxietano/etanol/agua (7:2:3) (80 mL) se desgasificó y se calentó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la suspensión se filtró, se lavó con agua y éter, y se concentró para producir el compuesto bruto del título. El producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron, y se purificaron utilizando un sistema instantáneo ISCO Companion eluyendo con diclorometano/hexano (7:3 a 9:1) para producir el compuesto del título. Los productos combinados se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 56B

55 3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Una mezcla del Ejemplo 56A (8,01 g, 21,6 mmoles) e hidróxido de sodio acuoso al 20% (12 mL, 21,6 mmoles) en 1,4-dioxano (75 mL) se calentó a 50°C durante 90 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se trituró con agua, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título.

60 Ejemplo 56C

trans-N¹-(6-fluoro-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

Una mezcla del Ejemplo 56B (0,60 g, 2,60 mmoles) y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (1,04 g, 9,08 mmoles) en etanol (10 mL) se calentó a en un reactor de microondas Biotage Initiator a 170°C durante 80 minutos. Después de la concentración, el residuo se trató con salmuera al 20% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron sobre una columna de sílice de 110 g (KP-NH de Biotage) eluyendo con acetato de etilo/metanol (97:3 a 90:10) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 56D

6-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 56C (0,500 g, 1,54 mmoles) y HCl concentrado (0,80 mL, 26,3 mmoles) en terc-butanol (10 mL) se calentó a 140°C durante 40 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La capa superior se decantó y la capa viscosa del fondo se disolvió en metanol y se trató con bicarbonato de sodio saturado hasta un pH de 4. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa sobre una columna Zorbax RX-C₈ (250 x 21,2 mm, tamaño de partícula de 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo 10-100%/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. EM (DCI⁺) m/z 324,2 (M+H)⁺. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,20-1,57 (m, 4H), 1,84-2,13 (m, 4H), 2,94-3,14 (m, 1H), 3,51-3,69 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J=4,3 Hz, 3H), 8,20 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=4,6, 1,5 Hz, 1H), 12,38 (s, 1H).

Ejemplo 57

N-(*trans*-4-[[6-oxo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropiridin-2-il]amino]ciclohexil)ciclopropanosulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 56D (70,0 mg, 0,127 mmoles), trietilamina (0,088 mL, 0,64 mmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,014 mL, 0,14 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua y la suspensión se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. EM (DCI⁺) m/z 428,3 (M+H)⁺. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 0,89-0,98 (m, 4H), 1,26-1,53 (m, 4H), 1,91-2,04 (m, 4H), 2,54-2,62 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=7,9, 4,6Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J=8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 58

N-(*trans*-4-[[6-oxo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropiridin-2-il]amino]ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

Una mezcla del Ejemplo 56D (70,0 mg, 0,127 mmoles), trietilamina (0,088 mL, 0,64 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (38,9 mg, 0,254 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (48,7 mg, 0,254 mmoles) y ácido ciclopropanocarboxílico (0,012 mL, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. EM (DCI⁺) m/z 392,2 (M+H)⁺; RMN H¹ (CD₃OD) δ 0,69-0,77 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 2H), 1,41-1,61 (m, 5H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 3,59-3,75 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 7,34 (dd, J=7,9, 4,9Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (dd, J=4,9, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,1, 1,4 Hz, 1H).

Ejemplo 59

1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-4-[[6-oxo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropiridin-2-il]amino]ciclohexil)azetidín-3-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 56D (70,0 mg, 0,127 mmoles), trietilamina (0,088 mL, 0,64 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (38,9 mg, 0,254 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (48,7 mg, 0,254 mmoles) y ácido 1-(4-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico (31,9 mg, 0,152 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción mixture se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. EM (APCI⁺) m/z 515,5 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 1,23-1,46 (m, 4H), 1,74-1,93 (m, 2H), 1,94-2,09 (m, 2H), 3,38-4,30 (m, 7 H), 4,37 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,17 (s, d ancho, 1H), 7,24 (dd, J=8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,54 (dd, J=8,7, 5,3 Hz, 2H), 8,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=4,7, 1,4Hz, 1H), 10,30 (s, d ancho, 1H), 12,39 (s, 1H).

