

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 506 040**

51 Int. Cl.:

C07D 498/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 495/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07D 498/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2006 E 06813132 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1951729**

54 Título: **Derivados de pirimidina ligados a oxígeno**

30 Prioridad:

16.11.2005 US 736838 P

30.06.2006 US 817339 P

13.10.2006 US 851283 P

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

13.10.2014

73 Titular/es:

**CTI BIOPHARMA CORP. (100.0%)
3101 Western Avenue, Suite 600
Seattle, WA 98121, US**

72 Inventor/es:

**BLANCHARD, STÉPHANIE;
LEE, CHENG HSIA ANGELINE;
NAGARAJ, HARISH KUMAR MYSORE;
POULSEN, ANDERS;
SUN, ERIC T.;
TAN, YEE LING EVELYN y
WILLIAM, ANTHONY DEODAUNIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 506 040 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

Derivados de pirimidina ligados a oxígeno

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina que pueden ser útiles como agentes antiproliferativos. Más en particular, la presente invención se refiere a compuestos de pirimidina ligados y sustituidos con oxígeno, a métodos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a usos de estos compuestos en el tratamiento de trastornos proliferativos. Estos compuestos pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento de una variedad de trastornos proliferativos incluyendo tumores y cánceres, así como otras afecciones o trastornos asociados con cinasas.

10 Antecedentes de la invención

15 Los trastornos proliferativos tales como el cáncer se caracterizan por el crecimiento incontrolado de células dentro del cuerpo. Los trastornos proliferativos como tales implican generalmente una anomalía en el control del crecimiento y/o división celular que conduce a la formación de un tumor y finalmente a la muerte. Sin desear estar limitados por una teoría, se cree que esto está causado por una alteración de las rutas que regulan el crecimiento y la división celular en las células cancerígenas. La alteración es tal que los efectos de estos mecanismos reguladores normales para controlar el crecimiento y la división celular, fallan o se evitan.

20 El crecimiento y/o la división celular sin control finalmente resultan ser fatales para el paciente debido a que sucesivas series de mutaciones por parte de la célula conducen entonces típicamente a que las células cancerígenas tengan una ventaja selectiva sobre las células sanas normales en el cuerpo del paciente, lo que lleva a que las células cancerígenas predominen en la masa celular del paciente. Las células cancerígenas experimentan normalmente después una metástasis para colonizar otros tejidos o partes del cuerpo diferentes a la parte originaria de la célula cancerígena, lo que conduce a tumores secundarios que eventualmente producen el fallo orgánico y la muerte del paciente. La dificultad para controlar el rápido crecimiento y la división celular es lo que es característico de las células cancerígenas y lo que dificulta obtener estrategias quimioterapéuticas eficaces.

25 Una variedad de tratamientos tradicionales contra trastornos proliferativos tales como el cáncer, intenta aprovecharse de su capacidad proliferativa más elevada y por lo tanto de su mayor sensibilidad para dañar el ADN. Los tratamientos que se han utilizado incluyen radiación ionizante (rayos γ , rayos X y similares) así como agentes citotóxicos tales como bleomicina, cisplatino, vinblastina, ciclofosfamida, 5'-fluorouracilo y metotrexato. Todos estos tratamientos se basan en ocasionar daño al ADN y en la desestabilización de la estructura cromosómica lo que eventualmente conduce a la destrucción de las células cancerígenas.

30 El problema con muchas de estas estrategias es que éstas son no selectivas para las células cancerígenas y las células sanas pueden y con frecuencia están afectadas de manera adversa por el tratamiento. Esto apenas es sorprendente dado que los mecanismos celulares elegidos como blanco para estas estrategias tienen lugar tanto en células sanas como en células cancerígenas (aunque típicamente a velocidades más lentas) y únicamente sirve para poner de relieve la dificultad para lograr un tratamiento exitoso del cáncer en el paciente, sin ocasionar un daño irreparable en las células sanas. Por ello, con muchos de estos tratamientos puede haber efectos secundarios devastadores los cuales pueden no solo reducir de forma significativa la calidad de vida a corto plazo del paciente, sino que también pueden tener inconvenientes a largo plazo sobre la salud del paciente en caso de que sobreviva al ataque del cáncer.

35 Aunque algunos de los problemas anteriores se han superado sustancialmente mediante el desarrollo de agentes anticancerígenos selectivos (tales como tamoxifeno) la eficacia de todos los agentes quimioterapéuticos está sujeta al desarrollo de una resistencia a los fármacos por parte de las células cancerígenas en el paciente. El desarrollo de resistencia a los fármacos en las células cancerígenas de un paciente tiende a ser específico de clase y, por lo tanto, si las células cancerígenas de un paciente desarrollan resistencia a fármacos para una clase de fármacos anticancerígenos, entonces todos los compuestos dentro de esa clase se vuelven típicamente ineficaces en el tratamiento posterior de ese paciente. Por lo tanto, en la mejora de los resultados clínicos para pacientes, la identificación de agentes quimioterapéuticos alternativos es esencial para proporcionar al oncólogo un arsenal de fármacos que se pueden utilizar en cualquier situación dada.

40 El desarrollo de diferentes clases de agentes terapéuticos es importante por tanto, debido a que puede ayudar a evitar el desarrollo de una resistencia a los fármacos y también se puede utilizar en terapias de combinación. Tales terapias de combinación implican típicamente el uso de fármacos anticancerígenos con diferentes propiedades y objetivos celulares, lo que a su vez tiende a incrementar la eficacia general de cualquier régimen de quimioterapia elegido y limita la posibilidad de que se desarrolle resistencia a los fármacos en el paciente.

45 Uno de los mayores avances en la investigación contra el cáncer ha sido la validación clínica de fármacos dirigidos molecularmente que inhiben la actividad de proteínas cinasas. Los inhibidores de cinasas de moléculas pequeñas que actualmente están aprobados para indicaciones oncológicas incluyen imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib y dasatinib [Baselga J., *Science*, **2006**, 312, 1175-1178]. Una variedad de cinasas tales como JAK2, FLT3 y

CDK2 son cinasas diana prometedoras para la intervención farmacológica en tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, trastornos mieloproliferativos y trastornos proliferativos no malignos como queloides.

Las cinasas Janus (JAK) son una familia de cinasas de tirosina citoplasmáticas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Tienen un papel fundamental en las rutas de señalización de numerosas citocinas, hormonas y factores de crecimiento [Rawlings JS *et al*, *J. Cell Sci.*, **2004**, 117, 1281-1283]. Sus sustratos intracelulares incluyen la familia de proteínas denominada Transductor de Señales y Activador de la Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés). Las rutas de JAK-STAT, a través de las acciones apropiadas de los ligandos, regulan procesos fisiológicos importantes tales como respuesta inmune a los virus, eritropoyesis, lactancia, homeostasis de lípidos, etc. Sin embargo, una señalización disfuncional ocasionada por una multitud de factores, da como resultado afecciones fisiopatológicas tales como alergias, asma, artritis reumatoide, inmunodeficiencia combinada grave, enfermedades hematológicas malignas, etc. En particular, las mutaciones en JAK2 se han asociado con trastornos mieloproliferativos (incluyendo policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática) y una amplia gama de leucemias y linfomas [Percy MJ *et al*, *Hematol. Oncol.*, **2005**, 23, 91-93]. Como un aspecto importante, los trastornos mieloproliferativos pertenecen a un área con necesidad de atención médica, en la cual algunas modalidades de tratamiento no se han actualizado en las últimas décadas [Schafer AI, *Blood*, **2006**, 107, 4214-4222].

Los trastornos mieloproliferativos (MPDs, por sus siglas en inglés) pertenecen a un grupo de enfermedades hematológicas malignas que surgen de la expansión de clones de células madre progenitoras mutadas en la médula ósea. La asociación de un MPD, leucemia mieloide crónica, con el cromosoma Filadelfia está bien documentada. Los MPDs negativos para Filadelfia incluyen Trombocitopenia Esencial (ET), Policitemia Vera (PV) y Mielofibrosis Idiopática Crónica (MF). Actualmente no se dispone de ningún tratamiento efectivo. El descubrimiento reciente de que una sola mutación somática adquirida en JAK2 parece ser la responsable de muchas de las características de estos MPDs, promete tener un impacto sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con estos trastornos e impulsar una investigación adicional hacia los orígenes del crecimiento y funcionamiento celular regulados de forma inadecuada. Hasta hace poco, se consideraba que la mayoría de los MPDs eran enfermedades raras o huérfanas pero estudios que se están efectuando sugieren una prevalencia mucho más alta.

La Trombocitopenia Esencial es un MPD crónico caracterizado por un número incrementado de plaquetas circulantes, hiperplasia megacariocítica de médula profunda, esplenomegalia y un curso clínico acentuado por episodios hemorrágicos o trombóticos, o ambos. Las opciones de tratamiento actuales incluyen dosis bajas de aspirina o agentes que reducen el número de plaquetas tales como anagrelida, interferón o hidroxiurea. Estos tratamientos tienen efectos secundarios graves que comprometen la calidad de vida de los pacientes.

La Policitemia Vera es un MPD progresivo crónico caracterizado por un hematocrito elevado, un aumento en la masa de glóbulos rojos y por lo general un recuento elevado de leucocitos, un recuento elevado de plaquetas y un agrandamiento del bazo. La causa más común de morbilidad y mortalidad es la predisposición de los pacientes con PV a desarrollar trombosis arteriales y venosas que ponen en peligro la vida. Las opciones de tratamiento incluyen: flebotomía con dosis bajas de aspirina u opciones de terapia mielosupresora tales como hidroxiurea, interferón o anagrelida. De nuevo, estos tratamientos no son ideales debido a los graves efectos secundarios.

La Mielofibrosis Idiopática Crónica (MF) es un trastorno hematológico maligno crónico caracterizado por un agrandamiento del bazo, diversos grados de anemia o bajos recuentos de plaquetas, glóbulos rojos en la sangre periférica que parecen lágrimas, la aparición de pequeñas cantidades de glóbulos rojos y nucleados, y leucocitos inmaduros en la sangre, grados variables de fibrosis de la cavidad de la médula (mielofibrosis) y la presencia de células de la médula fuera de la cavidad ósea (hematopoyesis extramedular o metaplasia mieloide). El tratamiento actual está dirigido al alivio de los síntomas constitutivos, anemia y esplenomegalia sintomática. Las opciones de tratamiento incluyen hidroxiurea, interferón, talidomida con prednisona y trasplante alogénico de células madre. MF tiene el peor pronóstico entre los MPDs negativos para Filadelfia y representa un área con la mayor necesidad de atención médica.

Además, debido a su función en la ruta de señalización de la angiotensina II, JAK2 también está implicada en la etiología de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipertensión pulmonar [Berk BC *et al*, *Circ. Res.*, **1997**, 80, 607-616]. Asimismo, se ha mostrado un papel putativo para JAK2 en la patogénesis de queloides y puede constituir una nueva estrategia para el manejo de queloides [Lim CP *et al*, *Oncogene*, **2006**, 25, 5416-5425]. Incluso otra aplicación potencial para los inhibidores de JAK2 reside en el tratamiento de enfermedades de la retina, debido a que se descubrió que la inhibición de JAK2 ofrece efectos protectores sobre los fotorreceptores en un modelo de degeneración retiniana en ratón [Samardzija M *et al*, *FASEB J.*, **2006**, 10, 1096].

Una familia de receptores de cinasas de tirosina de Clase III (RTK) que incluye c-Fms, c-Kit, receptor de tirosina cinasa 3 de tipo fms (FLT3) y receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y β), tiene un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Se sabe que la hiperexpresión y mutaciones activadoras de estos RTKs están implicadas en la fisiopatología de diversos cánceres humanos de origen tanto sólido como hematológico [Hannah AL, *Curr. Mol. Med.*, **2005**, 5, 625-642]. Las mutaciones de FLT3 se describieron primero como una duplicación interna en tándem (FLT3/ITD) de la secuencia que codifica el dominio yuxtamembranal; posteriormente, se han descubierto mutaciones puntuales,

deleciones e inserciones que rodean a la secuencia que codifica D835 [Parcells BW *et al*, *Stem Cells*, **2006**, 24, 1174-1184]. Las mutaciones de FLT3 son las alteraciones genéticas más frecuentes descritas en la leucemia mieloide aguda (AML) y están implicadas en la ruta de señalización de la proliferación autónoma y el bloqueo de la diferenciación en células de leucemia [Tickenbrock L *et al*, *Expert Opin. Emerging Drugs*, **2006**, 11, 1-13]. Varios estudios clínicos han confirmado que FLT3/ITD está fuertemente asociada con un pronóstico malo. Debido a que la quimioterapia a dosis elevadas y el trasplante de células madre no pueden superar los efectos adversos de las mutaciones de FLT3, el desarrollo de inhibidores de la cinasa FLT3 podría producir una estrategia terapéutica más eficaz para la terapia de la leucemia.

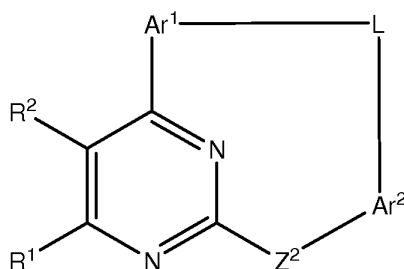
Las cinasas dependientes de ciclina (CDKs) son cinasas de serina-treonina que desempeñan papeles importantes en el control del ciclo celular (CDK1, 2, 4 y 6), el inicio de la transcripción (CDK7 y 9) y la función neuronal (CDK5) [Knockaert M *et al*, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, 23, 417-425]. Se han observado aberraciones en las CDKs del ciclo celular y sus ligandos de ciclina en diversos tipos de tumores, incluyendo los de mama, colon, hígado y cerebro [Shapiro GI, *J. Clin. Oncol.*, **2006**, 24, 1770-1783]. Se cree que la inhibición farmacológica de CDK1, 2, 4, 6 y/o 9 puede proporcionar una nueva opción terapéutica para diversos pacientes con cáncer. En particular, se ha mostrado recientemente que la inhibición simultánea de CDK1, 2 y 9 da como resultado una destrucción apoptótica incrementada de células cancerígenas de pulmón (H1299) y de osteosarcoma (U2OS), en comparación con la inhibición solo de CDK [Cai D *et al*, *Cancer Res*, **2006**, 66, 9270-9280].

El documento WO2004/078682 describe un grupo de compuestos cíclicos que se pueden utilizar para tratar o prevenir enfermedades asociadas con cinasas dependientes de ciclina (CDKs), particularmente enfermedades asociadas con la actividad de las CDK2 y CDK5. Los compuestos descritos contienen un enlazador completamente saturado en la cadena cíclica.

Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores de cinasa tienen el potencial de satisfacer la necesidad de proporcionar compuestos biológicamente activos adicionales de los que podría esperarse que tengan propiedades farmacéuticas útiles, mejoradas en el tratamiento de afecciones o trastornos relacionados con cinasa, tales como el cáncer y otros trastornos proliferativos.

Sumario de la invención

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



Fórmula (I)

en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcóxiarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfonilamino, -COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR³, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SR³, R⁴S(O)R⁶⁻, R⁴S(O)₂R⁶⁻, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶⁻, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶⁻ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R³, R⁴ y R⁵ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R⁶ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en un enlace, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,

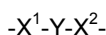
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Z^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en un enlace, O, S, $-N(R^7)-$, $-N(R^7)-alquil(C_{1-2})-$ y $-alquil(C_{1-2})-NC(R^7)-$;

- 5 cada R^7 se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Ar^1 y Ar^2 se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

- 10 L es un grupo de fórmula:



en la cual X^1 está unido a Ar^1 y X^2 está unido a Ar^2 y en la cual X^1 , X^2 e Y se seleccionan de manera que el grupo L tiene entre 5 y 15 átomos en la cadena normal,

- 15 X^1 y X^2 son cada uno de manera independiente un grupo heteroalquilo que contiene al menos un átomo de oxígeno en la cadena normal,

Y es un grupo de fórmula $-CR^a=CR^b-$ o un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido,

- 20 en la cual R^a y R^b se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R^a y R^b pueden estar unidos de tal modo que cuando se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalqueno o cicloheteroalqueno;

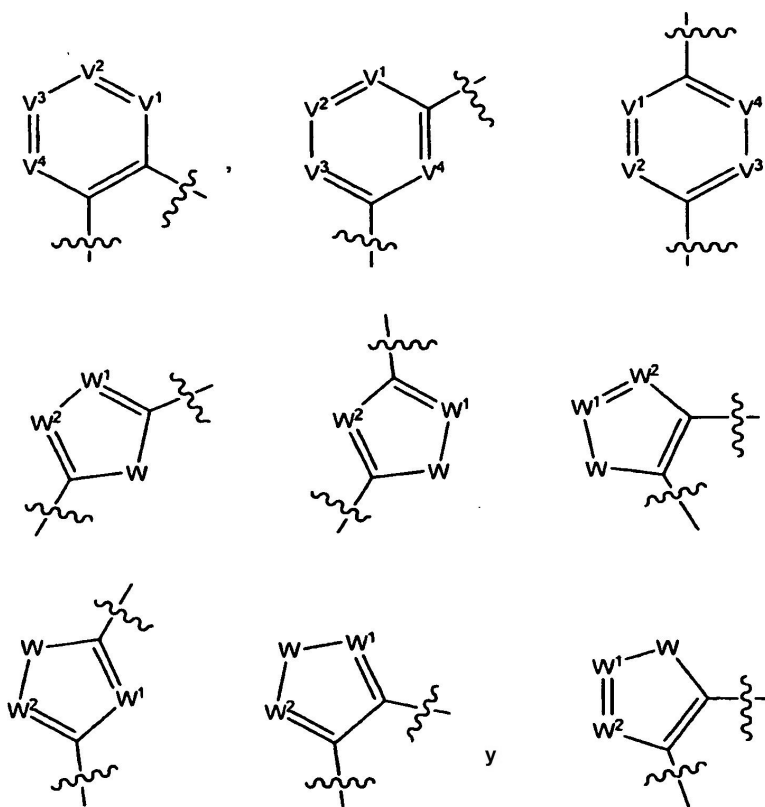
o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido de la misma.

- 25 Al igual que con cualquier grupo de compuestos relacionados estructuralmente que poseen una utilidad particular, algunas realizaciones de variables de los compuestos de fórmula (I), son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

En algunas realizaciones Z^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, $-N(R^7)-$ y $-S-$. En una realización específica, Z^2 es $-N(R^7)-$. En una realización, incluso más específica Z^2 es $-N(H)-$.

- 30 Ar^1 y Ar^2 se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en arilo y heteroarilo y pueden ser restos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. En algunas realizaciones cada uno de Ar^1 y Ar^2 es un resto monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones cada uno de Ar^1 y Ar^2 es un resto monocíclico.

En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde V^1 , V^2 , V^3 y V^4 se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en N y C(R^{10});

W se selecciona a partir del grupo que consiste en O, S y NR^{10} ;

5 W^1 y W^2 se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en N y CR^{10} ;

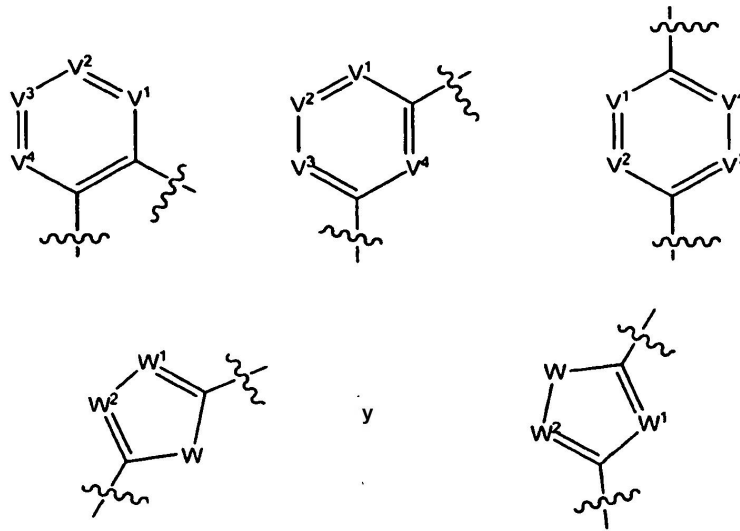
en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquiloilo, heterocicloalquiloilo, ariloilo, arilalquiloilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $-COOH$, $-COR^3$, $-COOR^3$, $-CONHR^3$, $-NHCOR^3$, $-NHCOOR^3$, $-NHCONHR^3$, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, $-SR^3$, $R^4S(O)R^6$, $R^4S(O)_2R^6$, $R^4C(O)N(R^5)R^6$, $R^4SO_2N(R^5)R^6$, $R^4N(R^5)C(O)R^6$, $R^4N(R^5)SO_2R^6$, $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6$ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,

10

15

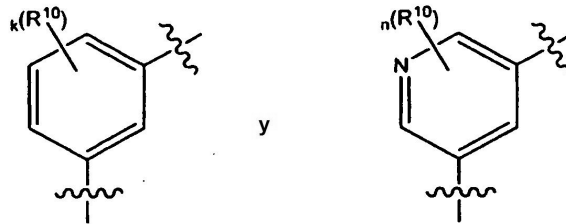
en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



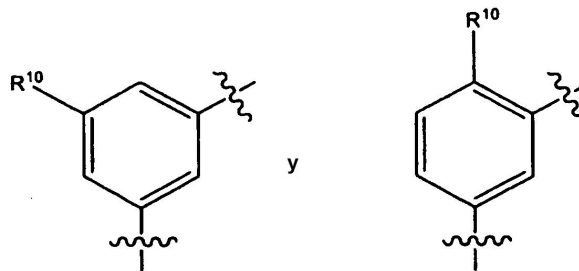
en donde V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , W , W^1 , W^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



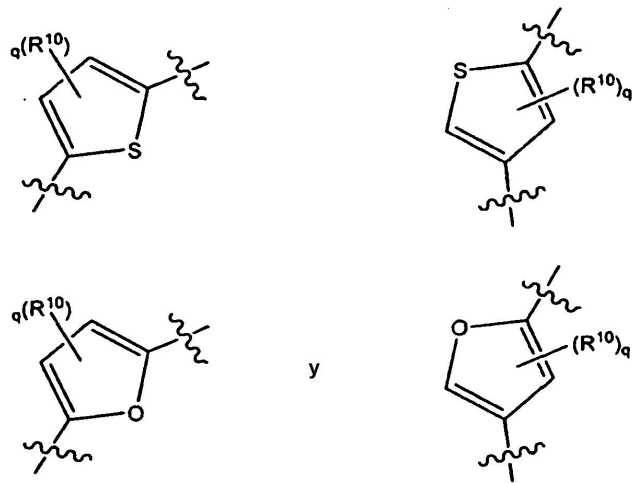
- 5 en donde cada R^{10} es de manera independiente como se ha definido anteriormente,
 k es un número entero que se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y
 n es un número entero que se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

En aún otra realización adicional Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



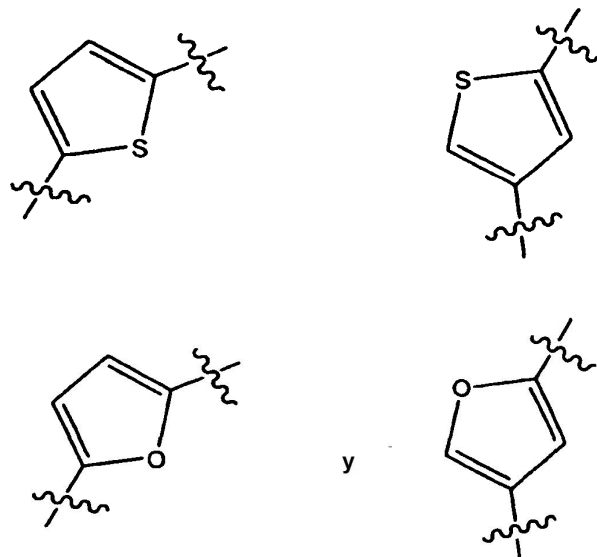
- 10 en donde R^{10} es como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

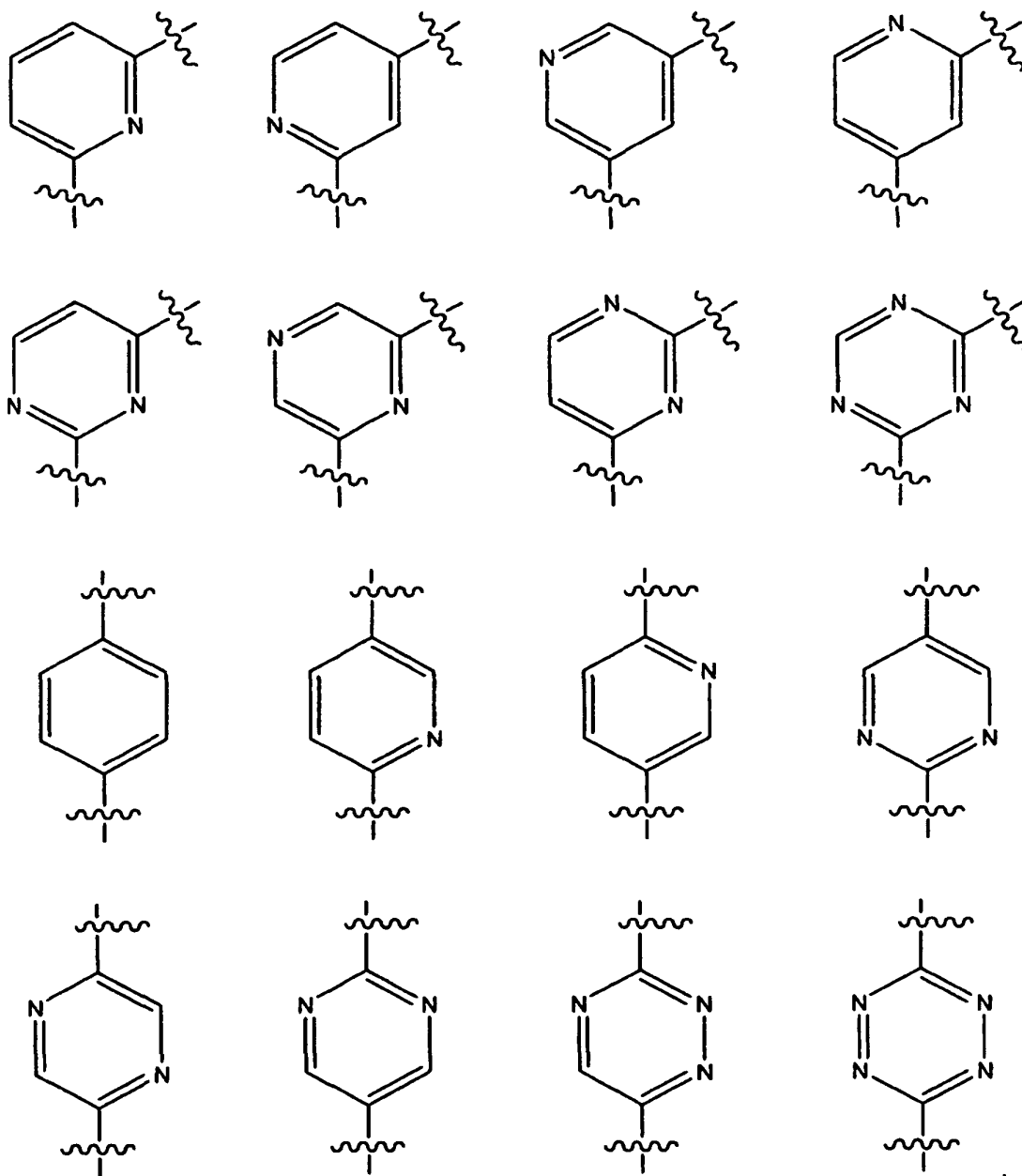


en donde cada R^{10} es de manera independiente como se ha definido anteriormente y q es un número entero que se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

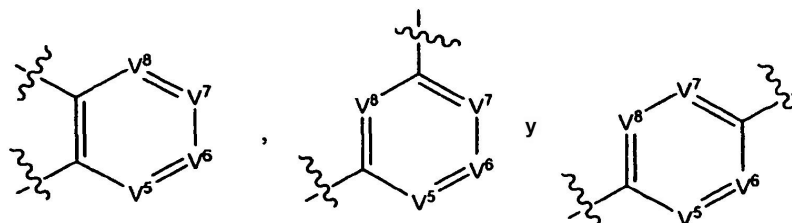
En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



En algunas realizaciones Ar^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

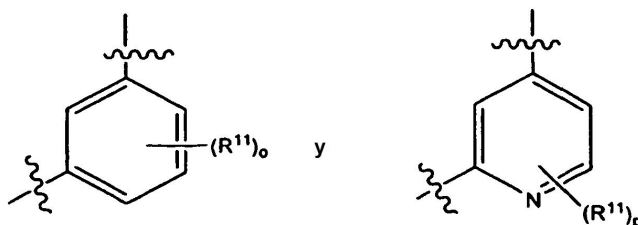


en donde V^5 , V^6 , V^7 y V^8 se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en N y C(R^{11});

- 5 en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi,

5 arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, -SR³, R⁴S(O)R⁶⁻, R⁴S(O)₂R⁶⁻, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶⁻, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶⁻ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones Ar² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

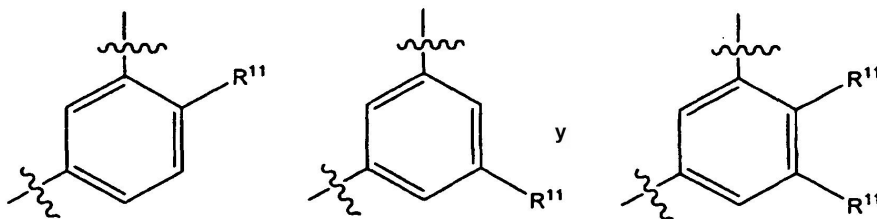


en donde cada R¹¹ es de manera independiente como se ha definido anteriormente,

o es un número entero que se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

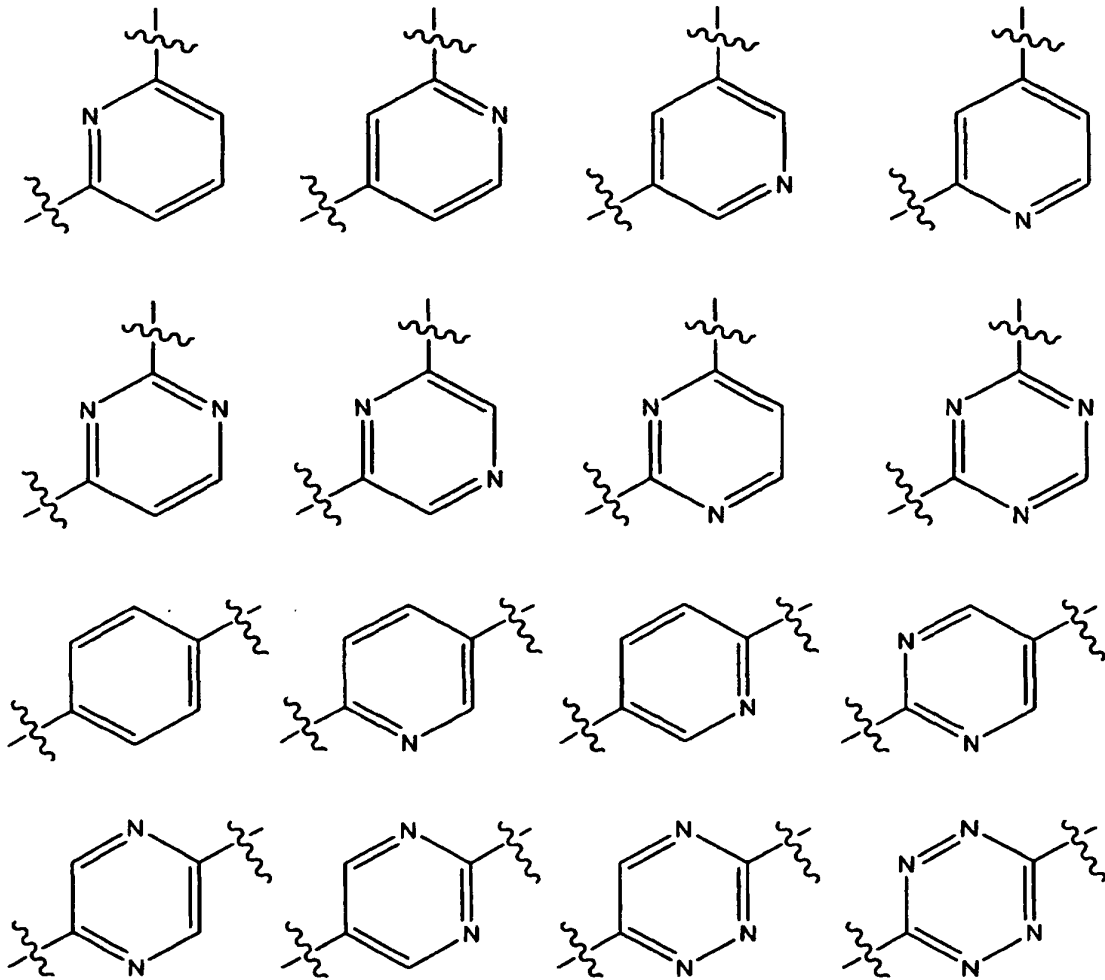
10 p es un número entero que se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3.

En algunas realizaciones Ar² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

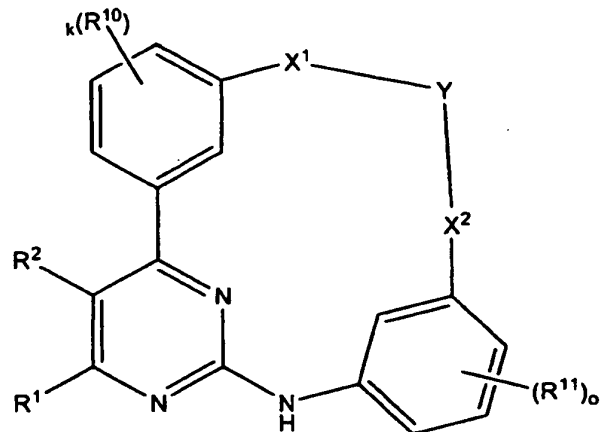


en donde cada R¹¹ es como se ha definido anteriormente.

Incluso En una realización, adicional Ar² se selecciona a partir del grupo que consiste en:



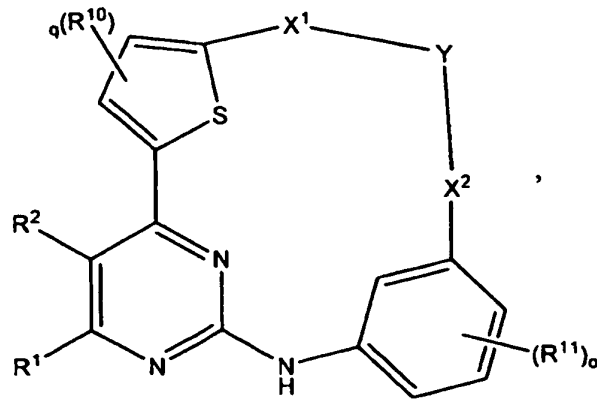
En una realización, de la invención el compuesto es de la fórmula (II):



Fórmula (II)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , k y o son como se han definido anteriormente.

En una realización, de la invención el compuesto es de la fórmula (III):

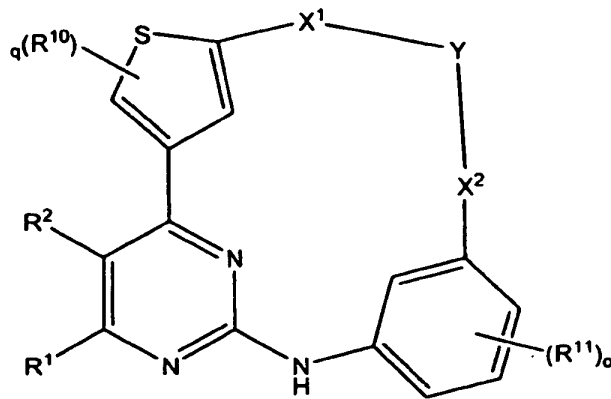


Fórmula (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

- 5 En una realización, de la invención el compuesto es de la fórmula (IV):

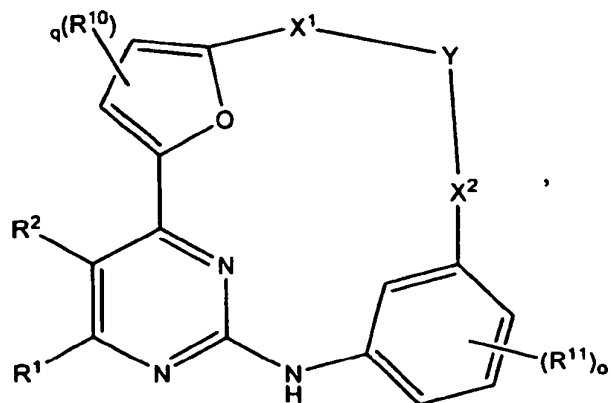


Fórmula (IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

- 10 En una realización, de la invención el compuesto es de la fórmula (V):

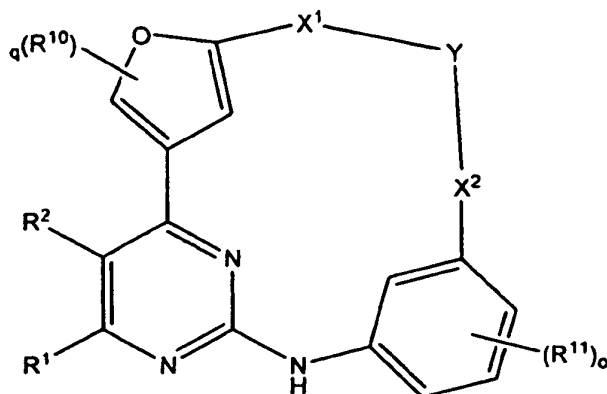


Fórmula (V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y \circ son como se han definido anteriormente.

En una realización, de la invención el compuesto es de la fórmula (VI):



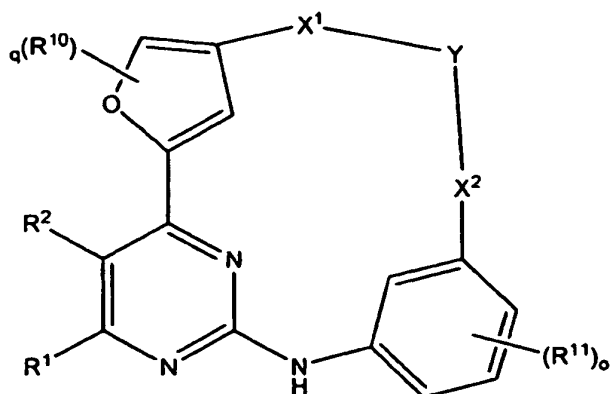
5

Fórmula (VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y \circ son como se han definido anteriormente.

En una realización, de la invención el compuesto es de la fórmula (VII):



10

Fórmula (VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y \circ son como se han definido anteriormente.

En los compuestos de la invención X^1 , X^2 e Y se eligen de tal manera que hay entre 5 y 15 átomos en la cadena normal. En una realización, de los compuestos de la invención X^1 , X^2 e Y se eligen de tal manera que hay entre 6 y 15 átomos en la cadena normal. En una realización específica, de los compuestos de la invención X^1 , X^2 e Y se eligen de tal manera que hay 7 átomos en la cadena normal. En otra realización específica de los compuestos de la invención X^1 , X^2 e Y se eligen de tal manera que hay 8 átomos en la cadena normal.

En los compuestos de la invención X^1 y X^2 son cada uno de forma independiente un grupo heteroalquilo que contiene por lo menos un átomo de oxígeno en la cadena normal.

En algunas realizaciones X^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (a) -O-alquil(C₁₋₅)-,
- (b) -alquil(C₁₋₅)-O- y

(c) -alquil(C₁₋₅)-O-alquilo(C₁₋₅).

En algunas realizaciones X¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) -OCH₂-

(b) -CH₂O-,

5 (c) -OCH₂CH₂-,

(d) -CH₂CH₂O-,

(e) -CH₂OCH₂- y

(f) -CH₂CH₂OCH₂-.

10 En una realización específica, X¹ es -OCH₂ -. En otra realización específica X¹ es -CH₂O-. En otra realización específica X¹ es -OCH₂CH₂-. En otra realización específica X¹ es -CH₂CH₂O-. En otra realización específica X¹ es -CH₂ OCH₂-. En otra realización específica X¹ es -CH₂CH₂OCH₂-.

En algunas realizaciones X² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) -O-alquil(C₁₋₅)-,

(b) -alquil(C₁₋₅)-O- y

15 (c) -alquil(C₁₋₅)-O-alquilo(C₁₋₅).

En algunas realizaciones X² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(a) -OCH₂-

(b) -CH₂O-,

(c) -OCH₂CH₂-,

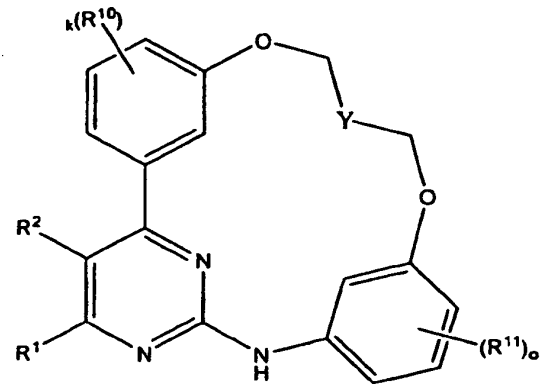
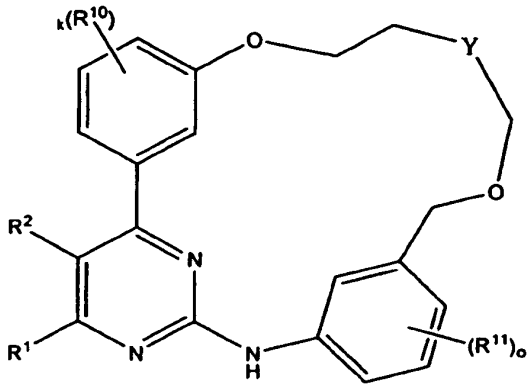
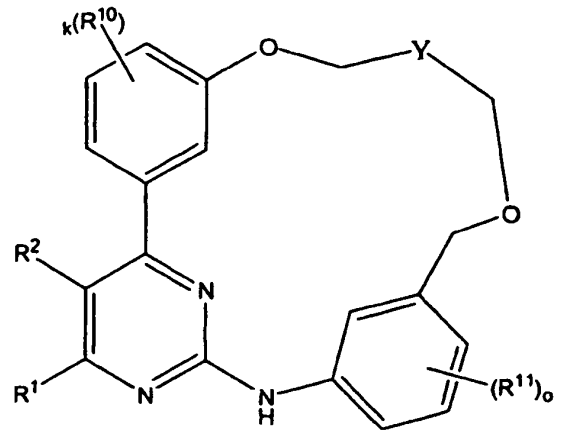
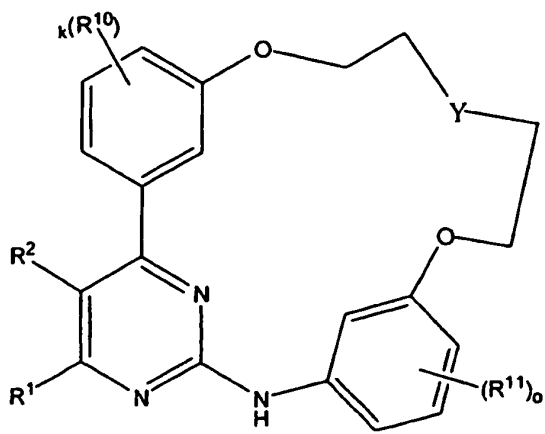
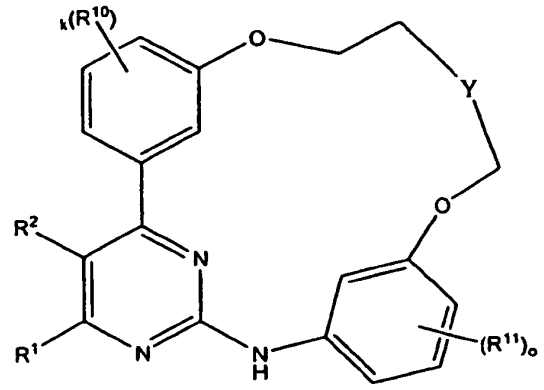
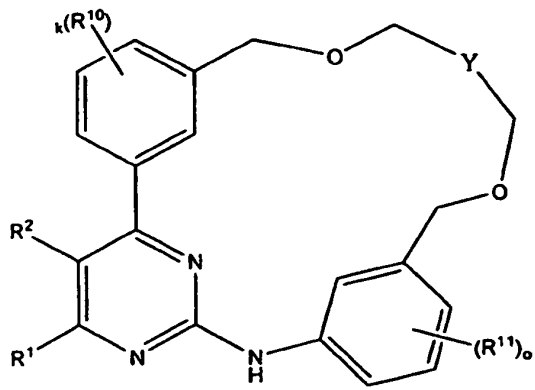
20 (d) -CH₂CH₂O-,

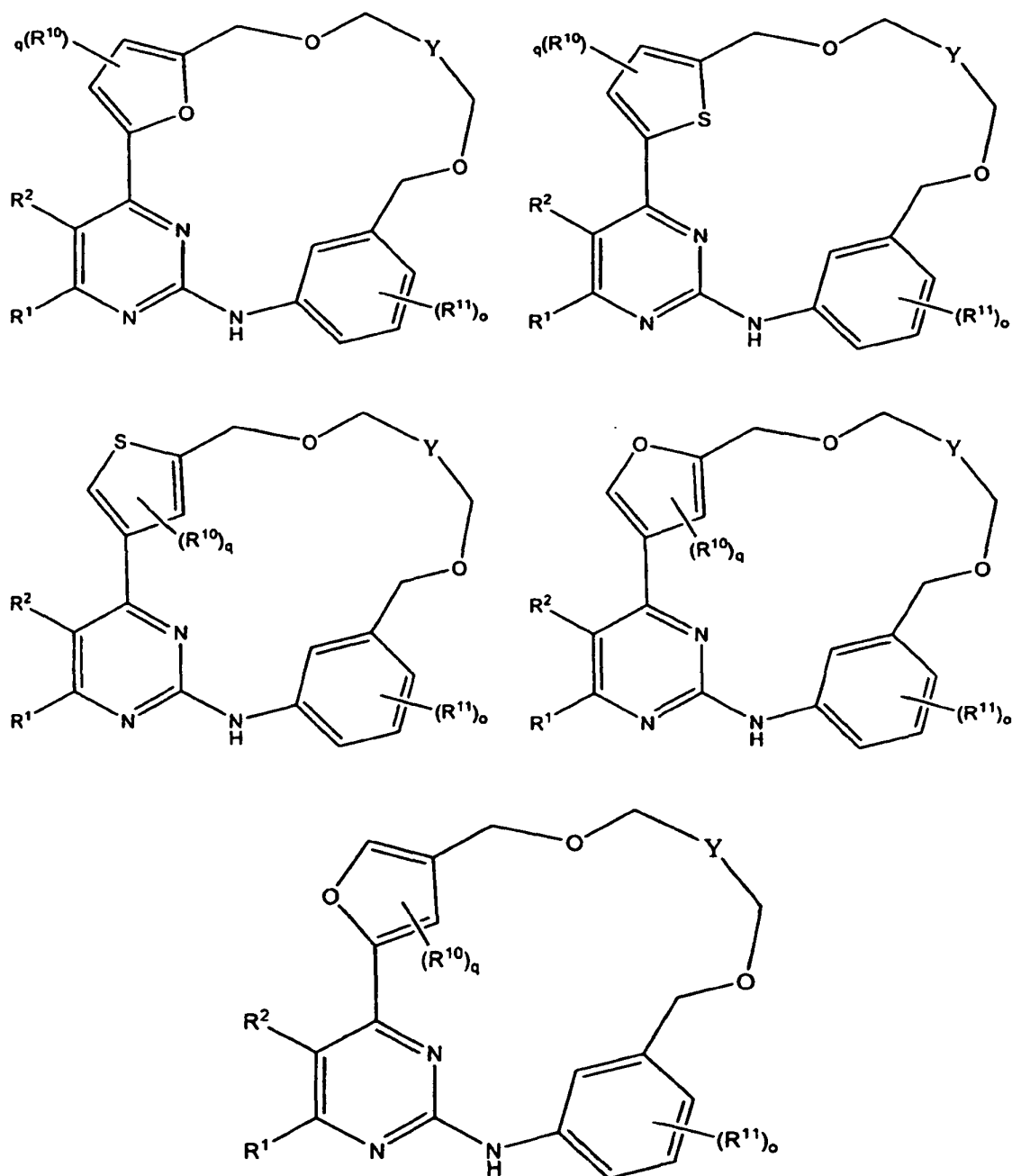
(e) -CH₂OCH₂- y

(f) -CH₂CH₂OCH₂-.

25 En una realización específica, X² es -OCH₂ -. En otra realización específica X² es -CH₂O-. En otra realización específica X² es -OCH₂CH₂-. En otra realización específica X² es -CH₂CH₂O-. En otra realización específica X² es -CH₂ OCH₂-. En otra realización específica X² es -CH₂CH₂OCH₂-.

Un subconjunto particularmente útil de compuestos de la invención se selecciona a partir del grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R¹, R², R¹⁰, R¹¹, k, Y, q y o son como se han definido anteriormente.

5 En algunas realizaciones R¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, COOH, COR³, COOR³, CONHR³, NHCOR³, NHCOOR³, NHCONHR³, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones de la invención R¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en H, cloro, bromo yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, amino, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino y hexilamino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones R¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en H, cloro, bromo yodo, amino,

metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino y hexilamino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización específica, R^1 es H.

5 En algunas realizaciones R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, COOH, COR³, COOR³, CONHR³, NHCOR, NHCOOR³, NHCONHR³, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, cloro, bromo yodo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, amino, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino y hexilamino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, cloro, bromo yodo, amino, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino y hexilamino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización específica, R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo.

En otra realización específica R^2 es H o metilo.

20 En algunas realizaciones R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y acilo. En otra realización, R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄. En una realización específica, R^3 es alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄. En una realización específica, R^4 es alquilo C₁-C₄.

25 En algunas realizaciones R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, heteroalquilo y acilo. En una realización específica, R^5 es alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo y acilo. En una realización específica, R^6 es alquilo C₁-C₄ o un enlace.

30 En algunas realizaciones R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄. En una realización específica, R^7 es H.

35 En algunas realizaciones de los compuestos de la invención cada R^{10} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, halógeno, amino, alquilo, haloalquilo, haloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi y alcoxialquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones cada R^{10} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, hidroxilo, fluoro, amino, metoxi, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo y 2-morfolino-etoxi, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

40 En algunas realizaciones cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, amino, NR³R⁴, alquilsulfonilo, haloalquilo, heteroalquilo, haloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilsulfonilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi y alcoxialquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

45 En algunas realizaciones cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, hidroxilo, metoxi, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo y 2-morfolino-etoxi, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

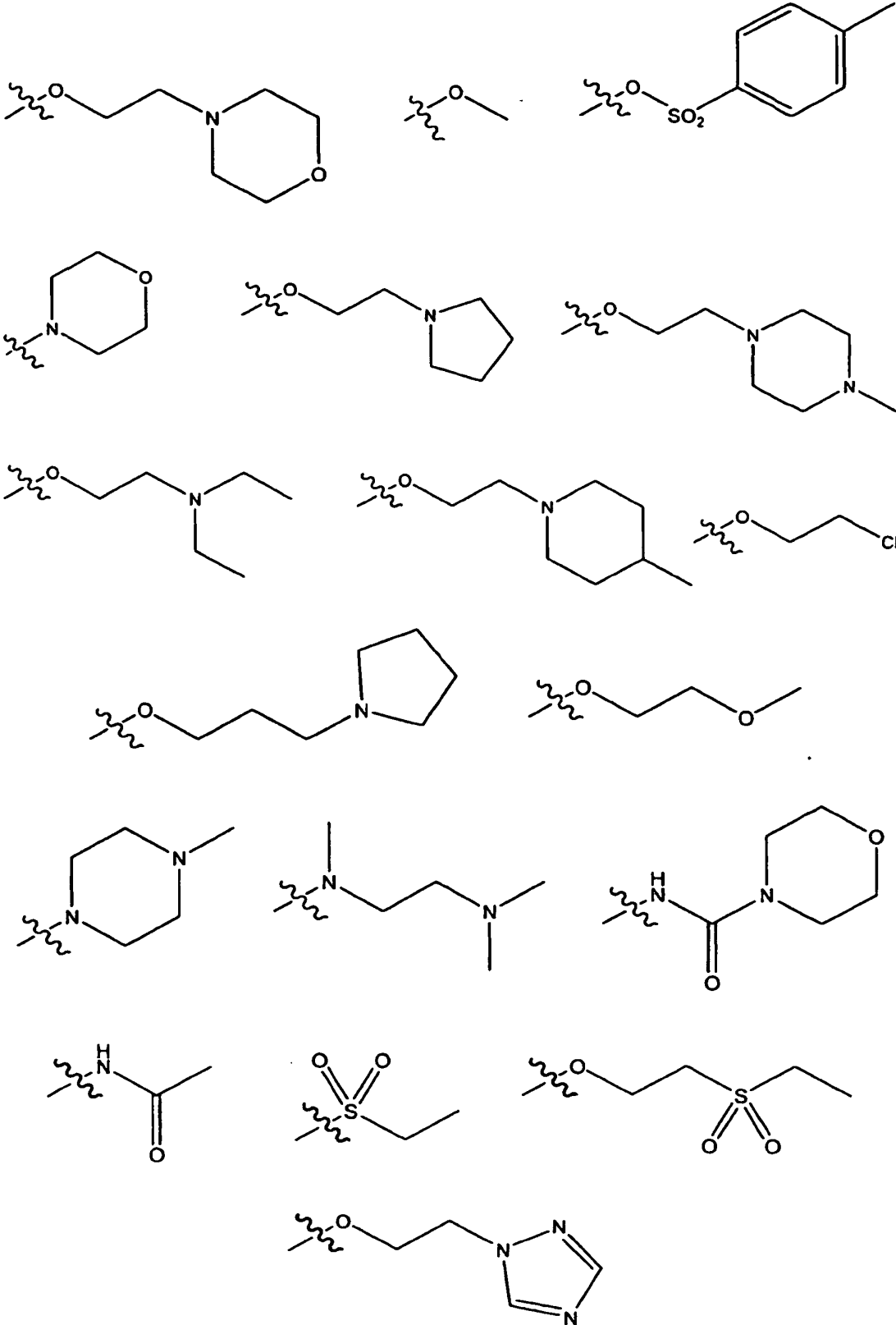
En algunas realizaciones de la invención cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alcoxi, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo y arilsulfonilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

50 En algunas realizaciones de la invención k es 0 o 1. En una realización, k es 0. En otra realización, k es 1.

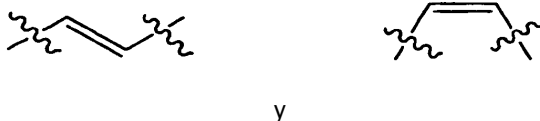
En algunas realizaciones de la invención q es 0 o 1. En una realización, q es 0. En otra realización, q es 1.