Ejemplo 60

2-(4-metilfenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidín-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 32 reemplazando bromuro de

fenilmagnesio por bromuro de p-tolilmagnesio. EM (ESI) m/e 303 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,24 (dd, J=7,93, 4,88 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,93Hz, 2H), 8,17 (d, J=7,63 Hz, 2H), 8,31 (dd, J=4,58, 1,53Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,22 Hz, 1H), 8,70 (d, J=7,32 Hz, 1H), 12,31 (s, 1H).

5 Ejemplo 61

2-(3-metilfenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

10 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 32 reemplazando bromuro de fenilmagnesio por bromuro de m-tolilmagnesio. EM (ESI) m/e 303 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,44 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,93, 4,88 Hz, 1H), 7,39-7,53 (m, 2H), 8,02-8,14 (m, 2H), 8,31 (dd, J=4,58, 1,53 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,69 (d, J=7,93 Hz, 1H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 62 Chunqiu Lai

15

2-(2,3-dimetilfenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

20 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 32 reemplazando bromuro de fenilmagnesio por bromuro de (2,3-dimetilfenil)magnesio. EM (ESI) m/e 317 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,16 (dd, J=7,93, 4,88 Hz, 1H), 7,25 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 8,27 (dd, J=4,73, 1,37 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,93 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 63

25 2-[[3-(3-aminopropoxi)bencil]amino]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

Ejemplo 63A

30

3-((4-metoxi-6-(1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)fenol

El Ejemplo 1B (889 mg, 2,00 mmoles), 3-(aminometil)fenol (739 mg, 6,00 mmoles), trietilamina (0,836 ml, 6,00 mmoles) y dioxano (8 ml) se colocaron en un tubo a presión. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró a vacío. La cromatografía instantánea (elución por gradiente, acetato de etilo/hexano 5-50%) produjo el compuesto del título.

35

Ejemplo 63B

40

3-(3-((4-metoxi-6-(1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)fenoxi)propilcarbamato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo 63A (0,510 g, 1,05 mmoles), 3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (0,275 g, 1,57 mmoles) y trifetilfosfina (0,412 g, 1,57 mmoles) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,305 ml, 1,57 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se concentró a vacío. El aislamiento mediante cromatografía instantánea (elución por gradiente, acetato de etilo/hexano 0-50%) produjo el compuesto del título.

45

Ejemplo 63C

3-(3-((4-metoxi-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)fenoxi)propilcarbamato de terc-butilo

50

Una mezcla del Ejemplo 63B (600 mg, 0,93 mmoles) en metanol (12 mL) y una solución acuosa de NaOH (1M, 4 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título.

Ejemplo 63D

55

2-(3-(3-aminopropoxi)bencilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

60 Al Ejemplo 63C (297 mg, 0,59 mmoles) se le añadió HCl acuoso (12 M, 8,0 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró en vacío para producir el compuesto del título en forma de una sal de HCl. EM (ESI) m/e 391(M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94 - 2,11 (m, 1 H) 2,86 - 3,02 (m, 2 H) 4,00 - 4,11 (m, 2 H) 4,58 - 4,73 (m, 2 H) 6,12 - 6,53 (m, 1 H) 6,87 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 6,96 - 7,06 (m, 2 H) 7,16 - 7,37 (m, 2 H) 7,82 - 8,10 (m, 3 H) 8,35 (s, 1 H) 8,50 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 12,63 (s, 1 H).

Ejemplo 68

Datos de Inhibición Enzimática

5 Este ejemplo describe los análisis que se pueden utilizar para identificar los compuestos que tienen actividad quinasa.

10 Se prepara internamente Cdc7 (BEV expresó simultáneamente huCDC7/DBF4). Los análisis de Cdc7 se llevan a cabo como sigue con las concentraciones finales enumeradas. En placas de polipropileno de fondo en V y 384 pocillos se mezclan 6 μ L de compuesto (DMSO al 2%) con 6 μ L de Cdc7 (2 μ g/mL), y sustrato peptídico Jerini A-A11 (biotina-conector C₆-TPSDSLIYDDGLS) (2 μ M), seguido de iniciación inmediata con 6 μ L de λ -[³³P]-ATP (1 μ M, 20m Ci/ μ mol) utilizando un tampón de reacción que comprende HEPES 25 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 μ M, Triton X-100 de 0,075 mg/ml. Las reacciones se extinguen al cabo de 1 hr por medio de la adición de 90 μ L de tampón de parada (EDTA 50 mM, NaCl 2 M). Se transfieren 85 μ L de las reacciones de parada a placas de 384 pocillos recubiertas de 384 estreptavidina (FlashPlate Plus, Perkin Elmer), se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente y se lavan 3 veces con Tween-20 al 0,05%/PBS utilizando un lavador de placas automático ELX-405 (BioTek), y se cuentan con un Lector de Placas de Centelleo TopCount Scintillación (Packard). Los valores de CI50 se determinan a través de regresión no lineal ajustando los datos de inhibición enzimática y se generan los valores de K_i correspondientes suponiendo una inhibición de ATP competitiva (equilibrio) y utilizando la K_m aparente del ATP determinada experimentalmente de 0,7 μ M (determinada utilizando las condiciones de análisis anteriores, pero variando el ATP).

25 La Tabla 1 representa los datos de inhibición enzimática (K_i) para los compuestos ilustrativos. En la Tabla 1, "A" representa una K_i de menos de 10 nM y "B" representa una K_i de entre 10 nM y 100 nM.

Tabla 1:

Ejemplo	Inhibición de Cdc7	Ejemplo	Inhibición de CDC-7
1	A	33	A
2	A	34	A
3	A	35	A
4	A	36	A
5	A	37	A
6	A	38	A
7	A	39	A
8	A	40	A
9	A	41	A
10	A	42	A
11	A	43	A
12	A	44	A
13	A	45	A
14	A	46	A
15	A	47	A
16	A	48	A
17	A	49	A
18	A	50	A
19	A	51	A
20	A	52	A
21	A	53	A
22	A	54	A
23	A	55	A

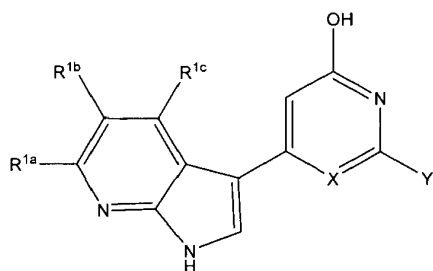
ES 2 488 219 T3

Ejemplo	Inhibición de Cdc7	Ejemplo	Inhibición de CDC-7
24	A	56	A
25	A	57	A
26	A	58	A
27	A	59	A
28	A	60	A
29	A	61	A
30	A	62	A
31	A	63	A
32	A		

Se encontró que los compuestos de la presente invención evaluados por medio de los análisis anteriormente descritos tienen actividad inhibidora de la quinasa Cdc7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en donde

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 , $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-NHC(O)NHR^d$, o $-NHSO_2R^a$;

X es N o CR^2 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

10 Y es NR^3R^4 , $NR^6C(O)R^7$, $NR^6SO_2R^7$, arilo, o heterociclilo, en donde el arilo y el heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

15 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heteroarilo-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde (a) los sustituyentes R^3 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$,

$-SO_2NR^bNR^c$, y arilo; y (b) los R^3 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

20 R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; en donde el alquilo C_1-C_8 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bNR^c$;

25 R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ en donde (a) los sustituyentes R^5 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, nitro.

30 $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $NHC(O)NHR^e$, $-C(O)NR^eR^f$; y en donde (b) los sustituyentes R^5 arilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-NHSO_2R^g$, $-C(O)NR^hR^i$, $-SR^g$, $-S(O)R^g$, $-SO_2R^g$, $-SO_2NR^hNR^i$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

35 R^7 es alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo(C_1-C_8)-, arilo, arilalquilo(C_1-C_8)-, heteroarilo-, o heteroarilalquilo(C_1-C_8)-, en donde (a) los sustituyentes R^7 alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$,

$-SO_2NR^bNR^c$, y arilo; y (b) los R^7 cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 ;

45 R^a , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_8), $-O$ (alquilo C_1-C_8) NH_2 , y $-N$ (alquilo C_1-C_8) $_2$;