En algunas realizaciones de la invención o es 0, 1 o 2. En una realización, o es uno. En otra realización, o es 1. En otra realización, o es 2.

En algunas realizaciones de la invención cada R¹¹ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en:

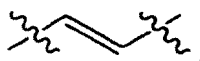


En una realización, Y se selecciona a partir del grupo que consiste en:

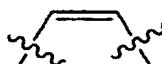


En una realización específica, Y es

5



En otra realización específica Y es



En otra realización específica Y es un grupo ciclopropilo.

10 Muchas, si no todas las variables descritas anteriormente, pueden estar opcionalmente sustituidas. Si la variable está opcionalmente sustituida entonces, en algunas realizaciones, el sustituyente opcional se selecciona a partir del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, halogenoalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ y acilo.

15 En algunas realizaciones los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxi, alcoxialquilo, benciloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -C(O)OR⁵, COOH, SH y acilo.

20 Además de los compuestos de Fórmula I, las realizaciones descritas también están dirigidas a sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para inhibir una o más proteínas cinasas *in vitro*. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII).

30 En una realización, dicha una o más proteínas cinasas es una proteína cinasa dependiente de ciclina. En una realización, específica, la cinasa dependiente de ciclina es una cinasa CMCG del Grupo I. En una realización, la cinasa CMCG del Grupo I se selecciona a partir del grupo que consiste en CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Dcdc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B y OsC2R y equivalentes funcionales de las mismas. En una realización específica, la cinasa CMCG del Grupo I es CDK2 o un equivalente funcional de la misma.

35 En otra realización, dicha una o más proteínas cinasas es una proteína cinasa de tirosina. En una forma de esta realización la proteína cinasa de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo VII. En una realización, la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII se selecciona a partir del grupo que consiste en TYK2, JAK1, JAK2 y HOP o un equivalente funcional de las mismas. En una realización específica, la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII es JAK2 o un equivalente funcional de la misma. En una realización, más específica, la JAK2 incluye una mutación de V a F en la posición 617.

40 En otra realización, la proteína cinasa de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV. En una forma de esta realización la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV se selecciona a partir del grupo que consiste en PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Fik2, FLT1, FLT2, FLT3 y FLT4 o un equivalente funcional de las mismas. En una realización, específica, la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV es FLT3 o un equivalente funcional de la misma. En una realización, aún más específica, FLT3 incluye una duplicación interna en tándem. En una realización, aún más específica, la duplicación interna en tándem es una duplicación de los aminoácidos VDFREYDYDH en la posición 592-601.

En una realización, dicha una o más proteínas cinasas incluyen por lo menos dos cinasas que se seleccionan a partir del grupo que consiste en CDK2, FLT3 y JAK2 o equivalentes funcionales de las mismas. En una forma de esta realización, dicha una o más proteínas cinasas incluyen las tres de CDK2, FLT3 y JAK2 o equivalentes funcionales de las mismas.

- 5 Incluso en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una afección en un animal en el que la inhibición de una o varias proteínas cinasas puede evitar, inhibir o mejorar la patología o la sintomatología de la afección. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII).

10 En una realización, dicha una o más proteínas cinasas son una proteína cinasa dependiente de ciclina. En una realización, específica, la cinasa dependiente de ciclina es una cinasa CMCG del Grupo I. En una realización, la cinasa CMCG del Grupo I se selecciona a partir del grupo que consiste en CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddcdc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B y OsC2R o un equivalente funcional de las mismas. En una realización, específica, la cinasa CMCG del Grupo I es CDK2 o un equivalente funcional de la misma. En una realización, la afección se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de próstata, retinoblastoma, neoplasma maligno de mama, tumor maligno de colon, hiperplasia del endometrio, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células hepáticas, neoplasma maligno del páncreas, leucemia mieloide, carcinoma cervical, tumor fibroide, adenocarcinoma del colon, leucemia de linfocitos T, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, cáncer de ovario, restenosis, astrocitoma, neoplasmas de la vejiga, neoplasmas musculoesqueléticos y enfermedad de Alzheimer.

20 En otra realización, dicha una o más proteínas cinasas son una proteína cinasa de tirosina. En una forma de esta realización, la proteína cinasa de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo VII. En una realización, la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII se selecciona a partir del grupo que consiste en TYK2, JAK1, JAK2 y HOP o un equivalente funcional de las mismas. En una realización específica, la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII es JAK2 o un equivalente funcional de la misma. En una realización, más específica, la JAK2 incluye una mutación de V a F en la posición 617. En una realización, la afección se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma de mama, cáncer de ovario, carcinoma de colon, cáncer de próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicos, queloides, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia, trombosis, hipertrofia cardiaca, hipertensión pulmonar y degeneración de la retina.

30 En otra realización, la proteína cinasa de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV. En una forma de esta realización la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV se selecciona a partir del grupo que consiste en PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Fik2, FLT1, FLT2, FLT3 y FLT4 o un equivalente funcional de las mismas. En una realización específica, la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV es FLT3 o un equivalente funcional de la misma. En una realización, incluso más específica, FLT3 incluye una duplicación interna en tándem. En una realización, incluso más específica, la duplicación interna en tándem es una duplicación de los aminoácidos VDFREYEDH en la posición 592-601. En una realización, la afección se selecciona a partir del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicos, leucocitosis, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de linfocitos T aguda, trastornos mieloproliferativos y leucemia mielomonocítica crónica.

45 En una realización, dicha una o más proteínas cinasas incluyen por lo menos dos cinasas que se seleccionan a partir del grupo que consiste en CDK2, FLT3 y JAK2 o equivalentes funcionales de las mismas. En una forma de esta realización, dicha una o más proteínas cinasas incluyen las tres de CDK2, FLT3 y JAK2 o equivalentes funcionales de las mismas.

Incluso en un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de una afección relacionada con cinasas. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII).

50 En una realización, el trastorno relacionado con cinasas es un trastorno proliferativo. En una realización específica, el trastorno proliferativo se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide; leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, leucemia de linfocitos B aguda, leucocitosis, enfermedad de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma de mama, cáncer de ovario, carcinoma de colon, cáncer de próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicos, queloides, retinoblastoma, neoplasma maligno de mama, tumor maligno de colon, hiperplasia del endometrio, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células hepáticas, neoplasma maligno del páncreas, leucemia mieloide, carcinoma cervical, tumor fibroide, adenocarcinoma de colon, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, cáncer de ovario, restenosis, astrocitoma, neoplasmas

60

de la vejiga y neoplasmas musculoesqueléticos.

En una realización, el trastorno proliferativo es un trastorno mieloproliferativo. En una realización específica, el trastorno mieloproliferativo se selecciona a partir del grupo que consiste en policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática.

- 5 En otra realización, el trastorno proliferativo es cáncer. En una realización, el cáncer es un tumor sólido. En una realización, el tumor sólido es un tumor presente en un órgano o tejido o con metástasis procedente de los mismos que se selecciona a partir del grupo que consiste en mama, ovario, colon, próstata, endometrio, hueso, piel, pulmón, hígado, páncreas, cuello uterino, cerebro, tejido neural, tejido linfático, vaso sanguíneo, vejiga y músculo.

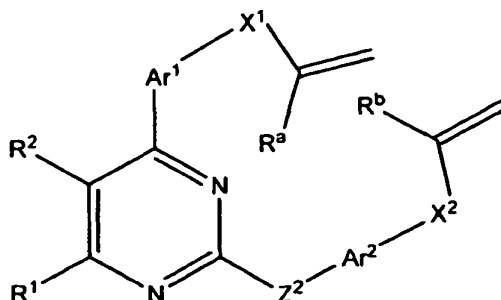
- 10 En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización específica, el cáncer hematológico se selecciona a partir del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucocitosis, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de linfocitos T aguda, leucemia mielomonocítica crónica, metaplasia mieloide; leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y linfoma de linfocitos B.

- 15 En otra realización, el trastorno relacionado con cinasas es un trastorno cardiovascular. En una realización, el trastorno cardiovascular se selecciona a partir del grupo que consiste en insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia, trombosis, hipertrofia cardiaca y restenosis.

En una realización, el trastorno relacionado con cinasas es un trastorno neurodegenerativo. En una realización, específica, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer.

- 20 En un aspecto incluso adicional, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula (I), en donde el método incluye las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde R¹, R², R^a, R^b, Z², Ar¹, Ar², X¹ y X² son como se han definido anteriormente;

- 25 (b) someter el compuesto a metátesis de cierre de anillo;

(c) opcionalmente hacer reaccionar el doble enlace formado de esta manera para formar un grupo cicloalquilo.

Descripción detallada de la invención

En esta memoria descriptiva se utiliza una serie de términos que son bien conocidos por el experto en la técnica. No obstante, con el fin de claridad se definen una serie de términos.

- 30 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "no sustituido" significa que no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

- La expresión "opcionalmente sustituido" tal como se utiliza a través de toda la memoria descriptiva, indica que el grupo puede estar o no sustituido o fusionado adicionalmente (para formar un sistema policíclico condensado), con uno o varios grupos sustituyentes que no sean hidrógeno. En algunas realizaciones los grupos sustituyentes son uno o varios grupos que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, halogenoalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo,
- 35
40

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfonilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfino, alquilsulfino, arilsulfino, aminosulfonilaminoalquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, CONHR⁵, NHCOR⁵, NHCOOR⁵, NHCONHR⁵, C(=NOH)R⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁵ y acilo.

- 5 "Alquilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferentemente un alquilo C₁-C₁₄, más preferiblemente alquilo C₁-C₁₀, más preferiblemente aún C₁-C₆ a menos que se indique de otra manera. Los ejemplos de sustituyentes de alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 10 "Alquilamino" incluye tanto mono-alquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. "Mono-alquilamino" significa un grupo -NH-alquilo, en el cual alquilo es como se ha definido anteriormente. "Dialquilamino" significa un grupo -N(alquilo)₂, en el cual cada alquilo puede ser el mismo o diferente y cada uno es como se define alquilo en esta memoria. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 15 "Arlamino" incluye tanto mono-arilamino como di-arilamino, a menos que se especifique. Mono-arilamino significa un grupo de fórmula aril-NH-, en donde arilo es como se define en esta memoria, di-arilamino significa un grupo de fórmula (aril)₂N- en donde cada arilo puede ser el mismo o diferente y cada uno es como se define arilo en esta memoria. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 20 "Acilo" significa un grupo alquil-CO- en el cual el grupo alquilo es como se define en esta memoria. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoilo. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 25 "Alquenilo" como grupo o parte de un grupo indica un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado teniendo preferentemente 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación alrededor de cada uno es de manera independiente E o Z. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 30 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo se define en esta memoria. Preferentemente, el alcoxi es un alcoxi C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Alqueniloxi" se refiere a un grupo -O-alquenilo en el cual alquenilo es como se define en esta memoria. Los grupos alqueniloxi preferidos son grupos alqueniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 35 "Alquiniloxi" se refiere a un grupo -O-alquinilo en el cual alquinilo es como se define en esta memoria. Los grupos alquiniloxi preferidos son grupos alquiniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-O-alquilo en el cual alquilo es como se define en esta memoria. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 40 "Alquilsulfino" significa un grupo -S(O)-alquilo en el cual alquilo es como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilsulfino incluyen, pero no se limitan a, metilsulfino y etilsulfino. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo -S(O)₂-alquilo en el cual alquilo es como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 45 "Alquinilo" como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado, teniendo preferentemente de 2-14 átomos de carbono, más preferido 2-12 átomos de carbono, más preferido aún 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 50 "Alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo alquilamino-carbonilo en el cual alquilamino es como se ha definido anteriormente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo, monocíclico o fusionado o espiro policíclico, saturado o parcialmente saturado que contiene preferentemente de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique de otra manera. Incluye sistemas monocíclicos tales como

ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina y sistemas policíclicos tales como adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

5 "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono por anillo. Los ejemplos de anillos cicloalquenilo monocíclico incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido con uno o varios grupos sustituyentes. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

10 La explicación anterior de sustituyentes alquilo y cicloalquilo también se aplica a las porciones de alquilo de otros sustituyentes, tales como sin limitación, sustituyentes alcoxi, alquilaminas, alquilcetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonilo y alquil-éster y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquil- en el cual los restos cicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los ejemplos de grupos monocicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

15 "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona a partir de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos en por lo menos un anillo. Cada anillo tiene preferentemente de 3 a 10 miembros, más preferentemente de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sustituyentes de heterocicloalquilo apropiados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, morfilino, 1,3-diazapan, 1,4-diazapan, 1,4-oxazapan y 1,4-oxatiapan. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heterocicloalquenilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha descrito anteriormente pero que contiene por lo menos un doble enlace. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

25 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquilo en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilalquilo incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil)metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

30 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferentemente de 2 a 14 carbonos, más preferentemente 2 a 10 carbonos en la cadena, de los cuales uno o varios han sido reemplazados por un heteroátomo que se selecciona a partir de S, O, P y N. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen alquil-éteres, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, alquil-sulfuros y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Tal como se utiliza en esta memoria, la referencia a la cadena normal cuando se utiliza en el contexto de un grupo puente se refiere a la cadena directa de átomos que enlaza las dos posiciones terminales del grupo puente.

35 "Arilo" como grupo o parte de un grupo representa (i) un carbociclo (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos carbono) opcionalmente sustituido monocíclico, o policíclico fusionado, aromático que tiene preferentemente de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático, bicíclico, parcialmente saturado, opcionalmente sustituido en la cual se fusionan entre sí un grupo fenilo y un grupo cicloalquilo C₅₋₇ o cicloalquenilo C₅₋₇ para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

40 "Aralalquenilo" significa un grupo aril-alquenil- en el cual el arilo y el alquenilo son como se han descrito previamente. Los ejemplos de grupos arilalquenilo incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Aralalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el cual los restos arilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₅. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen bencilo, fenetilo y naftelenmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45 "Heteroarilo" ya sea solo o como parte de un grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros) que tiene uno o varios heteroátomos como átomos de anillo en el anillo aromático, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los heteroátomos apropiados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, 50 tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, iso-oxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolinilo, 1-, 2- o 3-indolilo y 2- o 3-tienilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

55 "Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo en el cual los restos heteroarilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo inferior. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquilo inferior" como grupo significa, a menos que se especifique de otra manera, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferentemente 1 a 4 carbonos tales como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o ter-butilo). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

5 Se entiende que en la familia de compuestos de Fórmula (I) están incluidas formas isómeras incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos, en isómero de configuración "E" o "Z" o una mezcla de isómeros E y Z. También se entiende que algunas formas isómeras tales como diastereómeros, enantiómeros, e isómeros geométricos pueden ser separados por los expertos en la técnica mediante métodos físicos y/o químicos.

10 Algunos de los compuestos de las realizaciones descritas pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos los estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos de este tipo estén dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada.

15 De manera adicional, se pretende que la Fórmula (I) abarque, en donde sea aplicable, las formas solvatadas así como las no solvatadas de los compuestos. Por lo tanto, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas así como las no hidratadas.

Además de los compuestos de la Fórmula (I), los compuestos de las diversas realizaciones incluyen sales, profármacos, N-óxidos y metabolitos activos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales metabolitos.

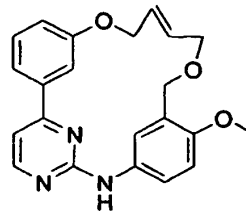
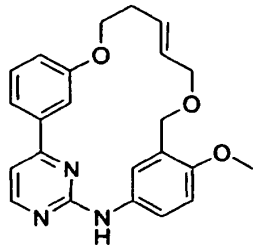
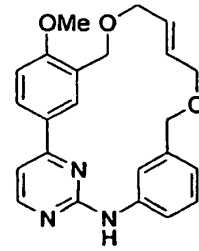
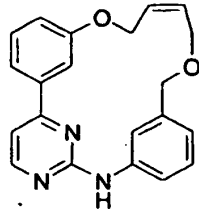
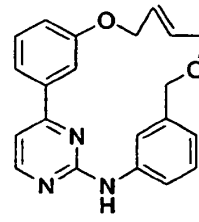
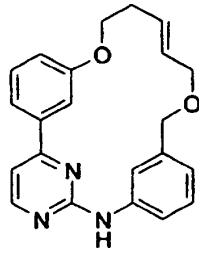
20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen sales ácidas de adición y sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables. Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables apropiadas de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar a partir de las clases alifática, cicloalifática, aromática, heterocíclica carboxílica y sulfónica de
25 ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Las sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables apropiadas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales metálicas elaboradas a partir de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y zinc y sales orgánicas elaboradas a partir de bases
30 orgánicas tales como colina, dietanolamina, morfina. Otros ejemplos de sales orgánicas son: sales de amonio, sales cuaternarias tales como la sal de tetrametilamonio; sales de adición de aminoácido tales como sales con glicina y arginina. Una información adicional sobre las sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que sean sólidos, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden
35 existir en formas cristalinas o polimórficas diferentes, las cuales se pretende que estén todas dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

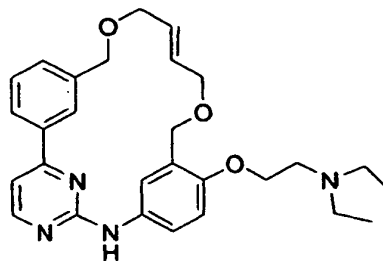
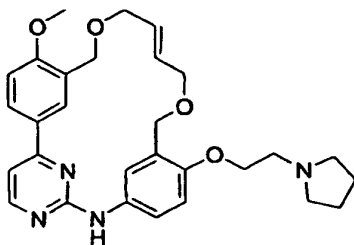
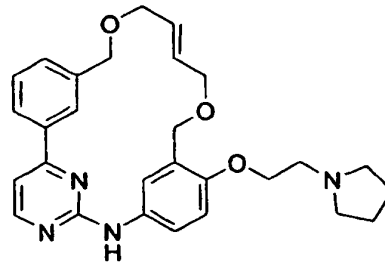
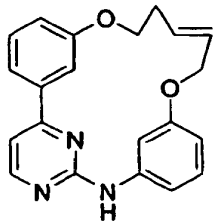
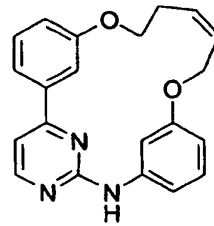
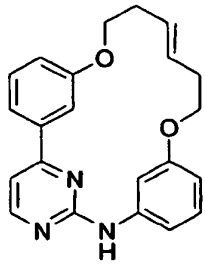
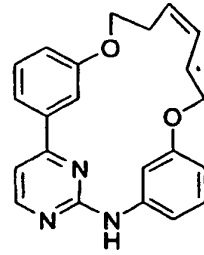
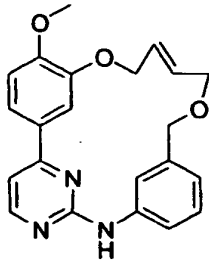
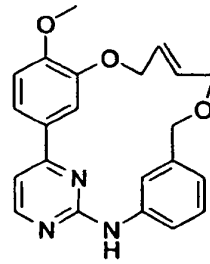
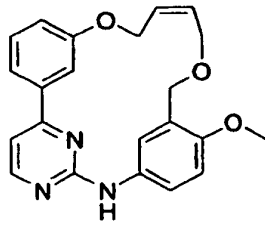
40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar los resultados clínicos ventajosos o deseados. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones. Una cantidad eficaz es suficiente típicamente para aliviar, mejorar, estabilizar, revertir, desacelerar o retrasar el avance del estado patológico.

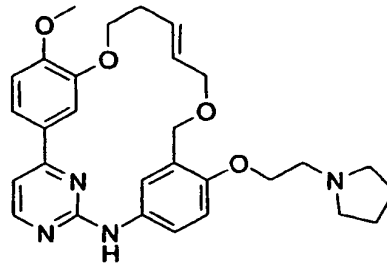
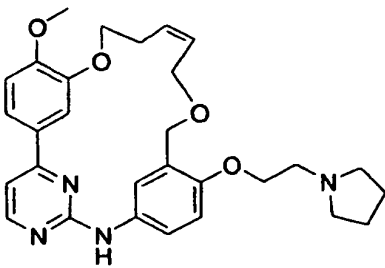
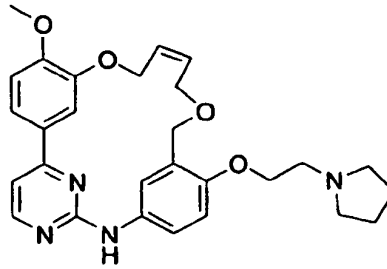
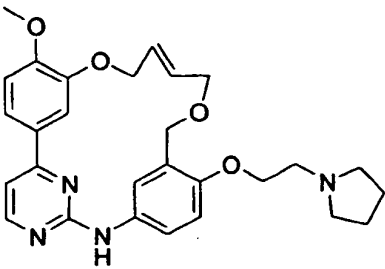
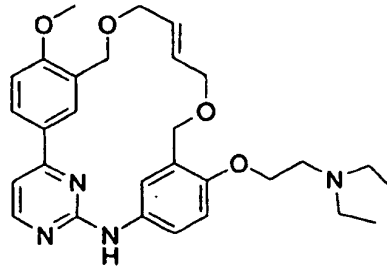
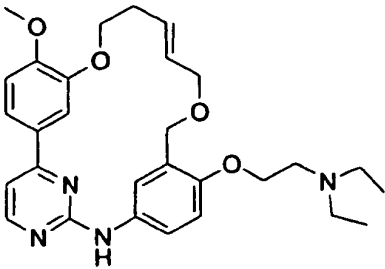
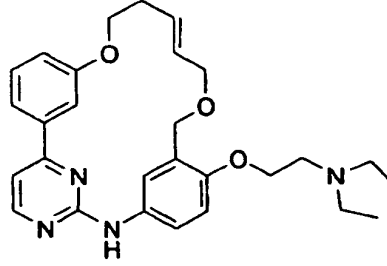
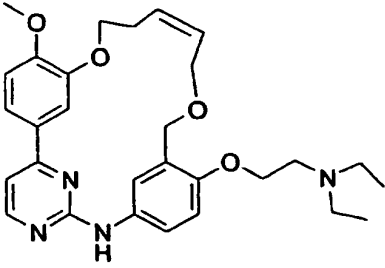
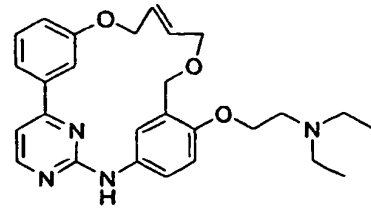
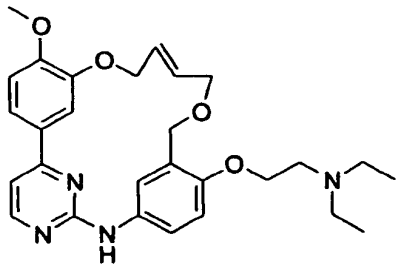
45 La expresión "cadena normal" se refiere a la cadena directa que une los dos extremos de un resto enlazador. Con referencia a los presentes compuestos, un grupo alcóxialquilo es un grupo heteroalquilo que contiene un heteroátomo en la cadena normal (en este caso un átomo de oxígeno). Un grupo amida también es un grupo heteroalquilo pero éste no contiene un átomo de oxígeno en la cadena normal (tiene un átomo de nitrógeno en la cadena normal).

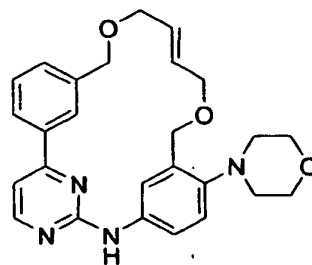
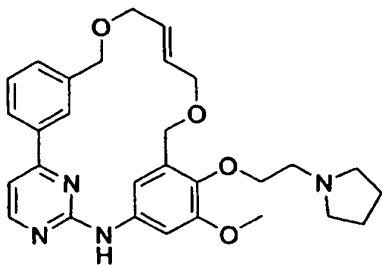
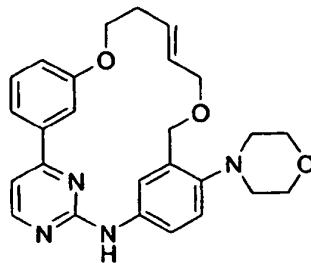
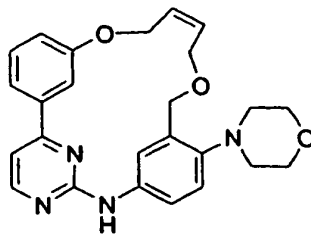
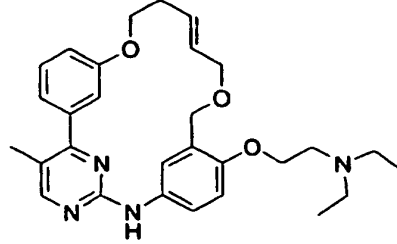
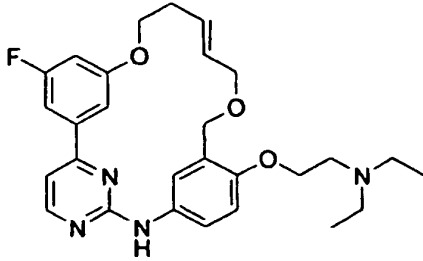
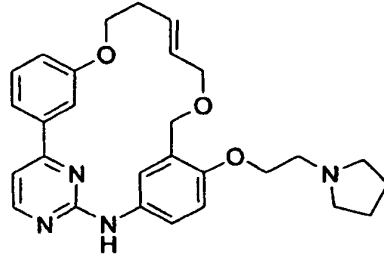
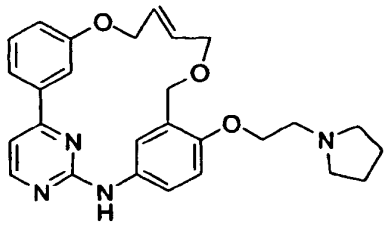
50 Se pretende que la expresión "equivalente funcional" incluya las variantes de las especies de proteínas cinasas específicas descritas en esta memoria. Se entenderá que las cinasas pueden tener isoformas, de manera que aunque la estructura primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria de una isoforma de cinasa dada sea diferente de la cinasa prototípica, la molécula conserva la actividad biológica como proteína cinasa. Las isoformas pueden surgir a partir de una variación alélica normal dentro de una población e incluyen mutaciones tales como sustitución, deleción, adición, truncamiento o duplicación de aminoácidos. También se incluyen dentro de la expresión "equivalente funcional" las variantes generadas a nivel de transcripción. Muchas cinasas (incluyendo JAK2 y CDK2) tienen isoformas que surgen de una variación en la transcripción. También se sabe que FLT3 tiene una isoforma que es el resultado del salto de exón (exon-skipping). Otros equivalentes funcionales incluyen cinasas que tienen una
55 modificación alterada posterior a la traducción, tal como una glicosilación.

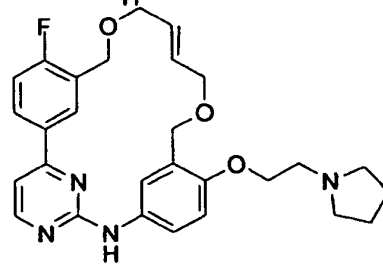
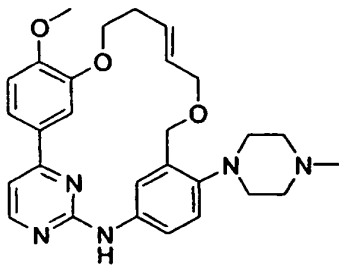
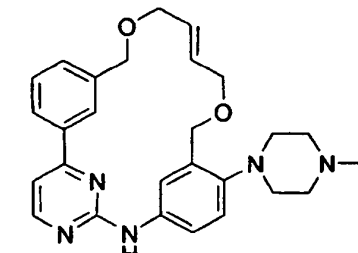
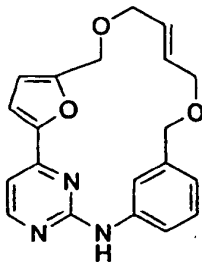
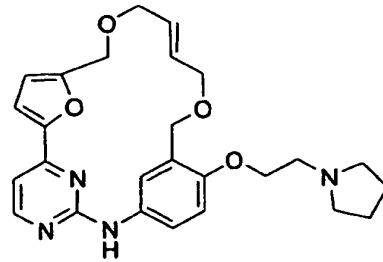
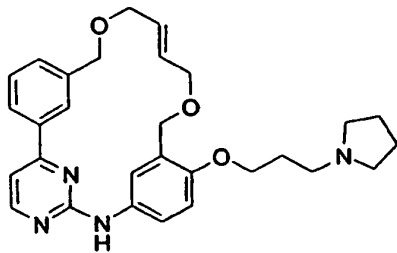
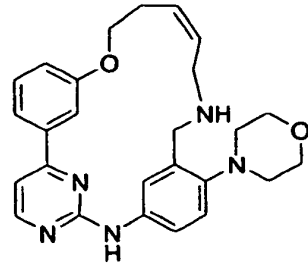
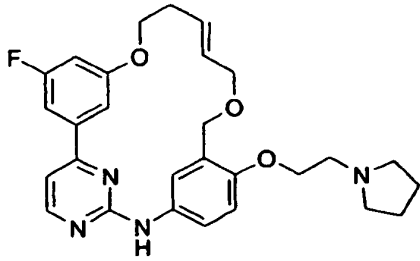
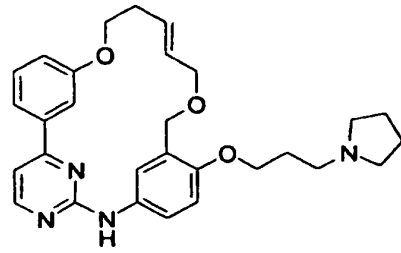
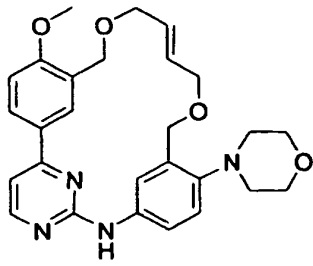
Los compuestos específicos de la invención incluyen los siguientes:

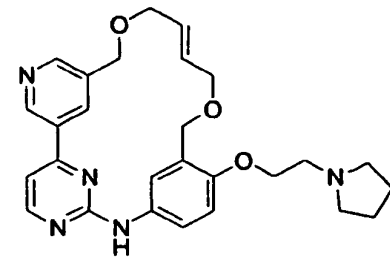
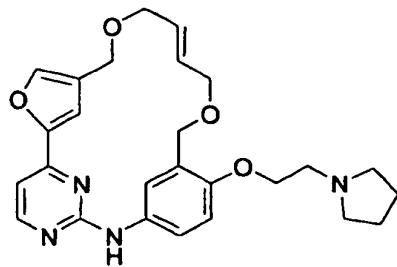
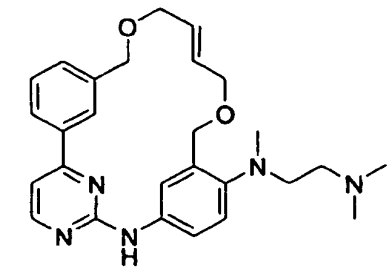
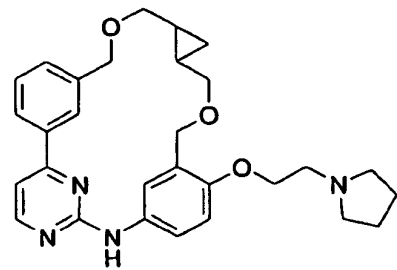
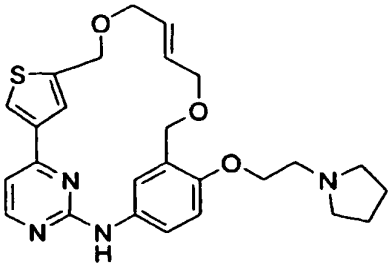
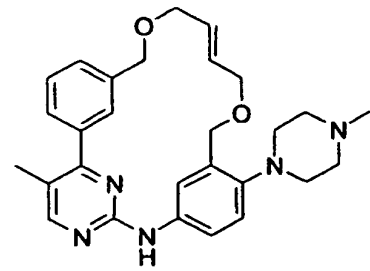
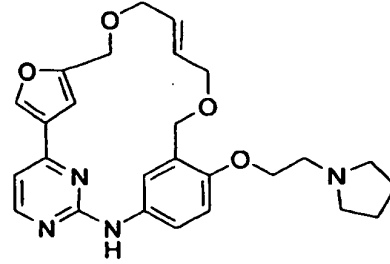
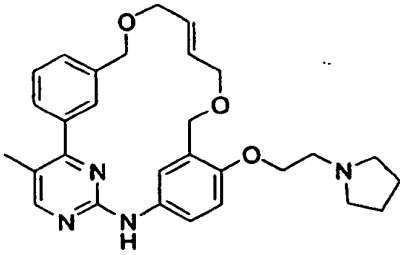
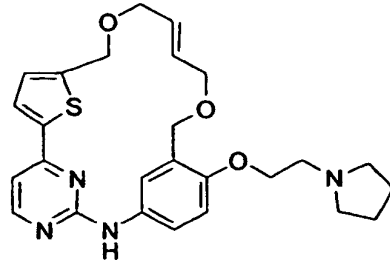
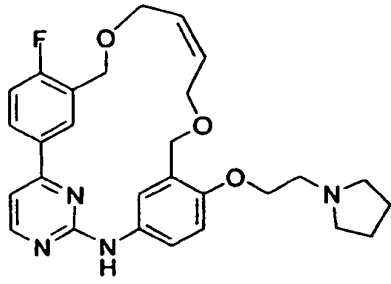


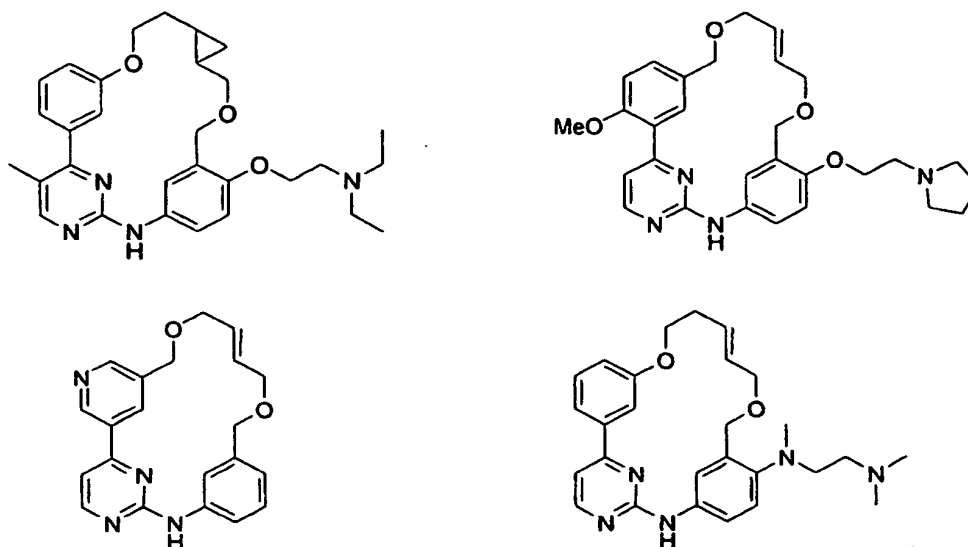












Los compuestos de la invención tienen la capacidad de inhibir la actividad de algunas proteínas cinasas. La capacidad para inhibir la actividad cinasa puede ser el resultado de los compuestos de la invención que actúan directa y exclusivamente sobre la molécula de cinasa para inhibir la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos también pueden actuar por lo menos parcialmente sobre cofactores de la cinasa en cuestión, que están implicados en el proceso de fosforilación. Por ejemplo, cuando la cinasa es dependiente de ciclina, un cofactor tal como ciclina A está implicado en la transferencia de fosfato a partir del ATP (también considerado como un cofactor por sí mismo) a la molécula del sustrato. Otros cofactores de cinasas incluyen especies iónicas (tales como zinc y calcio), lípidos (tales como fosfatidilserina) y diacilglicerolos.

5 Los compuestos pueden tener actividad contra una amplia gama de proteínas cinasas. Una familia apropiada de proteínas cinasas son las proteínas cinasas dependientes de ciclina. Un ejemplo de las cinasas dependientes de ciclina son las cinasas CMCG del Grupo I. Los ejemplos de cinasas CMCG del Grupo I incluyen CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddcdc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B y OsC2R. Una cinasa CMCG del Grupo I de interés particular es CDK2.

Otra familia de proteínas cinasas son las proteínas cinasas de tirosina. Un ejemplo de proteínas cinasas de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo VII. Los ejemplos de proteínas cinasas de tirosina del Grupo VII incluyen TYK2, JAK1, JAK2 y HOP. Una proteína cinasa de interés particular es la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII JAK2. La proteína cinasa JAK2 puede incluir una mutación de clones adquirida, única, recurrente. Como se indicó previamente, esta mutación se observa en una mayoría de los pacientes con policitemia vera (PV) y en una proporción significativa de pacientes con otros trastornos mieloproliferativos, incluyendo trombocitemia esencial (ET) y mielofibrosis idiopática crónica (IMF). Una mutación típica es una sustitución de valina a fenilalanina en la posición 617 (V617F). La incidencia de esta mutación en pacientes con PV es muy alta (alrededor del 78% de los pacientes).

Otro ejemplo de proteínas cinasas de tirosina son las proteínas cinasas de tirosina del Grupo XIV. Los ejemplos de proteínas cinasas de tirosina del Grupo XIV incluyen PDGFR-b, PDGFR- a, CSF1R, c-kit, Fik2, FLT1, FLT2, FLT3 y FLT4. Una proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV de interés particular es FLT3. La cinasa FLT3 puede incluir una mutación. Existe una evidencia experimental y clínica sustancial para apoyar la hipótesis de que las mutaciones de FLT3 son importantes en el inicio o el mantenimiento de AML en algunos pacientes. Las mutaciones activadoras de FLT3 dan como resultado una activación constitutiva de la actividad cinasa de tirosina de FLT3 y pueden transformar células hematopoyéticas dependientes del factor, como queda demostrado por la conversión a un crecimiento independiente del factor y la formación de tumores en ratones inmunodeficientes. Además, la transducción retroviral de médula ósea primaria de múrido con un ADNc con ITD (duplicación interna en tándem) de FLT3 obtenido a partir de pacientes con AML, da como resultado un síndrome mieloproliferativo letal. Asimismo, la transducción retroviral de médula ósea obtenida a partir de ratones transgénicos con leucemia promielocítica/receptor de ácido retinoico (PML-RAR) con ITD de FLT3, da como resultado un incremento marcado en la incidencia de leucemia de tipo progranulocítica aguda (APL) en tales ratones, cuando se comparan con ratones que reciben un trasplante de médula ósea con transducción simulada. Los solicitantes han demostrado que los inhibidores de cinasas descritos en la presente memoria pueden inhibir FLT3 que incluye una ITD en casos en los que existe una duplicación de los aminoácidos VDFREYEDH en la posición de aminoácido 592-601. En una realización, incluso más específica, del método, la FLT3 incluye una duplicación interna en tándem. En una realización, incluso más específica la duplicación interna en tándem es una duplicación de los aminoácidos VDFREYEDH en la posición 592-601.

La inhibición de la proteína cinasa se puede efectuar con cualquiera de una variedad de modos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, si se desea la inhibición de la proteína cinasa *in vitro*, se puede añadir una cantidad apropiada del compuesto de la invención a una solución que contiene la cinasa. En circunstancias en las que se desea inhibir la actividad de la cinasa en un mamífero, la inhibición de la cinasa implica típicamente administrar el compuesto a un mamífero que contiene la cinasa.

Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden encontrar una amplia variedad de aplicaciones en las que se puede utilizar su capacidad para inhibir proteínas cinasas del tipo mencionado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar para inhibir proteínas cinasas. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar o prevenir una afección en un mamífero en el cual la inhibición de una proteína cinasa y/o un cofactor de la misma previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología de la afección.

Los ejemplos de afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de proteínas cinasas incluyen cáncer de próstata, retinoblastoma, neoplasma maligno de mama, tumor maligno de colon, hiperplasia del endometrio, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células hepáticas, neoplasma maligno del páncreas, leucemia mieloide, carcinoma cervical, tumor fibroide, adenocarcinoma del colon, leucemia de linfocitos T, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, cáncer de ovario, restenosis, astrocitoma, neoplasmas de la vejiga, neoplasmas musculoesqueléticos y enfermedad de Alzheimer.

Otras afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de proteínas cinasas incluyen afecciones tales como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma de mama, cáncer de ovario, carcinoma de colon, cáncer de próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicos, queloides, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión pulmonar y degeneración de la retina.

Otras afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de proteínas cinasas incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia aguda de promielocitos, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicos, leucocitosis, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de linfocitos T aguda, trastornos mieloproliferativos y leucemia mielomonocítica crónica.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para tratar una afección en un animal en el cual la inhibición de una proteína cinasa puede prevenir, inhibir o mejorar la patología o sintomatología de la afección. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con cinasas.

Un ejemplo de un trastorno relacionado con cinasas es un trastorno proliferativo. En una realización específica, el trastorno proliferativo se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, leucemia de linfocitos B aguda, leucocitosis, enfermedad de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma de mama, cáncer de ovario, carcinoma de colon, cáncer de próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicos, queloides, retinoblastoma, neoplasma maligno de mama, tumor maligno de colon, hiperplasia del endometrio, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células hepáticas, neoplasma maligno del páncreas, leucemia mieloide, carcinoma cervical, tumor fibroide, adenocarcinoma del colon, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, cáncer de ovario, restenosis, astrocitoma, neoplasmas de la vejiga y neoplasmas musculoesqueléticos.

Un ejemplo de un trastorno proliferativo es cáncer. El cáncer puede ser un tumor sólido. El tumor sólido puede ser un tumor presente en un órgano o tejido o con metástasis procedente de los mismos que se selecciona a partir del grupo que consiste en mama, ovario, colon, próstata, endometrio, hueso, piel, pulmón, hígado, páncreas, cuello uterino, cerebro, tejido neural, tejido linfático, vaso sanguíneo, vejiga y músculo.

Otro ejemplo de un cáncer es un cáncer hematológico. Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucocitosis, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de linfocitos T aguda, leucemia mielomonocítica crónica, metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y linfoma de linfocitos B.

Otro trastorno relacionado con cinasas es un trastorno cardiovascular. Los ejemplos de trastorno cardiovascular incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, trombosis, hipertrofia cardíaca y restenosis.

Otro trastorno relacionado con cinasa es un trastorno neurodegenerativo. El trastorno neurodegenerativo puede ser la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos descritos tienen la capacidad de ser utilizados en el tratamiento de trastornos proliferativos. Un ejemplo de dicho trastorno es cáncer.

La administración de compuestos de Fórmula (I) a humanos puede ser mediante cualquiera de los modos aceptados para la administración entérica tal como oral o rectal, o mediante administración parenteral tal como las vías de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser en bolo o a través de infusión constante o intermitente. El compuesto activo está incluido típicamente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para suministrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En varias realizaciones, el compuesto inhibidor puede ser selectivamente tóxico o más tóxico frente a células que proliferan rápidamente, por ejemplo tumores cancerosos, que frente a células normales.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "cáncer" es un término general que pretende abarcar el vasto número de afecciones que están caracterizadas por el crecimiento anormal y no controlado de las células.

Se anticipa que los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar varios cánceres incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tejido óseo incluyendo sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores cerebrales y del SNC incluyendo neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cánceres de mama, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, cánceres endocrinos incluyendo carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, cáncer de pituitaria, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de timo, neoplasma endocrino múltiple, cánceres gastrointestinales incluyendo cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer de conducto biliar extrahepático, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios incluyendo cáncer de testículo, cáncer de pene, cáncer de próstata, cánceres ginecológicos incluyendo cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer vaginal, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de las trompas de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello incluyendo cáncer de la cavidad oral, cáncer de los labios, cáncer de glándula salival, cáncer de laringe, cáncer de hipofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer nasofaríngeo, leucemias incluyendo leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de célula pilosa, leucemia promielocítica aguda, leucemia de célula plasmática, mielomas, trastornos hematológicos incluyendo síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenstroms, cánceres de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, linfomas incluyendo enfermedad de Hodgkin, linfoma de tipo no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de linfocitos T periférico, linfoma de linfocitos B, linfoma de Burkitt, linfoma relacionado con SIDA, cánceres oculares incluyendo retinoblastoma, melanoma intraocular, cánceres de la piel incluyendo melanoma, cáncer de la piel de tipo no melanoma, cáncer de células de Merkel, sarcomas de tejidos blandos tales como sarcoma de tejido blando infantil, sarcoma de tejido blando de adulto, sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario incluyendo cáncer de riñón, tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de uretra y cáncer de células de transición. Los ejemplos de cánceres que pueden ser tratados utilizando los compuestos de esta invención incluyen el cáncer hematológico tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y de tipo no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células plasmáticas, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de la vagina y la vulva, hiperplasia del endometrio; cáncer del tracto gastrointestinal tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar; cáncer del tracto urinario tal como cáncer de próstata, cáncer de riñón y renal; cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de uretra, cáncer del pene; cáncer de la piel tal como melanoma; tumor cerebral tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependinoma, gliomas del tallo cerebral, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; cáncer del tracto respiratorio tal como carcinoma de pulmón (cáncer pulmonar de células no pequeñas y de células pequeñas), mesotelioma; enfermedad ocular tal como retinoblastoma; enfermedades músculoesqueléticas tales como osteosarcoma, neoplasma músculoesquelético; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.

50 Los ejemplos de cánceres que pueden ser tratados utilizando los compuestos de esta invención incluyen pero no se limitan a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer gástrico, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, cáncer de próstata y cáncer de pulmón.

55 Los ejemplos de cánceres que pueden ser tratados utilizando los compuestos de esta invención son cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pancreático y cáncer cervical.

Incluso otros ejemplos de cánceres que pueden ser tratados utilizando los compuestos de las presentes invenciones incluyen pero no se limitan a, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de Burkitt), leucemias (por ejemplo, leucemia promielocítica aguda, eritroleucemia), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) y linfoma periférico de linfocitos T.

60 Incluso otros ejemplos de cánceres que pueden ser tratados utilizando los compuestos de la presente invención

incluyen tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas.

Se anticipa que, debido a su inhibición de JAK2, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar varios trastornos mieloproliferativos que pueden incluir policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática.

5 Cuando se utilizan los compuestos de la invención, éstos se pueden administrar en cualquier forma o modo que haga que el compuesto sea biodisponible. El experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la afección que se va a tratar, el estadio de la afección a tratar y otras circunstancias relevantes. Para una mayor información el lector puede consultar la referencia Remington's
10 Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co, (1995).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque efectivos por sí mismos, típicamente se formulan y se administran en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables debido a que estas formas son típicamente más estables, cristalizan más fácilmente
15 y tienen una solubilidad incrementada.

Sin embargo, los compuestos se utilizan típicamente en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan en función del modo de administración deseado. Por lo tanto, En una realización, adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de modos bien conocidos en la técnica.

20 La invención, en otras realizaciones, proporciona un paquete o kit que comprende uno o varios recipientes llenos con uno o varios de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En dicho paquete o kit se puede encontrar un recipiente que tiene una dosificación unitaria del o los agentes. Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente efectivo ya sea como concentrados (incluyendo composiciones liofilizadas), las cuales se pueden diluir posteriormente antes del uso o se pueden proporcionar a la concentración de uso, en
25 donde los frascos pueden incluir una o varias dosificaciones. De manera conveniente, en los kits se pueden proporcionar dosificaciones individuales en frascos estériles de modo que el médico puede emplear los frascos directamente, en donde los frascos pueden tener la cantidad y la concentración deseadas del o los agentes. Con tal(es) recipiente(s) pueden estar asociados diversos materiales impresos tales como instrucciones para uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso o venta
30 para administración en seres humanos.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar o administrar en combinación con uno o varios fármacos adicionales que son fármacos y/o procedimientos anticancerígenos (por ejemplo, cirugía, radioterapia) para el tratamiento del trastorno/enfermedades mencionadas. Los componentes se pueden administrar en la misma
35 formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones separadas, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma secuencial o simultáneamente con el otro o los otros fármacos.

Además de que se pueden administrar en combinación con uno o varios fármacos adicionales que incluyen fármacos anticancerígenos, los compuestos de la invención se pueden utilizar en una terapia de combinación. Cuando esto sucede, los compuestos se administran típicamente combinados entre sí. Por lo tanto, se puede
40 administrar uno o varios de los compuestos de la invención ya sea simultáneamente (como una preparación combinada) o en forma secuencial con el fin de lograr un efecto deseado. Esto es especialmente deseable en casos en los que el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente, de modo que el efecto combinado de los dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles que se pueden reconstituir como soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de ser utilizados. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o portadores acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas apropiadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de agentes tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y
55

gelatina.

Si se desea y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en sistemas de suministro de liberación lenta o dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

5 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de ser utilizadas.

10 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo está mezclado por lo menos con un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) materiales de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o mandioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

20 También se pueden utilizar composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de relleno en cápsulas de gelatina duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

25 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que liberen el o los ingredientes activos solamente, o en forma preferente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Si se desea y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en sistemas de suministro de liberación lenta o dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

30 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o varios de los excipientes mencionados anteriormente.

35 Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes para solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

40 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto y mezclas de los mismos.

45 Las composiciones para administración por vía rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes apropiados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

50 Las formas de dosificación para administración por vía tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.

55 La cantidad de compuesto administrado tratará y reducirá o aliviará preferentemente la afección. El médico encargado puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y mediante observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Para determinar

la cantidad terapéuticamente eficaz se debe considerar una variedad de factores que incluyen, pero sin limitarse a, la especie de animal, su tamaño, edad y salud general, la afección específica implicada, la gravedad de la afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosificación seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes.

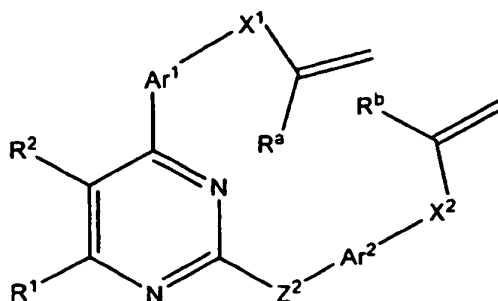
Una dosificación preferida estará en el intervalo de 0,01 hasta 300 mg aproximadamente por kilogramo de peso corporal por día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferido de 0,2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, incluso más preferido 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosis apropiada se puede administrar en subdosis múltiples por día.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de las realizaciones pueden ser útiles para tratar enfermedades proliferativas. Los ejemplos de tales enfermedades o afecciones proliferativas celulares incluyen cáncer (incluyendo cualquier metástasis), psoriasis y trastornos proliferativos de células del músculo liso tales como restenosis. Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles para tratar tumores tales como cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer renal, gástrico, pancreático y cáncer de cerebro, así como enfermedades hematológicas malignas tales como linfoma y leucemia. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros fármacos anticancerígenos; y para tratar afecciones hiperproliferativas tales como leucemias, psoriasis y restenosis. En otras realizaciones, los compuestos de esta invención se pueden utilizar para tratar afecciones precancerosas o hiperplasia, incluyendo poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos de colon, displasia mielóide, displasia del endometrio, hiperplasia del endometrio con atipia, displasia cervical, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma.

Síntesis de macrociclos de pirimidina

Como se ha descrito anteriormente, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula (I), en donde el método incluye las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , Z^2 , Ar^1 , Ar^2 , X^1 y X^2 son como se han definido anteriormente;

(b) someter el compuesto a metátesis de cierre de anillo;

(c) opcionalmente hacer reaccionar el doble enlace formado de esta manera para formar un grupo cicloalquilo.