50 R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_3-C_8 , y opcionalmente, R^b y R^c se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 ,

-NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂;

R^d, cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈, C₂-₈-alqueno, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, arilalquilo(C₁-C₈)-, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂; en donde el arilo, arilalquilo(C₁-C₈)-, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, solos o como parte de otro grupo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y

-N(alquilo C₁-C₈)₂;

R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, y opcionalmente, R^e y R^f se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂;

R^g, cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂;

R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃-C₈, y opcionalmente, R^h y Rⁱ se pueden unir entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, y anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), y -N(alquilo C₁-C₈)₂;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es N.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es CR² y R² es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es NR³R⁴.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R³ es alquilo C₁-C₈, en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R³ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R⁵.

8. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R³ es heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más R⁵.

9. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R³ es cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈)-, heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, arilalquilo(C₁-C₈)-, o heteroaril-(alquilo C₁-C₈), en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R⁵.

10. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R⁴ es hidrógeno o metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es heterociclilo, en donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más R⁵.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es arilo, en donde el arilo es opcionalmente con uno o más R⁵.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno y o bien
 (a) X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes;
 (b) X es CR², R² es hidrógeno, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilo, en donde el arilo está sustituido

opcionalmente con uno o dos sustituyentes;

(c) X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es arilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes;

(c) X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes;

(d) X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es heterocicloalquilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes;

(e) X es CR², R² es hidrógeno, Y es heterociclilo, en donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

(f) X es N, Y es heterociclilo, en donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

(g) X es N, Y es NR³R⁴, en donde R³ es heteroarilalquilo(C₁-C₈)-, en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes;

(h) X es CR², R² es hidrógeno, Y es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

(i) X es N, Y es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

(j) X es CR², R² es hidrógeno, Y es heteroarilo, en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; o

(l) X es N, Y es heteroarilo, en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

en donde los sustituyentes opcionales sobre el arilo, heterocicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, heterociclilo, halógeno, -OR^d, -C(O)OR^d, -NR^eR^f, -NR^cC(O)R^d, -NH₂SO₂R^e, -SO₂R^d, -CF₃, y -OCF₃ en donde el alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR^d, en donde R^d es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno, X es CR², R² es hidrógeno, Y es NR³R⁴, en donde R³ es alquilo C₁-C₈, en donde el R³ alquilo C₁-C₈ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR^a, y -NR^bR^c; en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y en donde R^c, R^d, R^e, y R^f se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈.

15. El compuesto de la reivindicación 1 que es

2-((bencilamino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-anilino-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((3,5-difluorobencil)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-((piperidin-4-ilamino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-((4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((1S)-1-feniletíl)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

6-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4(3H)-ona;

6-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-((tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((1R)-1-feniletíl)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

6-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-((metilamino)etil)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-[[bis(2-metoxietil)amino]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((2-metoxietil)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((2-hidroxietil)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

6-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-[[2-(trifluorometil)bencil]amino]pirimidin-4(3H)-ona;

2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((3-hidroxibencil)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-((morfolin-4-il)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

ácido 1-[6-oxo-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico;

2-((4-metoxipiperidin-1-il)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-((2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil)amino)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-fenil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

2-((2-metilfenil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;

6-fenil-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

4-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2(1H)-ona;

4-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona;

6-((2,3-dimetilfenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

6-((2-metilfenil)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

6-((1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;

- 4-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-(3-tienil)piridin-2(1H)-ona;
 6-((2-naftil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1 H)-ona;
 6-((3-clorofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 5 6-((2,3-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1 H)-ona;
 6-((2-fluoro-3-metoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((4-cloro-2-fluorofenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1 H)-ona;
 6-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 2'-metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona;
 6-((3-cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 10 3'-cloro-2'-metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,4'-bipiridin-6(1H)-ona;
 6-[3-(morfolin-4-il)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-[3-(metilosulfonil)fenil]-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-((1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 2'-metil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6(1H)-ona;
 15 6-(((3-metoxifenil)amino)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 6-anilino-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 2-((4-metilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((3-metilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-((2,3-dimetilfenil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona; o
 20 2-[[3-(3-aminopropoxi)encil]amino]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un mamífero.