Los métodos de la invención implican la ciclación de un compuesto dieno de la fórmula descrita anteriormente, el cual se puede producir utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica o utilizando los descritos más adelante. La elección exacta del método utilizado para producir el dieno para la ciclación dependerá del dieno seleccionado y los métodos de síntesis de los dienos están dentro de la habilidad del experto en la técnica. El compuesto puede reaccionar en su forma libre, aunque es típico que se convierta primero en una sal ácida apropiada. Las sales ácidas son bien conocidas tal como se ha descrito anteriormente, habiéndose encontrado que la sal clorhidrato y la sal de ácido trifluoroacético son particularmente apropiadas.

Una vez que se proporciona el dieno de una fórmula apropiada como se ha descrito anteriormente, éste después se somete después a metátesis de cierre de anillo utilizando condiciones estándar. Se sabe que una variedad de catalizadores son apropiados para la metátesis de cierre de anillo, incluyendo una variedad de catalizadores basados en rutenio. Los catalizadores basados en rutenio apropiados incluyen catalizadores basados en rutenio bien conocidos utilizados en reacciones de metátesis de olefinas, tales como el catalizador de Grubb (primera y segunda generación), el catalizador de Hoveyda (primera y segunda generación) y el catalizador de Nolan. En cada caso, puede ser necesario efectuar ajustes apropiados de las condiciones de reacción para permitir que ocurra el cierre

del anillo. En una realización específica, el catalizador es catalizador de Grubb de segunda generación.

Los catalizadores basados en rutenio útiles para la etapa de ciclación por metátesis, como se ha descrito anteriormente, son todos catalizadores conocidos que se pueden obtener utilizando técnicas de síntesis conocidas. Por ejemplo, véanse las siguientes referencias para ejemplos de catalizadores basados en rutenio apropiados:

5 Organometallics 2002, 21, 671; 1999, 18, 5416; y 1998, 17, 2758;

J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6543; 1999, 121, 791; 1999, 121, 2674; 2002, 124, 4954; 1998, 120, 2484; 1997, 119, 3887; 1996, 118, 100; y 1996, 118, 9606;

J. Org. Chem. 1998, 63, 9904; y 1999, 64, 7202;

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2685; 1995, 34, 2038; 2000, 39, 3012 y 2002, 41, 4038;

10 Documentos de Patentes EE.UU. nº 5.811.515; 6.306.987 B1; y 6.608.027 B1.

La proporción de dieno frente a catalizador puede variar ampliamente como será evidente para el experto en la técnica. Sin embargo, una proporción apropiada es de tal manera que la relación sea de 100:1 a 1:1. Una relación particularmente apropiada es de 20:1 a 2:1. Una relación más específica es de 20:1 a 10:1.

15 La etapa de metátesis de cierre de anillo se puede efectuar a través de un intervalo amplio de temperaturas, seleccionando el intervalo de temperaturas típicamente tomando como base el dieno que se está ciclando, el tiempo de reacción y el catalizador elegido. En una realización, la reacción se efectúa a una temperatura de 20 a 200°C. En otra realización, la temperatura es de 30 a 120°C. En otra realización, la temperatura está en el intervalo de 30 a 50°C. En una realización específica, la temperatura es de 40°C.

20 La etapa de cierre de anillo se puede efectuar en presencia de cualquier disolvente no interferente apropiado que no interfiera con la reacción. El experto en la técnica puede seleccionar fácilmente disolventes apropiados que no interfieren con la reacción, sin embargo, los ejemplos de disolventes apropiados incluyen alcanos, tales como n-pentano, n-hexano o n-heptano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano, disolventes tipo éter, tales como tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 3-metil-tetrahidrofurano, éter ciclopentil-metilico, éter metil-ter-butílico, éter dimetilico, dietílico o dioxano y alcohol metílico. Un ejemplo de un disolvente específico es diclorometano.

25 La etapa de metátesis de cierre de anillo se puede efectuar a través de una amplia gama de diluciones de dieno en el disolvente, estando normalmente la relación de dieno a diluyente en el intervalo de 1:4000 en peso a 1:25 en peso. En otra realización, la relación es de 1:200 en peso a 1:50 en peso.

30 La etapa de cicloalquilación se puede efectuar utilizando cualquier agente de cicloalquilación bien conocido en la técnica. Un ejemplo de un agente de cicloalquilación apropiado es un agente de ciclopropanación. Los ejemplos de agentes de ciclopropanación son bien conocidos en la técnica e incluyen diazometano y carbenos. El uso de estos agentes es bien conocido y está dentro del alcance del experto en la técnica el poder efectuar reacciones de este tipo.

35 Las reacciones de cicloalquilación se efectúan típicamente en un disolvente no interferente, tal como acetonitrilo, mezclas por adición de acetato de etilo/hexano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter, tolueno, acetona, tetracloruro de carbono y diclorometano o mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica apreciarán que una amplia gama de disolventes podrían ser de hecho apropiados para ser utilizados en la ejecución de la reacción de la invención. En cualquier caso específico se puede identificar un disolvente óptimo mediante ensayos y experimentación, utilizando los disolventes anteriores y otros.

40 Los agentes de las diversas realizaciones se pueden preparar utilizando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis tal y como se describen más adelante, empleando las técnicas disponibles en el campo utilizando materiales de partida que se pueden conseguir fácilmente. La preparación de compuestos particulares de las realizaciones se describe con mayor detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar una variedad de otros agentes de las diversas realizaciones.

45 Por ejemplo, se puede efectuar de forma satisfactoria la síntesis de compuestos no ejemplificados mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo de manera apropiada los grupos interferentes, cambiando a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o efectuando modificaciones rutinarias de las condiciones de la reacción. Una lista de grupos protectores apropiados en la síntesis orgánica se puede encontrar en T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1991. De manera alternativa, se reconocerá que otras reacciones descritas en esta memoria o conocidas en la técnica se pueden aplicar para preparar otros compuestos de las diversas realizaciones.

50

Los reactivos útiles para sintetizar los compuestos se pueden obtener o preparar de conformidad con técnicas conocidas en el campo.

En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas en la

siguiente descripción están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes están en peso, a menos que se indique de otra manera.

Diversos materiales de partida y otros reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd. y se utilizaron sin una purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) se adquirieron a partir de Aldrich en botellas "SureSeal" y se utilizaron tal como se recibieron. Todos los disolventes se purificaron utilizando métodos convencionales en la técnica, a menos que se indique de otra manera.

Las reacciones indicadas más adelante se realizaron a presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo desecante, a temperatura ambiente (a menos que se indique de otra manera), en disolventes anhidros y los matraces de reacción están equipados con tapones de caucho con tabiques (rubber septa) para la introducción de sustratos y reactivos con una jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor. La cromatografía analítica en capa fina se efectuó sobre placas de vidrio revestidas con gel de sílice 60 F 254 (E Merck (0,25 mm)) y se eluyeron con las proporciones adecuadas de disolvente (v/v). Las reacciones se sometieron a ensayo mediante TLC y se detuvieron evaluando el consumo de material de partida.

Las placas de TLC se visualizaron mediante absorción UV o con una pulverización del reactivo p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, al 20% en peso en etanol) el cual se activa con calor, o mediante tinción en una cámara de yodo. Los tratamientos se efectuaron típicamente duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y lavando después con las soluciones acuosas indicadas utilizando 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indicara de otra manera). Las soluciones de producto se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de filtrar y la evaporación de los disolventes se efectuó a presión reducida en un evaporador giratorio y se indicó como disolventes eliminados a vacío. La cromatografía de vaporización instantánea en columna [Still *et al*, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] se realizó utilizando gel de sílice para vaporización instantánea, grado E de Merck (47-61 mm) y una relación de gel de sílice:material crudo de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indicara de otra manera. La hidrogenolisis se efectuó a la presión indicada o a presión ambiental.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un instrumento Bruker que funcionaba a 400 MHz y los espectros de ^{13}C -RMN se registraron operando a 100 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones en CDCl_3 (en ppm), utilizando cloroformo como el patrón de referencia (7,27 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o un patrón de referencia interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando fuera apropiado. Otros disolventes para RMN se utilizaron según fue necesario. Cuando se indican multiplicidades de los picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ampliado, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes. Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hercios.

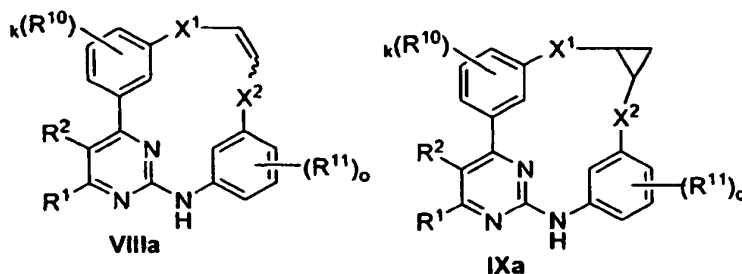
Los espectros de masas se obtuvieron utilizando LC/MS ya sea en ESI o APCI. Todos los puntos de fusión están sin corregir.

Todos los productos finales tienen más del 90% de pureza (mediante HPLC a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm).

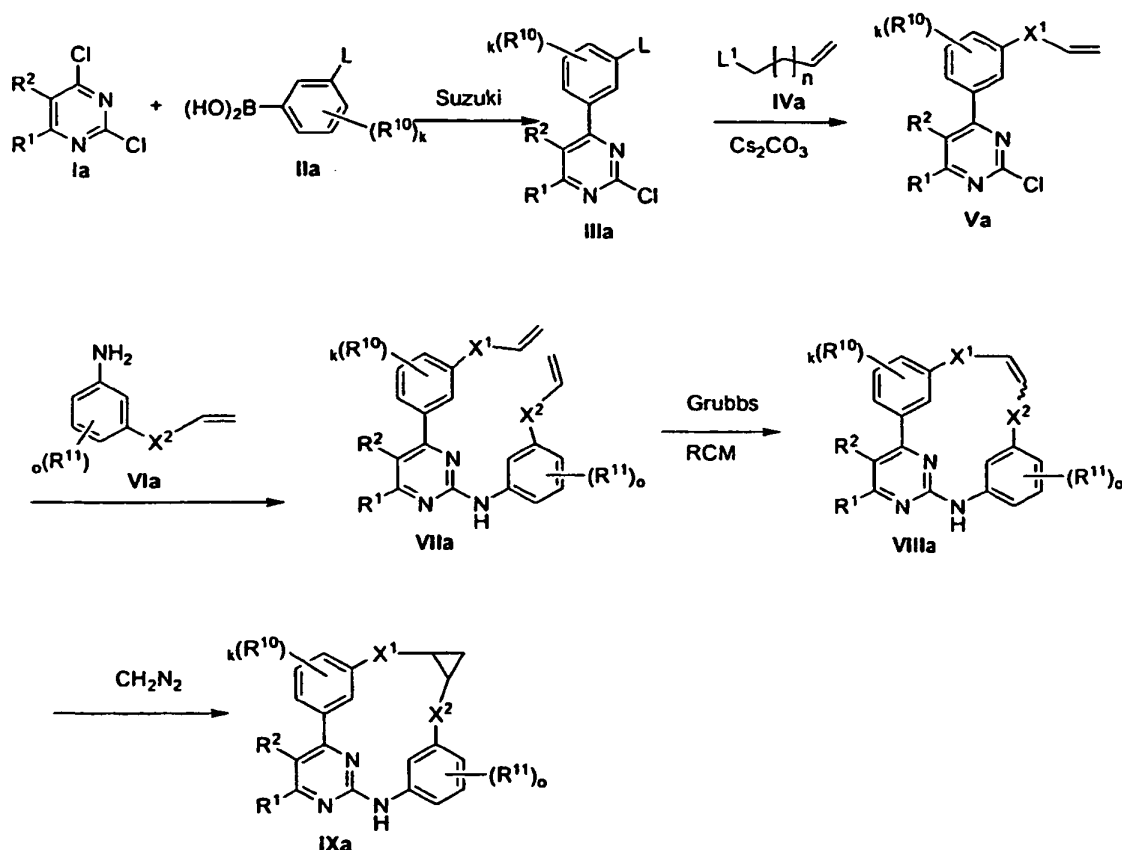
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones descritas y no se deben considerar como limitaciones de las mismas. Se pueden preparar compuestos adicionales, además de los descritos más adelante, utilizando el siguiente esquema de reacción descrito o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

40 Esquema general de síntesis

El esquema 1 es un esquema sintético general que esboza los procedimientos para la fabricación de compuestos de la invención de fórmula general (VIIIa) y (IXa) siendo compuestos de la invención en donde X^1 y X^2 son grupos heteroalquilo que contienen al menos un átomo de oxígeno en la cadena normal y Ar^1 y Ar^2 son fenileno. Este procedimiento general se puede modificar para producir otros compuestos de la invención con valores diferentes para X^1 , X^2 , Ar^1 y Ar^2 mediante una modificación apropiada de los reactivos y materiales de partida utilizados. Un experto en la técnica puede efectuar fácilmente estos cambios. Los compuestos de fórmula (VIIIa) pueden reaccionar con reactivos apropiados para producir los análogos de ciclopropilo asociados de fórmula (IXa).



Como se puede observar en el esquema 1 una 2,4-dicloropirimidina (Ia) sustituida en forma apropiada se trata en condiciones de acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos de tipo (IIa) funcionalizados de manera apropiada para obtener compuestos de biarilo de tipo (IIIa), los cuales al ser tratados con bromuros de alqueno (IV) en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 permiten obtener compuestos de alilo de tipo (Va) Tanto el compuesto de fórmula (IIIa) como el compuesto de fórmula (IVa) se funcionalizan con grupos L y L¹ apropiados respectivamente para producir el grupo X¹ deseado después de la reacción. La variación de la identidad de los grupos L y L¹ permite fácilmente la entrada a la amplia gama de grupos X¹ diferentes contemplados por la presente invención. La sustitución con una anilina (VIa) funcionalizada de manera apropiada, en condiciones estándar permite obtener alquenos terminales (VIIa), un producto intermedio clave listo para la metátesis de cierre de anillo (RCM, por sus siglas en inglés). De nuevo, la selección de la anilina (VIa) funcionalizada de manera apropiada permite la entrada a una amplia gama de posibles grupos X² contemplados por la presente invención. El uso de RCM con catalizador de Grubbs de 2^a generación proporciona (VIIIa) como una mezcla isómeros *trans* y *cis* que se pueden separar mediante cromatografía. Los compuestos de tipo (IXa) se pueden obtener mediante ciclopropanación en condiciones estándar.



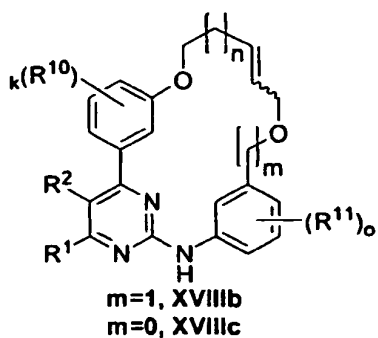
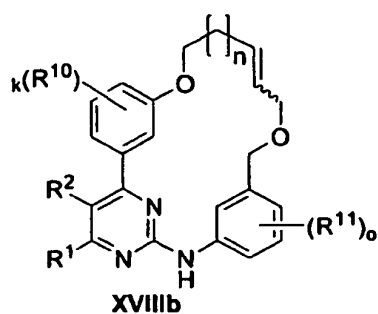
15 Esquema 1

Variando las identidades de los materiales de partida se puede contemplar y producir una variedad de combinaciones diferentes de X¹ y X² al igual que una variedad de formas sustituidas de forma diferente de Ar¹ y Ar². En el esquema mostrado tanto Ar¹ como Ar² se representan como restos fenilo, sin embargo se puede acceder a otros arilos empleando química análoga como se describe en el Esquema 1. Los procedimientos sintéticos para la síntesis de una variedad de análogos de los compuestos de la fórmula VIIIa se presentan en forma detallada más adelante.

Síntesis de XVIIIb y XVIIIc

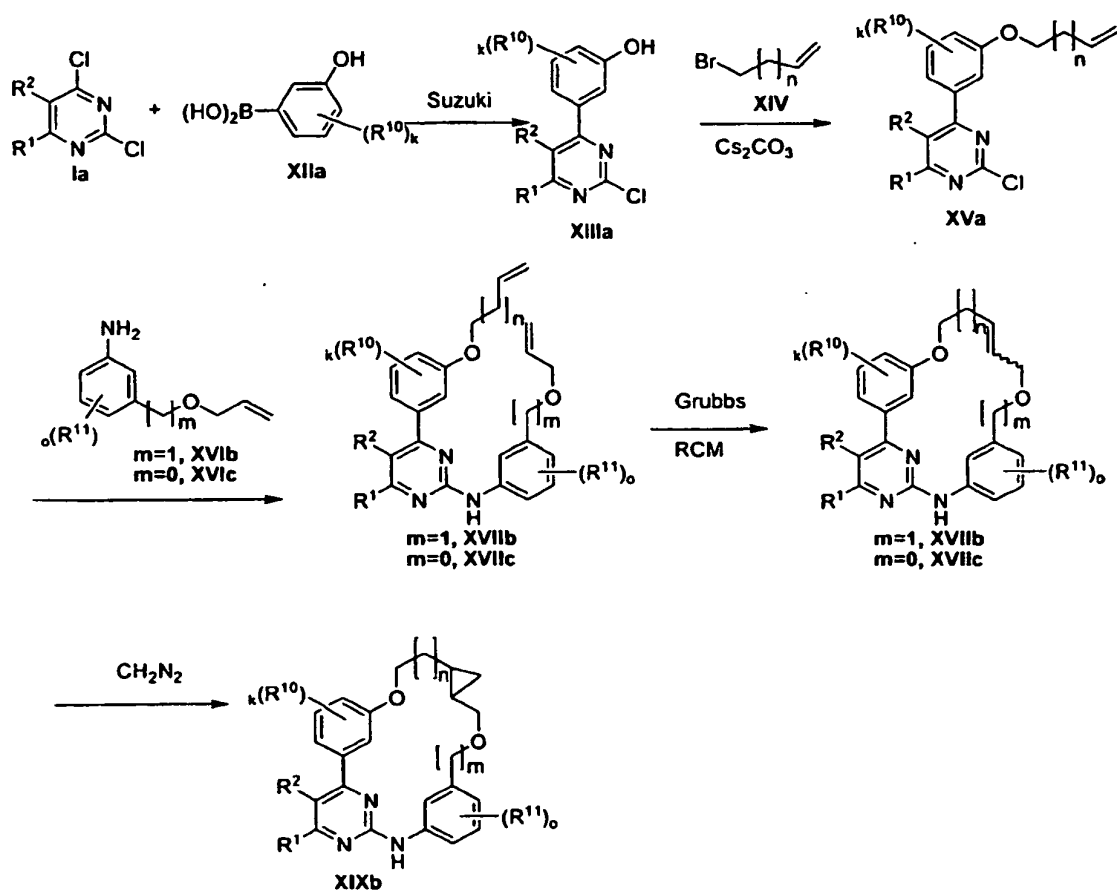
El esquema 2 ilustra el procedimiento general utilizado para preparar compuestos de fórmula (XVIIIb y XVIIIc) que se pueden preparar por procedimientos análogos, por ejemplo, mediante la elección de los materiales de partida apropiados.

25



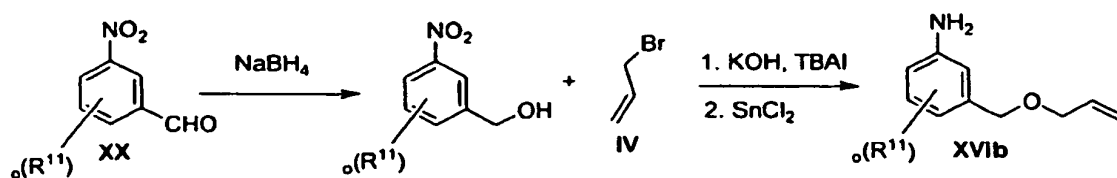
5

De nuevo, el acoplamiento de 2,4-dicloropirimidina (Ia) comercialmente disponible en condiciones de acoplamiento de Suzuki, con ácidos borónicos de tipo (XIIa) permite obtener compuestos de biarilo de tipo (XIIIa), los cuales al ser tratados con bromuros de alqueno (XIV) en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 , producen éteres insaturados de tipo (XVa). La sustitución con anilina (XVIb o XVIc) en condiciones estándar proporciona alquenos terminales (XVIIb o XVIIc), un producto intermedio clave listo para la metátesis de cierre de anillo (RCM). El empleo de RCM con un catalizador de Grubbs de 2ª generación proporciona (XVIIIb o XVIIIc). Los compuestos de tipo (XIXb) se obtienen mediante ciclopropanación en condiciones normales.



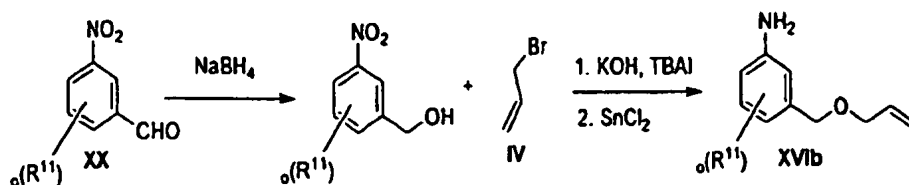
Esquema 2

Síntesis del producto intermedio XVIb



- 5 La anilina (XVIb) se obtiene a partir de nitro-aldehído (XX) por alquilación del alcohol correspondiente (preparado por reducción de aldehído (XX) con borohidruro de sodio) con bromuro de alilo (IVa1), seguido de reducción con SnCl₂ de la función nitro.

Síntesis del producto intermedio XVIc

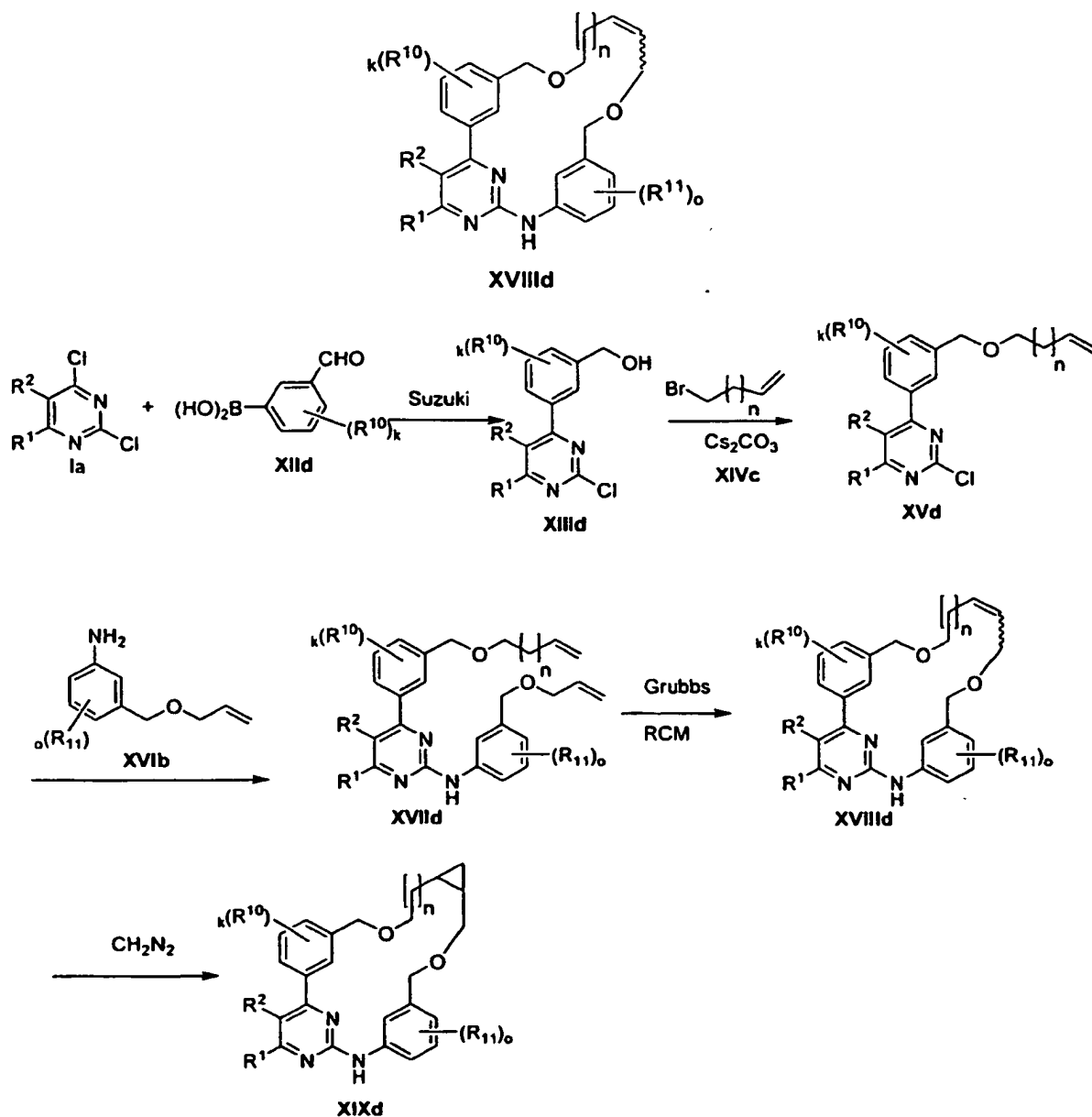


- 10 La anilina (XVIc) se obtiene a partir de un 3-nitrofenol mediante alquilación con bromuro de alilo (IVa1), seguido de reducción con SnCl₂.

Síntesis de XVIIIId

El Esquema 3 ilustra el procedimiento utilizado para la preparación de compuestos de fórmula (XVIIIId) que se pueden preparar por procedimientos análogos, por ejemplo, mediante la elección de materiales de partida

apropiados.

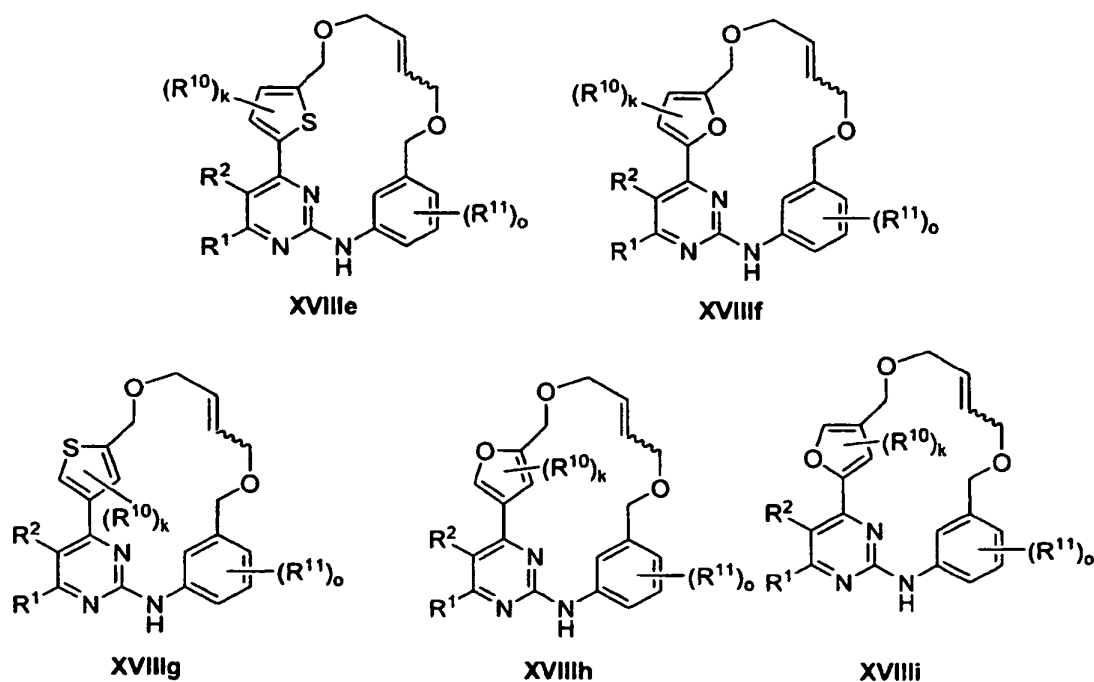


Esquema 3

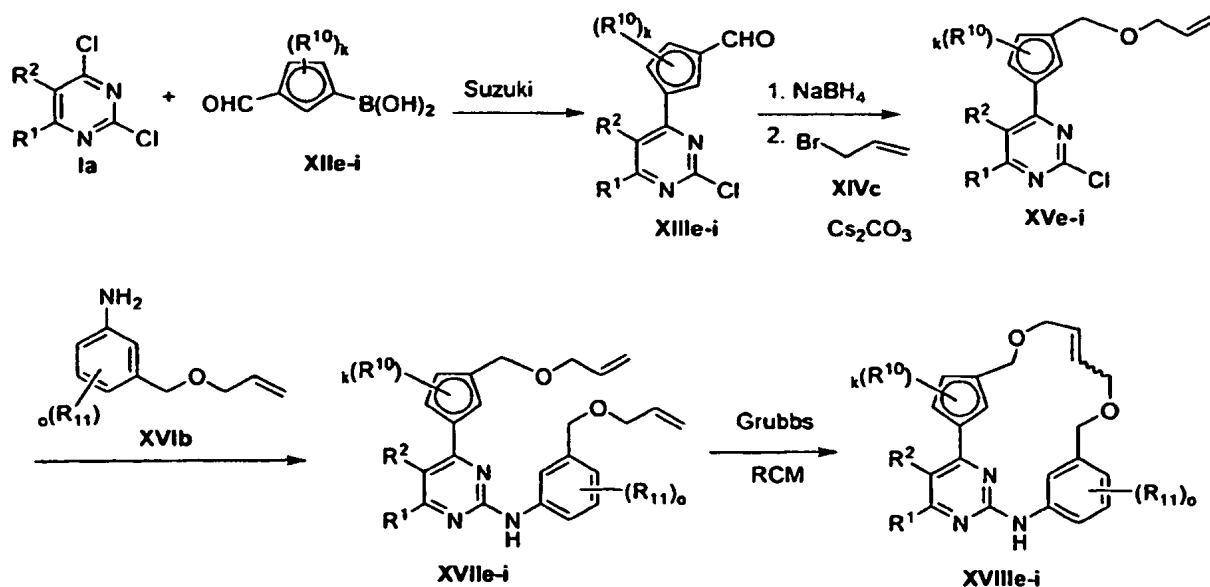
- 5 El acoplamiento de 2,4-dicloropirimidina (Ia) comercialmente disponible, en condiciones de acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos de tipo (XIIId) proporciona compuestos de biarilo de tipo (XIIIc), que en el tratamiento con bromuros de alilo (XIVc) en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 proporciona aliléteres de tipo (XVd). La sustitución con anilina (XVIb) en condiciones convencionales proporciona alquenos terminales (XVIIId), un producto intermedio clave listo para la metátesis de cierre de anillo (RCM). El empleo de RCM con catalizador de Grubbs de 2ª generación proporciona RCM (XVIIIId). Los compuestos de tipo (XIXd) se obtienen mediante ciclopropanación en condiciones normales.
- 10

Síntesis de XVIIIId-i

- Macrociclos que contienen un anillo heterocíclico de cinco miembros unido al sistema de pirimidina se pueden preparar por un procedimiento análogo al descrito para XVIIIId, partiendo de ácidos borónicos alternativos. Las estructuras XVIIIId-i a continuación son representativas de los compuestos de esta clase.
- 15



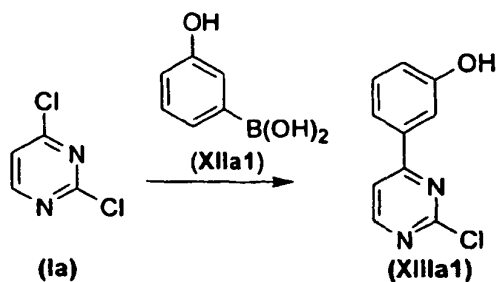
Esquema 4



5 El Esquema 4 ilustra la preparación de compuestos de tipo XVIIIe, XVIIIf, XVIIIg y XVIIIh. El acoplamiento de 2,4-dicloropirimidina (Ia) comercialmente disponible en condiciones de acoplamiento de Suzuki, con ácidos borónicos de tipo (XIIIe-i) proporciona compuestos de biarilo de tipo (XIIIe-i), que en el tratamiento con bromuros de alilo (XIVc) en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 proporcionan éteres alílicos de tipo (XVe-h). La reacción de anilina (XVIb) en condiciones convencionales, seguida de la metátesis por cierre de anillo (RCM) empleando catalizador de Grubbs de 2ª generación proporciona a continuación los productos deseados (XVIIIe-i).

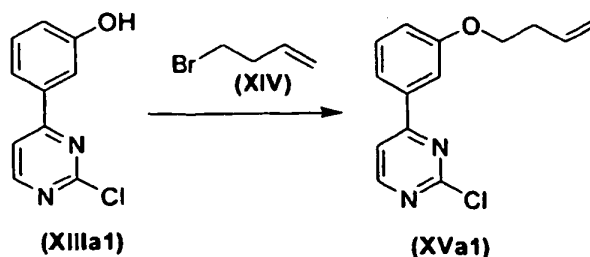
10 Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIIb)

3-(2-cloro-pirimidin-4-il)fenol (XIIIa1)



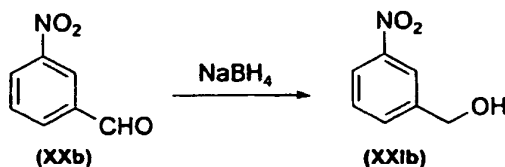
5 A la solución desgasificada de (Ia) (1,0 g, 6,71 mmol) y (XIIa1) (1,1 g, 8,05 mmol) en 1,2 dimetoxietano (10 ml) se añadió secuencialmente Na_2CO_3 acuoso (1,06 g, 10,06 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,387 g, 0,335 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80-85°C durante 4 h, se enfrió a 0°C y se inactivó con NH_4Cl saturado. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó en columna (EtOAc/hexano) para proporcionar 0,450 g de (XIIIa1). LC-MS (modo positivo ESI) m/z 207 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,74 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H).

4 (3-but-3-eniloxi-fenil)-2-cloro-pirimidina (XVa1)



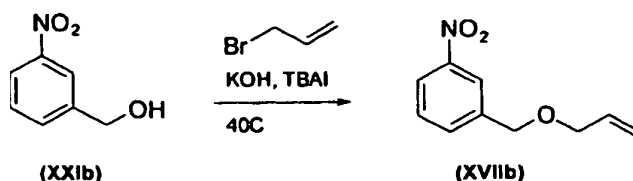
10 A una mezcla de (XIIIa1) (2,0 g, 9,68 mmol) y (XIV) (7,8 g, 5,80 mmol) en DMF seco (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de cesio (14,19 g, 43,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con H_2O . El producto se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite, que se purificó en columna (EtOAc/hexano) para obtener 1,61 g de (XVa1). LC-MS (modo positivo ESI) m/z 261 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,82 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,86-5,98 (m, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,49-2,56 (m, 2H).

(3-nitro-fenil)metanol (XXIb)



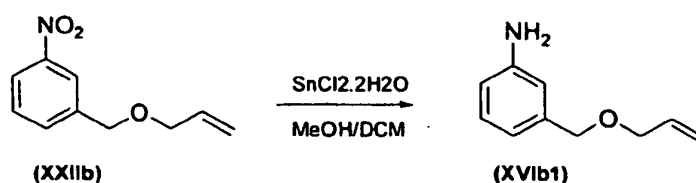
20 A una solución de (XXb) (5 g, 33,1 mmol) en MeOH (25 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaBH_4 (1,25 g, 33,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua, el producto se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar sin purificación 5 g de compuesto (XXIb). LC-MS (modo positivo ESI) m/z 154 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,07 (s, 1H).

1-aliloximetil-3-nitro-benceno (XXIIb)



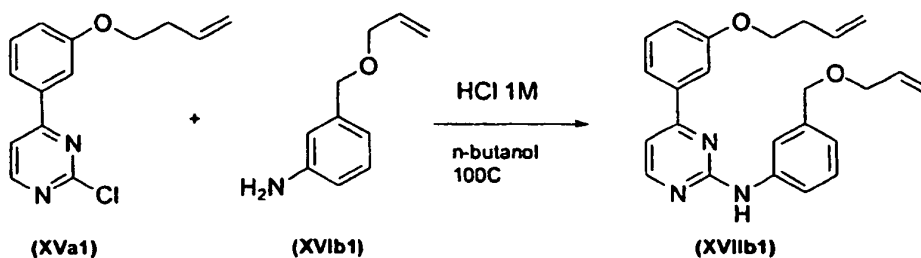
5 A una mezcla de (XXIb) (5 g, 32,6 mmol) y bromuro de alilo (11,3 ml, 130,4 mmol) a temperatura ambiente se añadió KOH (3,65 g, 65,2 mmol) y TBAI (602 mg, 1,63 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con H₂O. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite, que se purificó en columna (EtOAc/Hexano: 9/1) para obtener 6,3 g de (XXIIb). LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 194 ([M+H]⁺); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 6,01 (m, 1H), -5,38 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,13 (dt, 2H).

3-allyloxybenzylamine (XVIIb1)



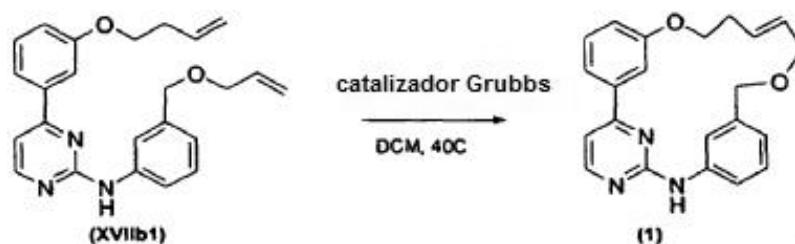
10 A una solución de (XXIIb) (10 g, 51,75 mmol) en MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 150 ml) a temperatura ambiente se añadió SnCl₂ · 2H₂O (46,7 g, 207 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con solución saturada de Na₂CO₃. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite, que se purificó en columna (EtOAc/Hexano: 5/1) para obtener 6,80 g de (XVIIb1) con un rendimiento del 80%. LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 164 ([M+H]⁺); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,17 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,95-6,06 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,38 (s, 2H).

(3-allyloxybenzyl)-[(4-(3-allyloxybenzyl)phenyl)pyrimidin-2-yl]amine (XVIIb1)



20 A una mezcla de (XVa1) (100 mg, 0,38 mmol) y (XVIb1) (93,9 mg, 0,57 mmol) en *n*-butanol (15 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 1 N (1,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con H₂O. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite, que se purificó en columna (EtOAc/hexano) para obtener 70 mg de (XVIIb1) al 47%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,38 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 5,80-5,94 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

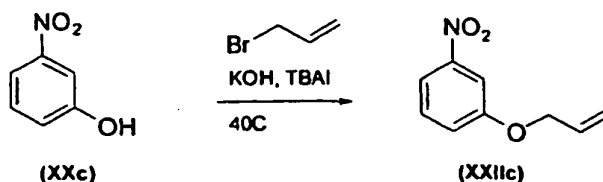
Ejemplo 1 de macrociclo (Compuesto 1)



5 A una solución desgasificada de (XVIIb1) (20 mg, 0,05 mmol) y TFA (14 mg, 0,125 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a temperatura ambiente, se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (7 mg, 0,005 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite, que se purificó por HPLC preparativa para obtener 9 mg de (1). Pureza de HPLC a 254 nm: 95%; LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 360 ([M+H]⁺); ¹H RMN (CDCl₃) δ 11,75 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H, CH), 7,10-7,20 (m, 3H), 5,61-5,73 (m, 2H, *J*_{trans} = 16,0 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 2,48 (q, 2H).

Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIIc)

10 **1-aliloxi-3-nitro-benceno (XXIc)**



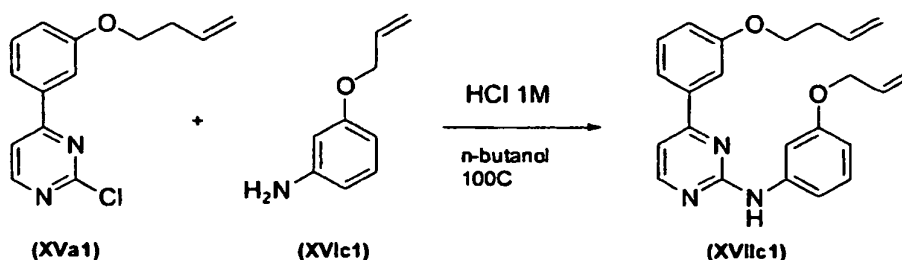
El compuesto (XXIc) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIb); LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 180 ([M+H]⁺).

3-aliloxi-fenilamina (XVIc1)



15 El compuesto (XVIc1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVIb1) LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 150 ([M+H]⁺).

(3-aliloxi-fenil)-[(4)-(3-but-3-eniloxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIc1)



20 El compuesto (XVIIc1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVIIb1); LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 374 ([M+H]⁺).

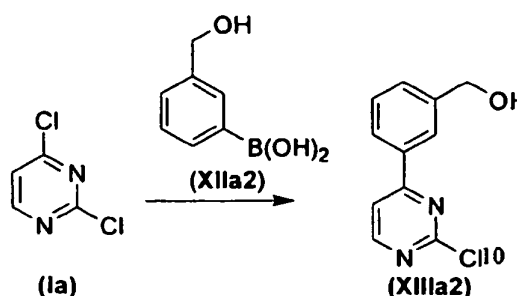
Ejemplo 2 de macrociclo (Compuesto 12)



5 El compuesto (12) se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (1) pureza HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 346 ($[M+H]^+$); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 11,30 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H, CH=, $J_{trans} = 11$ Hz), 5,87-5,93 (m, 1H, CH=, $J_{trans} = 11$ Hz), 4,78 (d, 2H), 4,29 (t, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H).

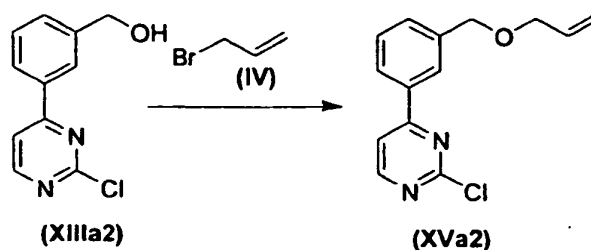
Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIId)

[3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (XIIIa2)



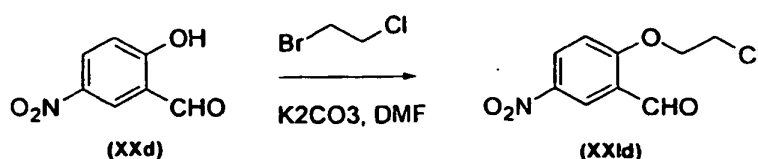
10 El compuesto (XIIIa2) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XIIIa1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 221 ($[M+H]^+$).

4-(3-aliloximetil-fenil)-2-cloro-pirimidina (XVa2)



El compuesto (XVa2) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVa1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 271 ($[M+H]^+$).

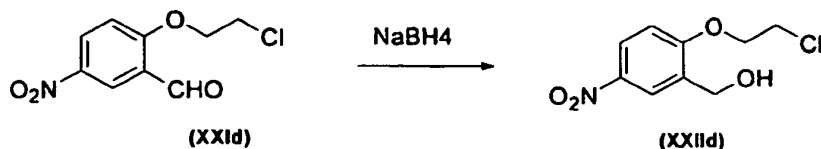
15 2-(2-cloro-etoxi)-5-nitro-benzaldehído (XXId)



20 A una mezcla de (XXd) (1,0 g, 5,98 mmol) y bromocloroetano (996 μ L, 11,96 mmol) en DMF seco (15 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (1,64 g, 11,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con H_2O . El producto se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,29 g de un sólido amarillo (XXId) con 94% de

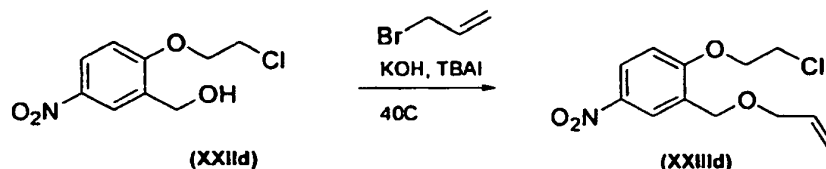
rendimiento. LC-MS (modo positivo ESI) m/z 229 ($[M+H]^+$); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 10,56 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 3,99 (t, 2H).

[2-(2-cloro-etoxi)-5-nitro-fenil]-metanol (XXIId)



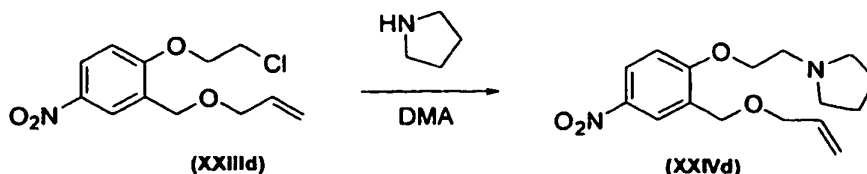
- 5 El compuesto (XXIIId) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIIb). LC-MS (modo positivo ESI) m/z 232 ($[M+H]^+$).

2-aliloximetil-1-(2-cloro-etoxi)-4-nitro-benceno (XXIIIId)



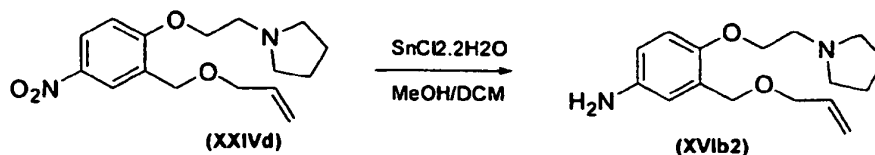
- 10 El compuesto (XXIIIId) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIIb); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 272 ($[M+H]^+$).

1-[2-(2-aliloximetil-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XXIVd)



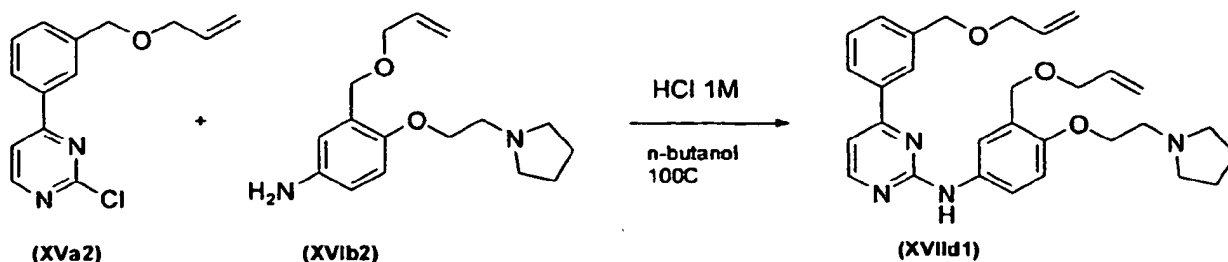
- 15 A una solución de (XXIIIId) (1 g, 3,68 mmol) en DMA (10 ml) se añadió pirrolidina (0,61 ml, 7,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a $60^\circ C$. La mezcla de reacción se inactivó con agua. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar 750 mg sin purificación de compuesto (XXIVd) con 70% de rendimiento. LC-MS (modo positivo ESI) m/z 307 ($[M+H]^+$).

3-aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (XVIb2)



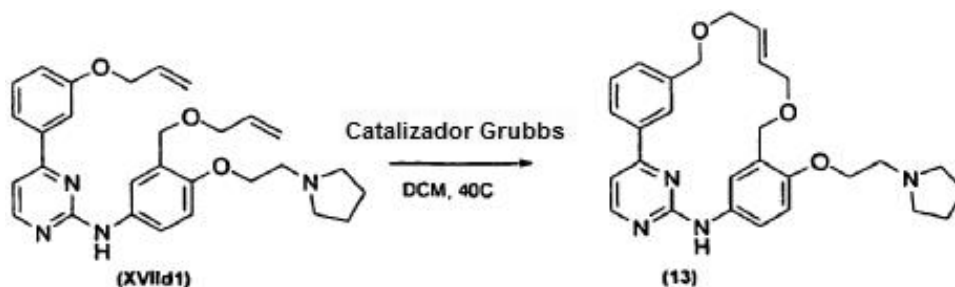
- 20 El compuesto (XVIb2) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVIb); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 277 ($[M+H]^+$).

[4-(3-Aliloximetil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XVIIId1)



El compuesto **(XVIIId1)** se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto **(XVIIb1)**; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 501.

Ejemplo 3 de macrociclo (Compuesto 13)

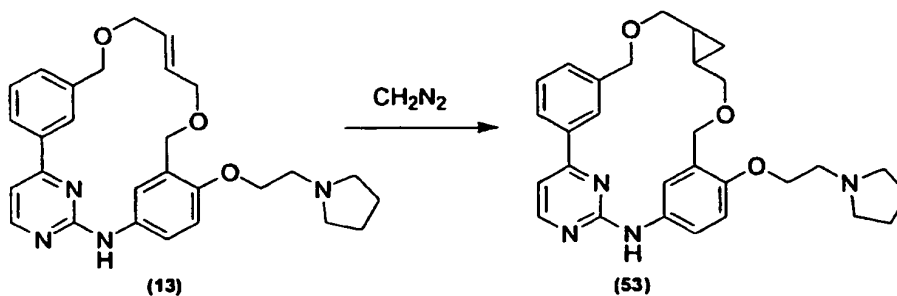


5

El compuesto **(13)** se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto **(1)** con pureza HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 473 ($[M+H]^+$); 1H RMN (MeOD- d_4) δ 8,79 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,98-5,75 (m, 2H, 2x=CH), 4,67 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H).

10

Ejemplo 4 de macrociclo (compuesto 53)

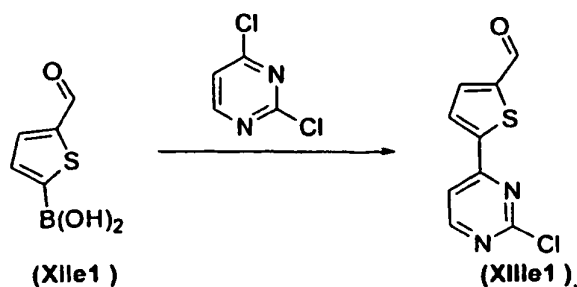


A una solución de **(13)** (0,02 g) en una mezcla de CH_2Cl_2 (2 ml) y dioxano (1 ml) a $0^\circ C$ se añadió 5% en moles de Pd (OAc) $_2$. A continuación, la solución etérea recién preparada de CH_2N_2 se añadió lentamente. La mezcla resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para proporcionar aceite, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 0,005 g de **(53)**. ($CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,74 (br s, 4H), 2,66-2,71 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 4H), 1,04-1,15 (m, 2H), 0,28-0,33 (m, 1H), 0,15-0,20 (m, 1H).

15

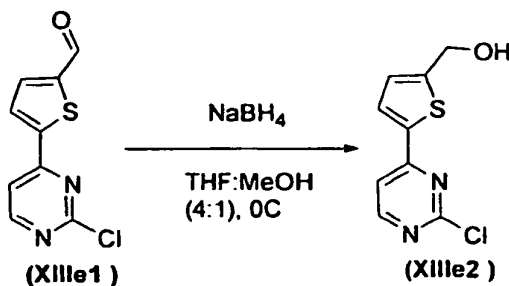
20 **Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIIe)**

5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbaldehído (XIIIe1)



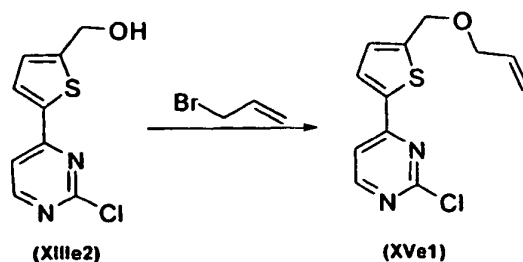
5 A una solución de 1,4-dioxano, se añadió 2,4 dicloropirimidina y la reacción se evacuó y purgó con N₂. Después se añadió catalizador dpf ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y el sistema se evacuó y se purgó con N₂ de nuevo. Después se añadió **(XIIe1)** y solución saturada de bicarbonato secuencialmente y la solución se agitó a 85°C bajo N₂ durante 1 hora. La solución se enfrió y se filtró a través de celite y se lavó tres veces con DCM. La capa de DCM se extrajo con agua. La capa de agua se extrajo con DCM y todas las capas de DCM se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar un sólido amarillo pálido **(XIIIe1)** (50%). LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 225 ([M+H]⁺); ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,64 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,57 (d, 1 H).

10 **[5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-metanol (XIIIe2)**



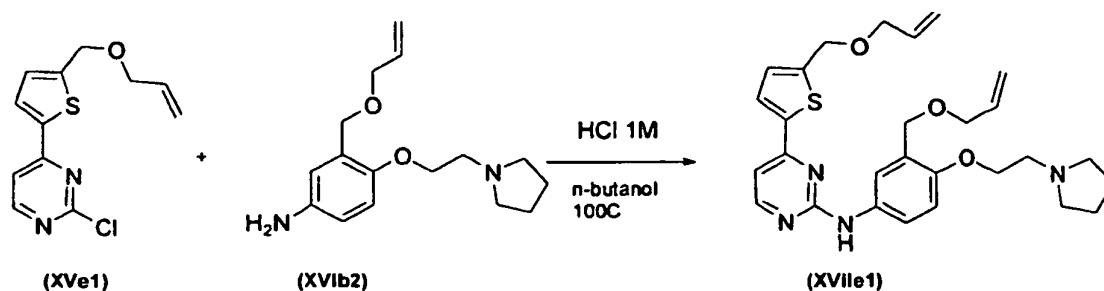
El compuesto **(XIIIe2)** se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto **(XXIb)** con un rendimiento del 90%. LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 227 ([M+H]⁺); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,62 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,68 (bs, 1H).

15 **4-(5-aliloximetil-tiofen-2-il)-2-cloro-pirimidina (XVe1)**



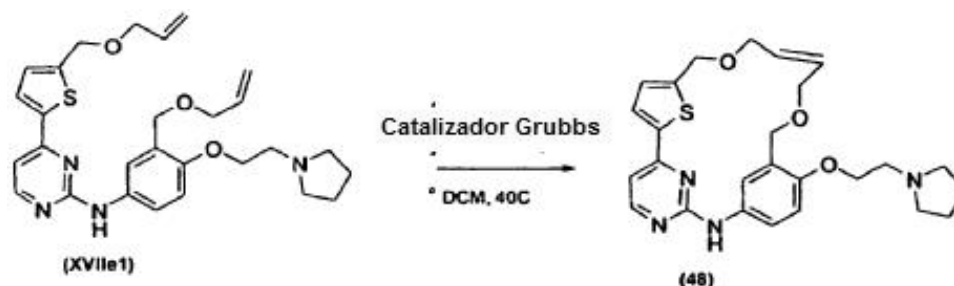
El compuesto **(XVe1)** se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto **(XXIb)** con un rendimiento del 80%. LC-MS (modo positivo ESI) *m/z* 267 ([M+H]⁺).

[3-Aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-[4-(5-aliloximetil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIe1)



El compuesto (XVIIe1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVIIb1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 507.

Ejemplo 5 de macrociclo (Compuesto 48)



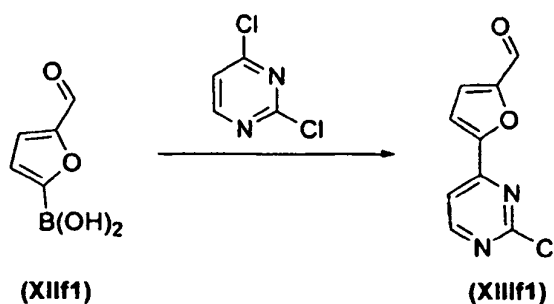
5

El compuesto (48) se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (1) con pureza HPLC a 254 nm: 100%; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 479 ($[M+H]^+$); 1H RMN (MeOD- d_4): δ 8,66 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,08 (dt, 1H, CH, $J = 4,4$ Hz, $J_{trans} = 15,6$ Hz), 5,98 (dt, 1H, CH, $J = 4,6$ Hz, $J_{trans} = 15,6$ Hz), 4,61 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,18 (d, 4H), 3,81 (br s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 6H).

10

Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIIff)

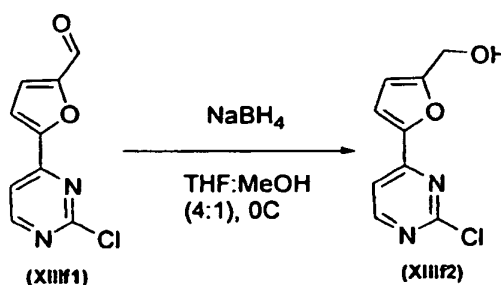
5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-carbaldehído (XIIIff1)



15

El compuesto (XIIIff1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XIIIe1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 209 ($[M+H]^+$).

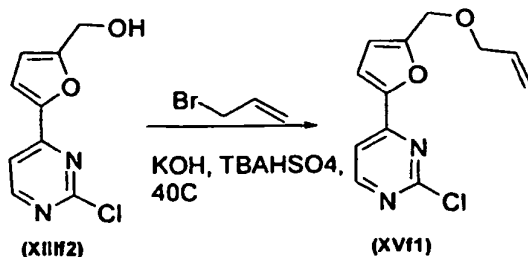
[5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-il]-metanol (XIIIff2)



El compuesto (XIIIff2) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIb); LC-MS (modo

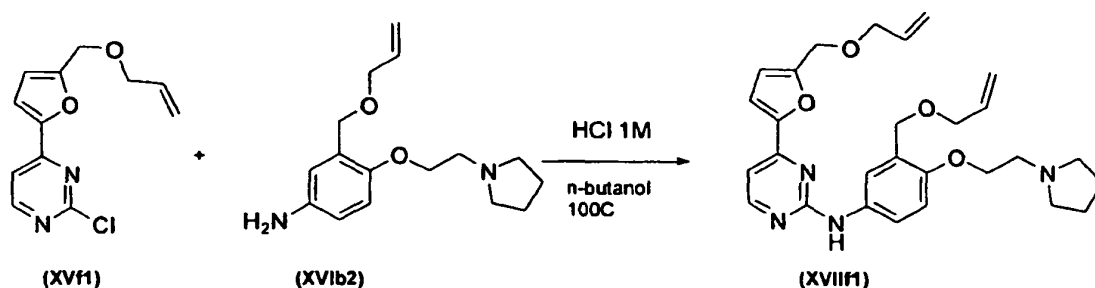
positivo ESI) m/z 211 ($[M+H]^+$).

4-(5-aliloximetil-furan-2-il)-2-cloro-pirimidina (XVf1)



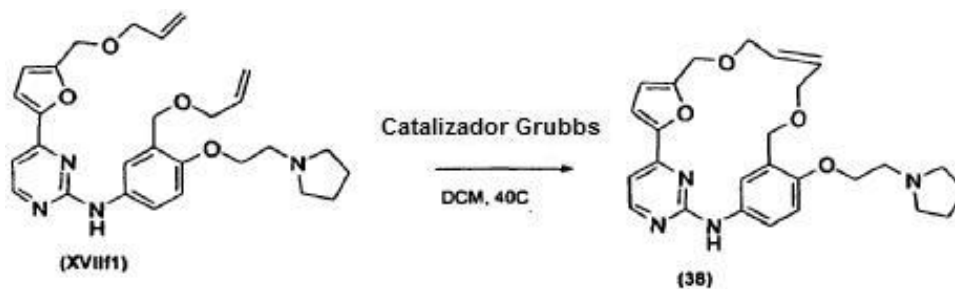
5 El compuesto (XVf1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIib); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 251 ($[M+H]^+$).

4-(5-Aliloximetil-furan-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XVIIIf1)



El compuesto (XVIIIf1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVIIb1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 491.

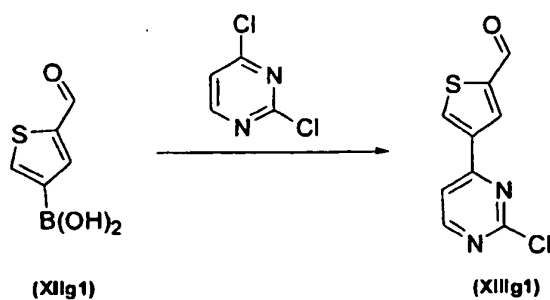
10 Ejemplo 6 de macrociclo (Compuesto 38)



15 El compuesto (38) se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (1) con pureza HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 463 ($[M+H]^+$); ^1H RMN (MeOD- d_4) δ 8,90 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,04 (dt, 1H, CH, $J = 5,2$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,8$ Hz), 5,96 (dt, 1H, CH, $J = 5,0$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,8$ Hz), 4,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,21-1,98 (m, 4H).

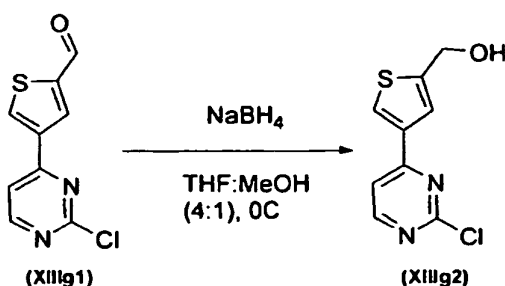
Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIIq1)

4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbaldehído (XIIIg1)



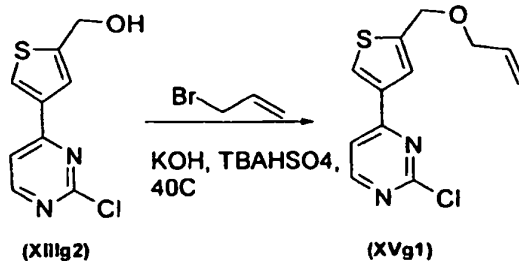
El compuesto (XIIIg1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XIIIe1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 225 ($[M+H]^+$).

[4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-metanol (XIIIg2)



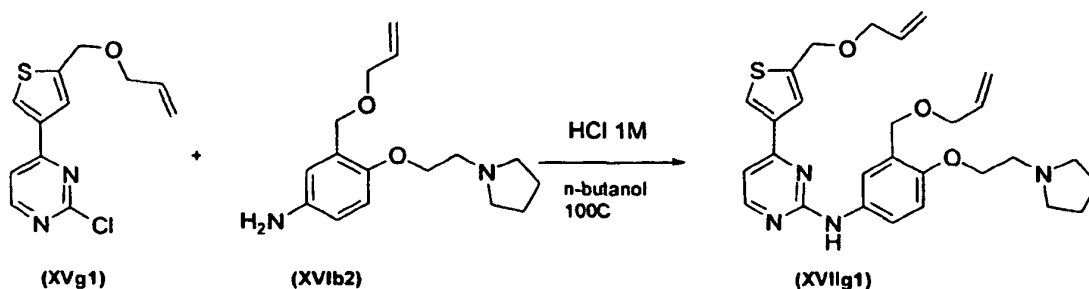
5 El compuesto (XIIIg2) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIb); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 227 ($[M+H]^+$).

4-(5-aliloximetil-tiofen-3-il)-2-cloro-pirimidina (XVg1)



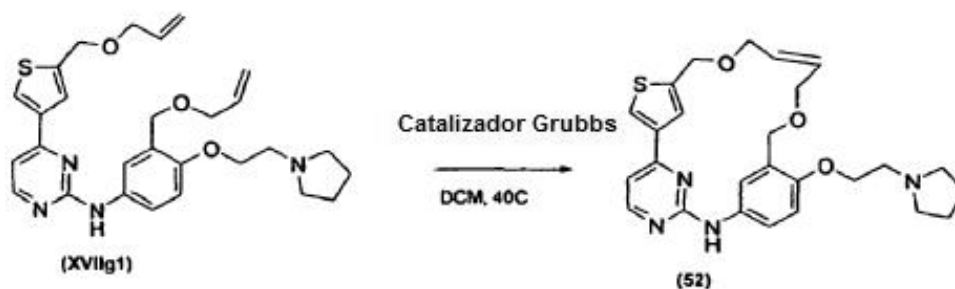
10 El compuesto (XVg1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XXIb); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 267 ($[M+H]^+$).

[3-aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-[4-(5-aliloximetil-tiofen-3-il)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIg1)



15 El compuesto (XVIIg1) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (XVIIb1); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 507.

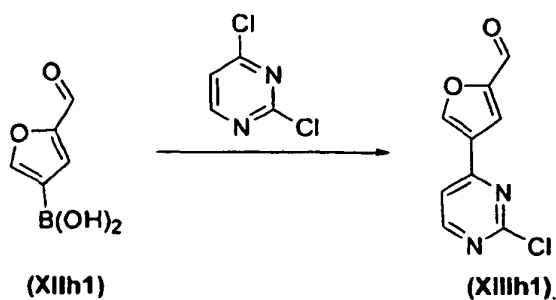
Ejemplo 7 de macrociclo (Compuesto 52)



5 El compuesto (**52**) se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (**1**) con pureza HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 479 ($[M+H]^+$); 1H RMN (MeOD- d_4): δ 9,03 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 6,38 (dt, 1H, CH, $J = 5,7$ Hz, $J_{trans} = 15,7$ Hz), 6,31 (dt, 1H, CH, $J = 5,4$ Hz, $J_{trans} = 15,7$ Hz), 5,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,86 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,84-3,83 (m, 2H), 2,80-2,48 (m, 4H).

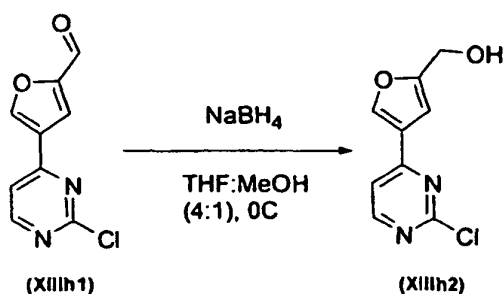
Procedimiento representativo para la síntesis de compuestos de tipo (XVIIIh1)

4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-carbaldehído (XIIIh1)



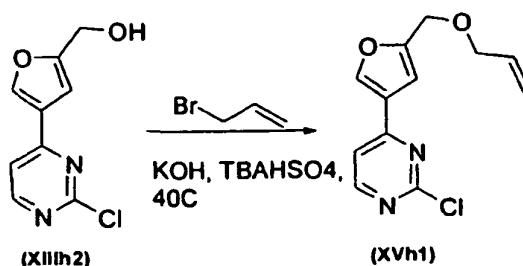
10 El compuesto (**XIIIh1**) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (**XIIIe1**); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 209 ($[M+H]^+$).

[4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-il]-metanol (XIIIh2)



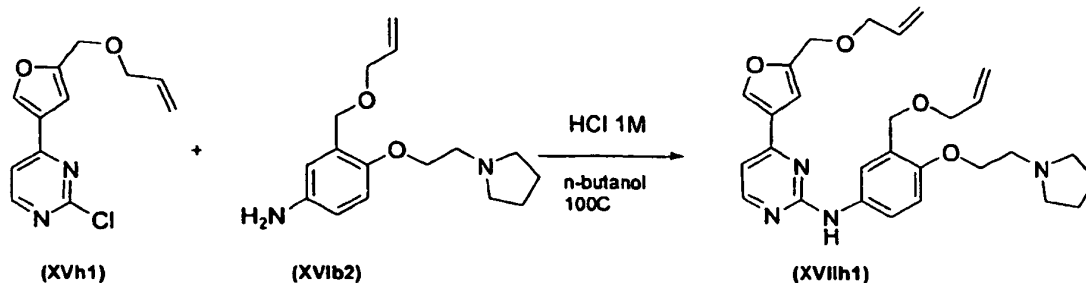
15 El compuesto (**XIIIh2**) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (**XXIb**); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 211 ($[M+H]^+$).

4-(5-aliloximetil-furan-3-il)-2-cloro-pirimidina (XVh1)



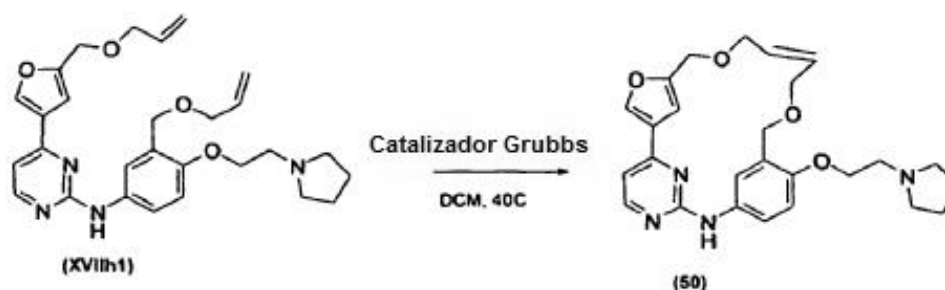
El compuesto (**XVh1**) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (**XXIib**); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 251 ($[M+H]^+$).

[4-(5-Aliloximetil-furan-3-il)-pirimidin-2-il]-[3-aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XVIIh1)



5 El compuesto (**XVIIh1**) se obtuvo usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (**XVIIb1**); LC-MS (modo positivo ESI) m/z 491.

Ejemplo 8 de macrociclo (Compuesto 50)

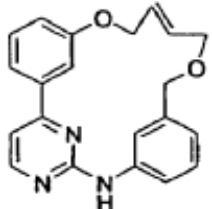
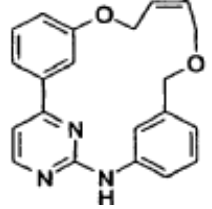
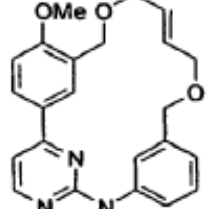
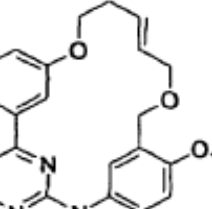
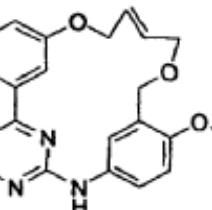


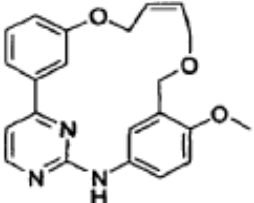
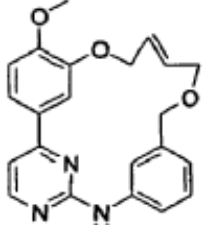
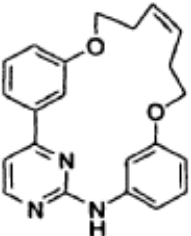
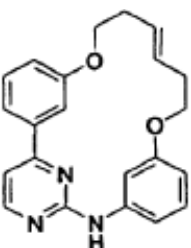
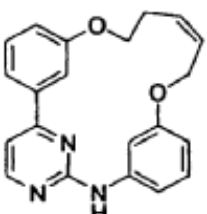
10 El compuesto (**50**) se obtuvo utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (**1**) con pureza HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (modo positivo ESI) m/z 463 ($[M+H]^+$); 1H RMN (MeOD- d_4): δ 8,56 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (br s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,99 (dt, 1H, CH, $J = 6,0$ Hz, $J_{trans} = 15,6$ Hz), 5,84 (dt, 1H, CH, $J = 5,8$ Hz, $J_{trans} = 15,6$ Hz), 4,66 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,35-3,34 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 4H).

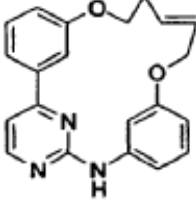
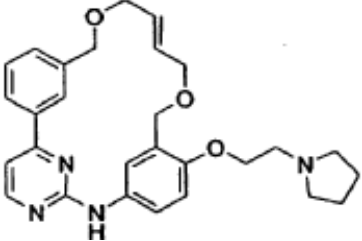
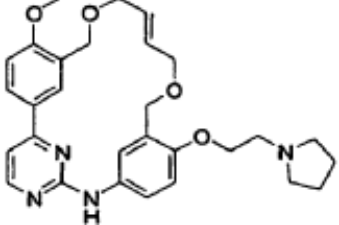
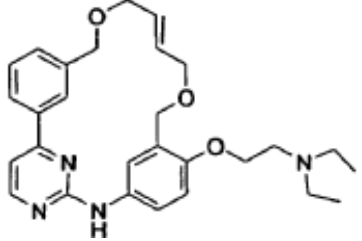
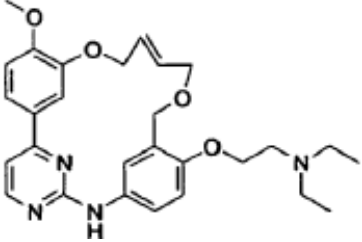
Los compuestos descritos en la Tabla 1 se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

15 Tabla 1

| Nº | Estructura | 1H RMN (400 MHz) | m/z $[MH]^+$ |
|----|------------|--|----------------|
| 1 | | (CDCl ₃) δ 11,75 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 5,61-5,73 (m, 2H, $J_{trans} = 16,0$ Hz), 4,51 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 2,48 (q, 2H). | 360 |

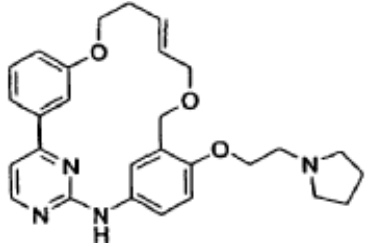
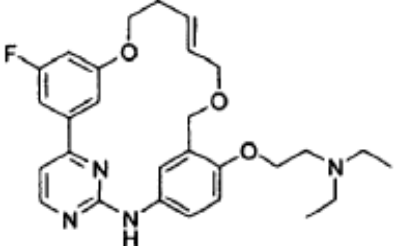
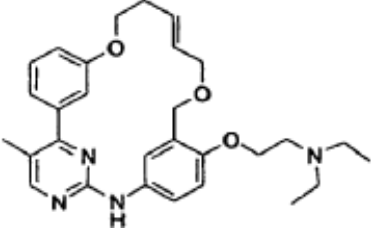
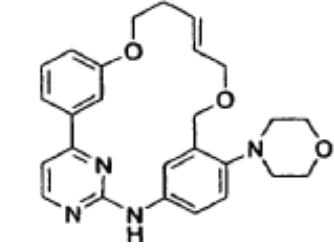
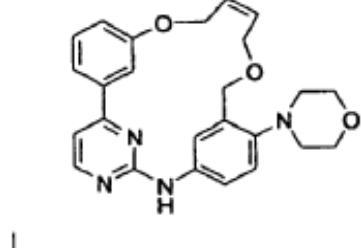
| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|---|-----------------------|
| 2 |  | (CDCl ₃) δ 11,81 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, CH), 6,02 (dt, 1H, CH=, J _{trans} = 16,0 Hz, J = 5,0 Hz), 5,78 (dt, 1H, CH=, J _{trans} = 16,0 Hz, J = 5,0 Hz), 4,61 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (d, 2H). | 346 |
| 3 |  | (CDCl ₃) δ 11,82 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94-7,99 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,78-5,84 (m, 1H, CH=, J _{cis} = 11,0 Hz), 5,66-5,72 (m, 1H, CH=, J _{cis} = 11,0 Hz), 4,89 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,15 (d, 2H). | 346 |
| 4 |  | (CDCl ₃) δ 8,54-8,56 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 5,89-5,93 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,95 (s, 3H). | 390 |
| 5 |  | Mezcla de cis y trans. | 390 |
| 6 |  | (CDCl ₃) δ 11,76 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,7-6,14 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,82-5,88 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,67 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,14 (dd, 2H), 3,86 (s, 3H). | 376 |

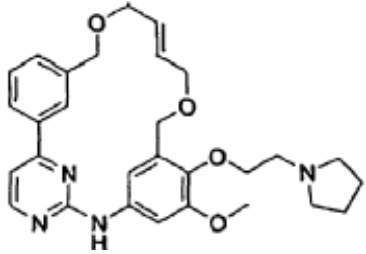
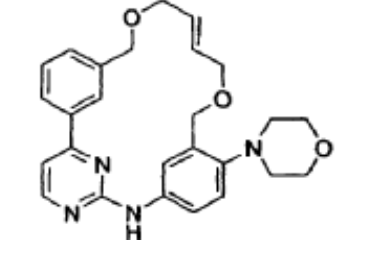
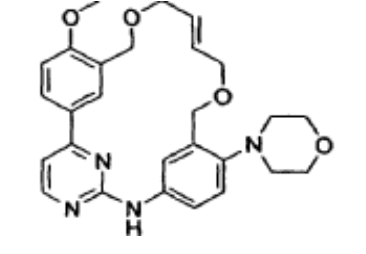
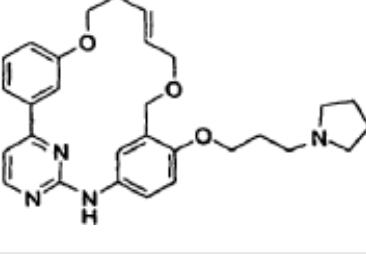
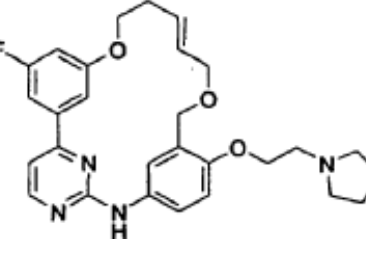
| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|---|-----------------------|
| 7 |  | (CDCl ₃) δ 11,75 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,25-7,26 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, CH, J = 8,7 Hz), 5,79-5,93 (m, 2H), 5,03 (dd, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,28 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H). | 376 |
| 8 |  | Mezcla de cis y trans. | 376 |
| 9 |  | (DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,53-5,65 (m, 2H, 2xCH=, J _{cis} = 8,8 Hz), 4,07 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,45-2,50 (m, 4H). | 360 |
| 10 |  | (DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,60-5,68 (m, 2H, 2xCH=), 4,12 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,56-2,61 (m, 4H). | 360 |
| 11 |  | (CDCl ₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,20-8,29 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,97-6,00 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H). | 346 |

| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|--|-----------------------|
| 12 |  | (CDCl ₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 11 Hz), 5,87-5,93 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 11 Hz), 4,78 (d, 2H), 4,29 (t, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H). | 346 |
| 13 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,79 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,98-5,75 (m, 2H, 2x=CH), 4,67 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H). | 473 |
| 14 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,50-8,48 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,98-5,86 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H). | 503 |
| 15 |  | (MeOD-d ₄): δ 8,49 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,83-5,76 (m, 1H, CH=), 5,42-5,34 (m, 1H, CH=), 4,29-4,27 (m, 1H, CH ₂), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,25-2,97 (m, 4H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 4H). | 475 |
| 16 |  | Mezcla de cis y trans. | 491 |

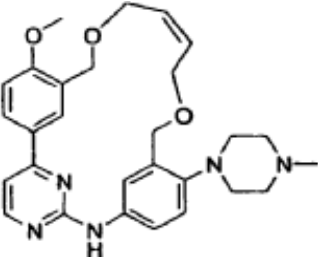
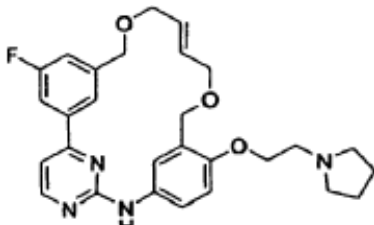
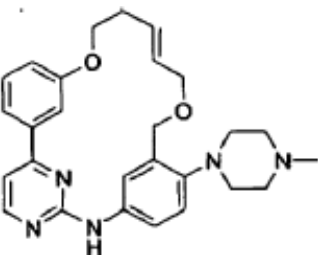
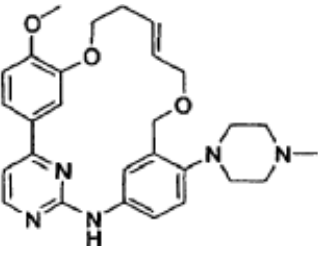
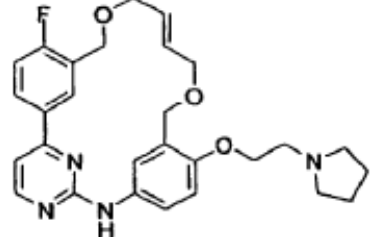
| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|------------|---|-----------------------|
| 17 | | Mezcla de cis y trans. | 461 |
| 18 | | (CDCl ₃) δ 12,11 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,24 -7,17 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (d), 5,94 (dt, 1H, CH, J = 7,6 Hz, J = 10,8 Hz), 5,82 (dt, J = 6,7 Hz, J = 10,8 Hz 1H), 4,51 (s, 2H) 4,42 (s, 2H) 4,23-4,09 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (br s, 2H) 3,36 (t, 4H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,41 (t, 6H). | 505 |
| 19 | | (CDCl ₃) δ 12,01 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,28-8,15 (m, 1H), 7,96-7,84 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,81 (dt, 1H, J = 6,0 Hz, J _{trans} = 15,4 Hz), 5,69 (dt, 1H, J = 6,6 Hz, J _{trans} = 15,4 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,39 (brs, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,60 (br s, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,61-2,44 (m, 2H), 1,41 (t, 6H). | 475 |
| 20 | | (CDCl ₃) δ 12,01 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23 -7,21 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,93 (dt, 1H, CH, J = 6,3 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,73 (dt, 1H, CH, J = 5,6 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,37 (br s, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (br s, 2H), 3,37-3,26 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 2H), 1,41 (t, 6H). | 505 |
| 21 | | (DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 14,4 Hz), 5,51-5,59 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 14,4 Hz), 4,52 (d, 4H), 4,30 (t, 2H), 4,08 (d, 4H), 4,03 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (q, 2H), 3,24-3,35 (m, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,28 (t, 6H). | 506 |

| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|------------|---|-----------------------|
| 22 | | (CDCl ₃) δ 11,92 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,08 (dt, 1H, CH, J = 5,6 Hz, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,83-5,74 (m, 1H, CH), 4,07 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,23-2,85 (m, 3H), 2,13 (br s, 5H). | 489 |
| 23 | | (CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 5,99 (dt, 1H, CH, J = 5,3 Hz, J _{cis} = 11,1 Hz), 5,79 (dt, 1H, CH, J = 4,7 Hz, J _{cis} = 11,2 Hz), 5,83-5,74 (m, 1H, CH), 4,92 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,13 (br s, 5H). | 489 |
| 24 | | (CDCl ₃) δ 11,95 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,94 (dt, 1H, J = 7,7 Hz, J _{cis} = 10,8 Hz), 5,86 (dt, 1H, CH, J = 6,9 Hz, J _{cis} = 10,8 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,26-4,13 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 3,09-2,91 (m, 3H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,21-2,06 (br s, 5H). | 503 |
| 25 | | (CDCl ₃) δ 8,31 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,95 (dt, 1H, CH, J = 6,3 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,73 (dt, 1H, CH, J = 5,3 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,65 (br s, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 3H), 2,14 (br s, 5H). | 503 |
| 26 | | (CDCl ₃) δ 8,24-8,14 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,61-7,92 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,06 (dt, 1H, CH, J = 5,3 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 5,90-5,71 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,13 (br s, 4H). | 459 |

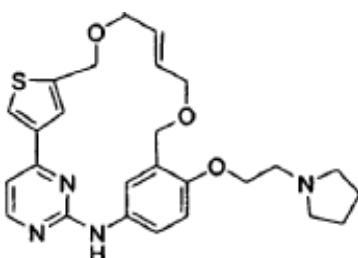
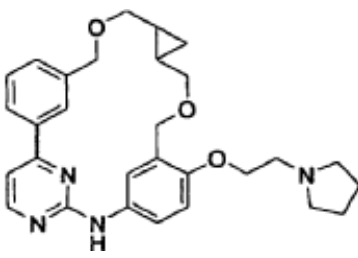
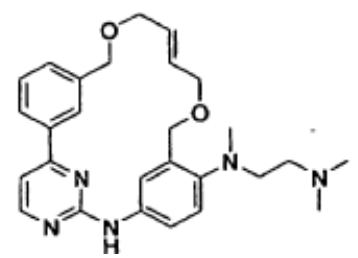
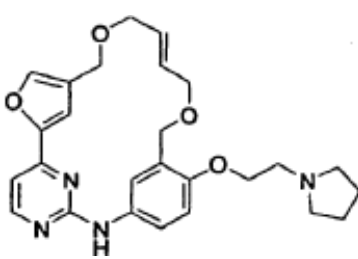
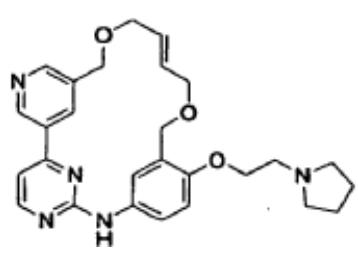
| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|---|-----------------------|
| 27 |  | (CDCl ₃) δ 8,67 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01-7,88 (m, 1H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,95-6,83 (m, 1H), 5,82 (dt, 1H, CH, J = 6,0 Hz, J _{trans} = 15,5 Hz), 5,76-5,67 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,40-4,39 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,8-4,1 (m, 2H), 3,91 (br s, 2H), 3,61-3,60, (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,63-2,49 (m, 2H), 2,13 (br s, 4H). | 473 |
| 28 |  | (DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,3 Hz), 5,57-5,64 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,3 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,26-4,31 (m, 4H), 4,0 (d, 2H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 2,43-2,45 (m, 2H), 1,28 (t, 6H). | 493 |
| 29 |  | (DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,3 Hz), 5,73-5,81 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,3 Hz), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,80-3,99 (m, 6H), 3,25-3,29 (m, 4H), 2,59-2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, 6H). | 489 |
| 30 |  | (CDCl ₃) δ 11,97 (s, 1H), 8,69 (d, 1H) 8,24 (d, 1H) 7,95 (br s, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,83 (dt, 1H, CH, J = 6,0 Hz, J _{trans} = 15,4 Hz), 5,69 (dt, 1H, CH, J = 6,7 Hz J _{trans} = 15,4 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 3,26-3,22 (m, 4H), 2,56-2,52 (m, 2H). | 445 |
| 31 |  | (CDCl ₃) δ 11,47 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,09 (br t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (t, 1H) 7,32-7,31 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,89 (dt, 1H, CH, J = 5,2 Hz, J _{cis} = 11,4 Hz), 5,73 (dt, 1H, CH, J = 4,4 Hz, J _{cis} = 11,4 Hz), 5,02-5,01 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,21-4,20 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,00-2,98 (m, 4H). | 431 |

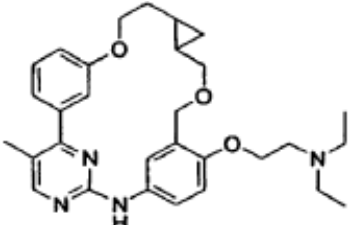
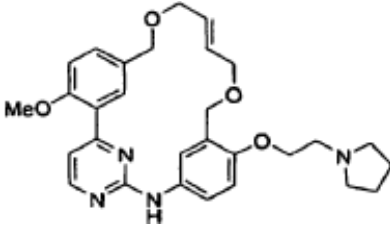
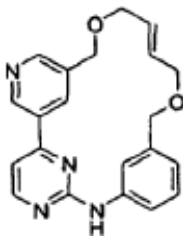
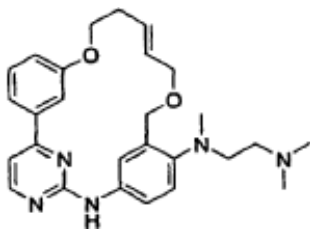
| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|--|-----------------------|
| 32 |  | (CDCl ₃) δ 8,33-8,28 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,94-5,82 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,11 (d, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 4H). | 502 |
| 33 |  | (CDCl ₃) δ 11,56 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,91-5,69 (m, 2H, 2xC=CH), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 4H), 2,30-2,96 (m, 4H). | 445 |
| 34 |  | (CDCl ₃) δ 11,69 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,98-5,85 (m, 2H, 2xC=CH), 4,67 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,10 (d, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,93-3,86 (m, 4H), 2,95 (t, 2H). | 475 |
| 35 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,69 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,89-6,99 (m, 3H), 5,60-5,85 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,83 (m, 2H). | 487 |
| 36 |  | (DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,4 Hz), 5,56-5,65 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 15,4 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, 4H), 4,0 (d, 2H), 3,56-3,69 (m, 6H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,3-2,9 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H). | 491 |

| Nº | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|------------|---|-----------------------|
| 37 | | (CDCl ₃) δ 8,39 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,60-5,95 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,10 (m, 4H). | 487 |
| 38 | | (MeOD-d ₄) δ 8,90 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,04 (dt, 1H, CH, J = 5,2 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 5,96 (dt, 1H, CH, J = 5,0 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,21-1,98 (m, 4H). | 463 |
| 39 | | (CDCl ₃): δ 10,91 (s, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,00 (dt, 1H, CH, J = 5,6 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 5,89 (dt, 1H, CH, J = 5,5 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,08 (d, 2H). | 350 |
| 40 | | (CDCl ₃) δ 10,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,29-8,24 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 5,90-5,69 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H). | 458 |
| 41 | | (CDCl ₃) δ 11,83 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,96-5,86 (m, 2H), 4,61 (s, 4H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H). | 488 |

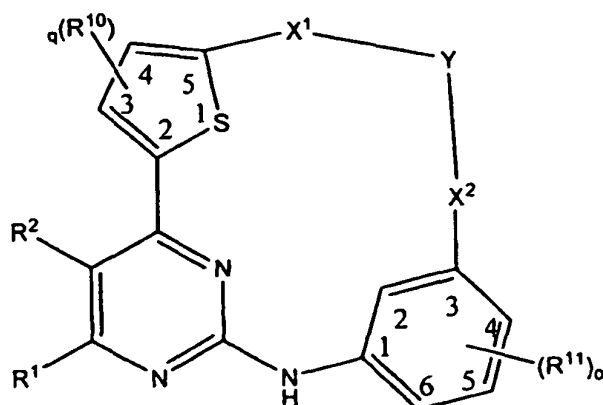
| Nº | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|--|-----------------------|
| 42 |  | (CDCl ₃) δ 10,92 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 5,72-5,64 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26-4,25 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,85 (s, 3H). | 488 |
| 43 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,72 (d, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 5,82-5,90 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,08-2,24 (m, 4H). | 491 |
| 44 |  | (MeOD-d ₄): δ 8,95 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,89 (dt, 1H, CH, J = 6,1 Hz, J _{trans} = 15,5 Hz), 5,71 (dt, 1H CH, J = 6,7 Hz, J _{trans} = 15,5 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,13 (d, 2H), 3,60-3,57 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 2H). | 458 |
| 45 |  | Mezcla de cis y trans. | 488 |
| 46 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,45 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,90-5,92 (m, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,08-2,25 (m, 4H). | 491 |

| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|------------|--|-----------------------|
| 47 | | (MeOD-d ₄) δ 8,45 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,08-2,24 (m, 4H). | 491 |
| 48 | | (MeOD-d ₄): δ 8,66 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,08 (dt, 1H, CH, J = 4,4 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,98 (dt, 1H, CH, J = 4,6 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,18 (d, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 6H). | 479 |
| 49 | | (CDCl ₃): δ 10,4 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,36 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,84-5,64 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,31 (br s, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (m, 4H). | 487 |
| 50 | | (MeOD-d ₄): δ 8,56 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,99 (dt, 1H, CH, J = 6,0 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,84 (dt, 1H, CH, J = 5,8 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,66 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,35-3,34 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 4H). | 463 |
| 51 | | (DMSO-d ₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,42-8,41 (m, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 5,86-5,67 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). | 472 |

| Nº | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|---|-----------------------|
| 52 |  | (MeOD-d ₄) δ 9,03 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 6,38 (dt, 1H, CH, J = 5,7 Hz, J _{trans} = 15,7 Hz), 6,31 (dt, 1H, CH, J = 5,4 Hz, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,86 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,29 (br s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,84-3,83 (m, 1H), 2,80-2,48 (m, 5H). | 479 |
| 53 |  | (CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,74 (br s, 4H), 2,66-2,71 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 4H), 1,04-1,15 (m, 2H), 0,28-0,33 (m, 1H), 0,15-0,20 (m, 1H). | 487 |
| 54 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,00-5,78 (m, 2H, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,67 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,06 (d, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,76 (s, 3H). | 460 |
| 55 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,51 (bs, 1H), 8,34 (bd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,07 (dt, 1H, J _{trans} = 15,6 Hz, J = 5,4 Hz), 5,92 (dt, 1H, J _{trans} = 15,7 Hz, J = 5,0 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,79 (bs, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 4H). | 463 |
| 56 |  | (MeOD-d ₄) δ 9,26 (bs, 1H), 8,90-8,87 (m, 2H), 8,61-8,58 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,96 (dt, 1H, J _{trans} = 15,7 Hz, J = 5,3 Hz), 5,88 (dt, 1H, J _{trans} = 15,7 Hz, J = 5,6 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,15 (q, 4H), 3,81 (bs, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,23-1,99 (m, 5H). | 474 |

| N° | Estructura | ¹ H RMN (400 MHz) | m/z [MH] ⁺ |
|----|---|---|-----------------------|
| 57 |  | (CDCl ₃) δ 8,27 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,11-7,08 (dd, 1 H), 6,86 (d, 1H), 4,52 (q, 2H), 4,40-4,38 (br, m, 2H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,78 (dd, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,33-3,28 (br, m, 4H), 3,03 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (t, 6H), 1,22-1,12 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 1H), 0,86-0,77 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 2H). | 503 |
| 58 |  | (MeOD-d ₄) δ 8,61 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,19 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,90 (dt, 1H, J _{trans} = 15,6 Hz, J = 5,6 Hz), 5,79 (dt, 1H, J _{trans} = 15,8 Hz, J = 5,9 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,11 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H); 3,68 (t, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). | 503 |
| 59 |  | (DMSO-d ₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,90-5,81 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09-4,05 (m, 4H). | 361 |
| 60 |  | (MeOD-d ₄) δ 9,06 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57-7,32 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,97 (dt, J _{trans} = 15,4 Hz, J = 6,1 Hz), 5,77 (dt, J _{trans} = 15,4 Hz, J = 6,1 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,50-4,00 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,55-2,50 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H). | 460 |

Como se ha indicado anteriormente En una realización, de la invención, los compuestos tienen la fórmula (III):



Fórmula (III)

Si siguiendo procedimientos análogos a los descritos más arriba y haciendo las modificaciones pertinentes a los materiales de partida, también se pueden preparar los compuestos listados en la Tabla 2.

5 Tabla 2

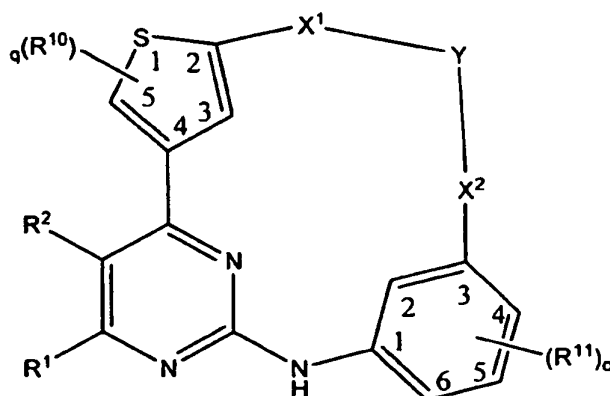
| Nº | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|--------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|--|
| III-1 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| III-2 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| III-3 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| III-4 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| III-5 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| III-6 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| III-7 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ O | -CH=CH- | H | H |
| III-8 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ O | -CH=CH- | H | H |
| III-9 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-10 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-11 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-12 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-13 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-14 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-15 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-16 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-17 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-18 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-19 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-20 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-21 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-22 | H | CH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-23 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-il |
| III-24 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-il |
| III-25 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-il |
| III-26 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | morfolin-4-il |
| III-27 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| III-28 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-29 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-30 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-il |

| Nº | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|--------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| III-31 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-il |
| III-32 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-33 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-il |
| III-34 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-il |
| III-35 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-36 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-37 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-38 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| III-39 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| III-40 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| III-41 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ |
| III-42 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ SO ₂ Et |
| III-43 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ SO ₂ Et |
| III-44 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ |

^A En cada uno de los compuestos enumerados la geometría alrededor del doble enlace puede ser cis o trans.

^B La posición de R¹⁰ y R¹¹ puede variar en función de la posición del sustituyente correspondiente en el material de partida relevante.

En otra realización, de la invención, los compuestos tienen la fórmula (IV):



Fórmula (IV)

Si siguiendo procedimientos análogos a los descritos más arriba y haciendo las modificaciones pertinentes a los materiales de partida, se pueden preparar también los compuestos enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3

| Nº | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| IV-1 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| IV-2 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| IV-3 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| IV-4 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| IV-5 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| IV-6 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| IV-7 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| IV-8 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ O | -CH=CH- | H | H |

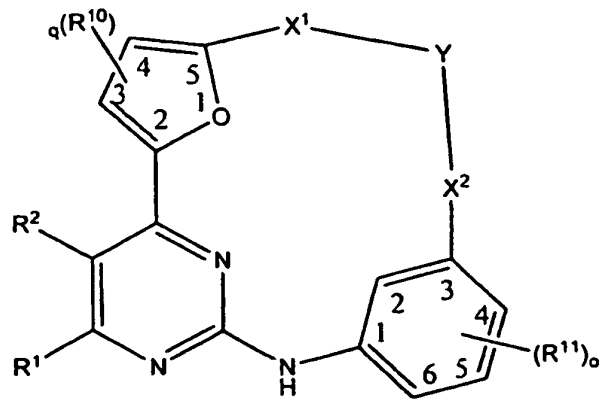
ES 2 506 040 T3

| N° | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|-------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|--|
| IV-9 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ O | -CH=CH- | H | H |
| IV-10 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-11 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-12 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-13 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-14 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-15 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-16 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-17 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-18 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-19 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-20 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-21 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-22 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-23 | H | CH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-24 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-il |
| IV-25 | H | H | -COH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-il |
| IV-26 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-il |
| IV-27 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | morfolin-4-il |
| IV-28 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ |
| IV-29 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-30 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-31 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-il |
| IV-32 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-il |
| IV-33 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-34 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-il |
| IV-35 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-il |
| IV-36 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-37 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-38 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-39 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| IV-40 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-il |
| IV-41 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| IV-42 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ |
| IV-43 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ SO ₂ Et |
| IV-44 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ SO ₂ Et |
| IV-46 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |

^A En cada uno de los compuestos enumerados la geometría alrededor del doble enlace puede ser cis o trans.

^B La posición de R¹⁰ y R¹¹ puede variar en función de la posición del sustituyente correspondiente en el material de partida relevante.

En otra realización, de la invención los compuestos tienen la fórmula (V):



Fórmula (V)

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente y realizando modificaciones apropiadas a los materiales de partida, también se pueden preparar los compuestos enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4

| No. | R ^I | R ^{II} | X ^I | X ^{II} | Y ^A | R ^{ICB} | R ^{III} |
|-----|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| V-1 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| V-2 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| V-3 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| V-4 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| V-5 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| V-6 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| V-7 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |

| No. | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| V-8 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ O- | -CH=CH- | H | H |
| V-9 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ O- | -CH=CH- | H | H |
| V-10 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-11 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-12 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-13 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-14 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-15 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-16 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-17 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-18 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-19 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-20 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-21 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-22 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-23 | H | CH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-24 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| V-25 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| V-26 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | morfolin-4-ilo |
| V-27 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | morfolin-4-ilo |
| V-28 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| V-29 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-30 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-31 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| V-32 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| V-33 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-34 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| V-35 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| V-36 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-37 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-38 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| V-39 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| V-40 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |

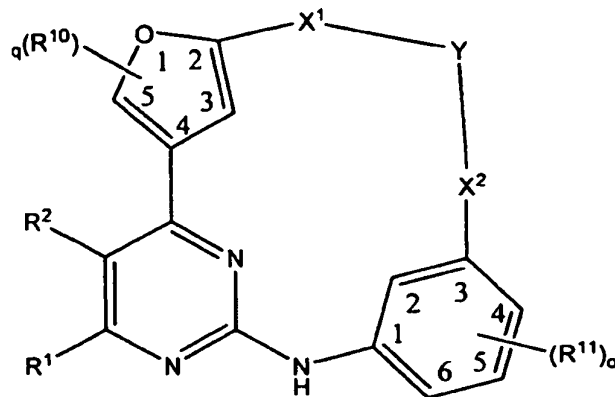
TABLA 4 (cont.)

| No. | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| V-41 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| V-42 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |
| V-43 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et |
| V-44 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et |
| V-46 | | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |

^A En cada uno de los compuestos enumerados la geometría alrededor del doble enlace puede ser cis o trans.

^B La posición de R¹⁰ y R¹¹ puede variar en función de la posición del sustituyente correspondiente en el material de partida relevante.

En otra realización, de la invención los compuestos tienen la fórmula (VI):



Fórmula (VI)

10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente y haciendo modificaciones apropiadas a los materiales de partida, también se pueden preparar los compuestos enumerados en la Tabla 5.

Tabla 5

| No. | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|-------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| VI-1 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| VI-2 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| VI-3 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| VI-4 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| VI-5 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| VI-6 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| VI-7 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| VI-8 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ O- | -CH=CH- | H | H |
| VI-9 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ O- | -CH=CH- | H | H |
| VI-10 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-11 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-12 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-13 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-14 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-15 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-16 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-17 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-18 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-19 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-20 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-21 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-22 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-23 | H | CH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-24 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| VI-25 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| VI-26 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| VI-27 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | morfolin-4-ilo |
| VI-28 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-29 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-30 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-31 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-32 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-33 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |

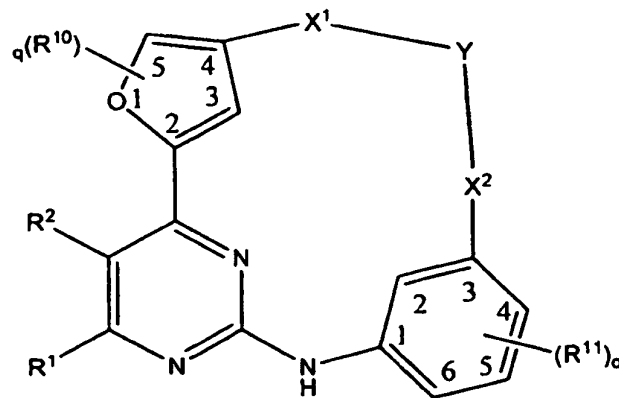
TABLA 5 (cont.)

| No. | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|-------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| VI-34 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-35 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-36 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-37 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-38 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-39 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| VI-40 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCR ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-41 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| VI-42 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |
| VI-43 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et |
| VI-44 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et |
| VI-46 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |

^A En cada uno de los compuestos enumerados la geometría alrededor del doble enlace puede ser cis o trans.

^B La posición de R¹⁰ y R¹¹ puede variar en función de la posición del sustituyente correspondiente en el material de partida relevante.

5 En otra realización, de la invención los compuestos tienen la fórmula (VII):



Fórmula (VII)

Si siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente y haciendo modificaciones apropiadas a los materiales de partida, también se pueden preparar los compuestos enumerados en la Tabla 6.

Tabla 6

| No. | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|--------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| VII-1 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| VII-2 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| VII-3 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | H |
| VII-4 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| VII-5 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| VII-6 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₃ |
| VII-7 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | H |
| VII-8 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ CH ₂ O- | -CH=CH- | H | H |
| VII-9 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ O- | -CH=CH- | H | H |
| VII-10 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VII-11 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-12 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-13 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-14 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-15 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-16 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-17 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-18 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VII-19 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VII-20 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VII-21 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VII-22 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-23 | H | CH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VII-24 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| VII-25 | H | H | -OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| VII-26 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | morfolin-4-ilo |
| VII-27 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | morfolin-4-ilo |

| No. | R ¹ | R ² | X ¹ | X ² | Y ^A | R ^{10B} | R ^{11B} |
|-------|----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| VI-28 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂ |
| VI-29 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-30 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-31 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-32 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-33 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-34 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-35 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | 4-metil-piperazin-1-ilo |
| VI-36 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | F | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-37 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-38 | H | CH ₃ | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-39 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| VI-40 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₂ -pirrolidin-1-ilo |
| VI-41 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | -OCH ₃ | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂ |
| VI-42 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |
| VI-43 | H | H | -OCH ₂ CH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et |
| VI-44 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et |
| VI-46 | H | H | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH ₂ OCH ₂ - | -CH=CH- | H | -OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃ |

^A En cada uno de los compuestos enumerados la geometría alrededor del doble enlace puede ser cis o trans.

^B La posición de R¹⁰ y R¹¹ puede variar en función de la posición del sustituyente correspondiente en el material de partida relevante.

5 Evaluación biológica

1. Prueba de actividad cinasa *in vitro*

Las enzimas recombinantes (CDK2/Ciclina A, FLT3, JAK2 y JAK2 V617F) se adquirieron en Invitrogen (nº de Cat. PV3267, 3182, 4210 y 4347, respectivamente). Todas las pruebas se realizaron en placas de microtitulación blancas de 384 pocillos utilizando el sistema de ensayo PKLight de Cambrex (East Rutherford, New Jersey). Esta plataforma de ensayo es esencialmente una prueba luminométrica para la detección de ATP en la reacción utilizando una reacción acoplada con luciferasa. Para la prueba de CDK2/Ciclina A, la mezcla de reacción consistía en los siguientes componentes en 25 µl de tampón de la prueba (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 5 mM, BGP 5 mM, DTT 1 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM), 1,4 µg/ml de complejo CDK2/Ciclina A, sustrato RbING 0,5 µM (Invitrogen, nº de Cat. PV2939) y ATP 0,5 µM. Los compuestos se analizaron a 8 concentraciones preparadas a partir de 4 veces una dilución en serie comenzando en 10 µM. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 13 µl del reactivo para detección de ATP PKLight y la reacción se incubó durante 10 minutos. Las señales de luminiscencia se detectaron en un lector de placas para marcadores múltiples (Victor² V 1420, Perkin-Elmer). Las otras pruebas de cinasa son idénticas, excepto por las siguientes diferencias en los reactivos. Para las pruebas de FLT3, la reacción contenía 2,0 µg/ml de enzima FLT3, 5 µM de sustrato poli(Glu, Tyr) (Sigma, nº de Cat. P0275) y 4 µM de ATP. Para las pruebas de JAK2, la reacción contenía 0,6 µg/ml de enzima JAK2, 2 µM de sustrato poli(Glu, Ala, Tyr) (Sigma, nº de Cat. P3899) y 0,2 µM de ATP. Para las pruebas del mutante JAK2 V617F, la reacción contenía 8,0 µg/ml de la enzima mutante JAK2, 2 µM de sustrato poli(Glu, Ala, Tyr) (Sigma, nº de Cat. P3899) y 0,2 µM de ATP. Se utilizó el programa analítico, Prism 4.0 (GraphPad Software Pte Ltd) para generar los valores de CI₅₀ a partir de los datos. CI₅₀ se define como la concentración de compuesto requerida para inhibir en un 50% la actividad de enzima cinasa. Los valores de CI₅₀ se muestran a continuación en la

Tabla 7.

Tabla 7 Datos de Cl_{50} de la prueba de actividad cinasa *in vitro*

| Compuesto No. | CDK2 | FLT3 | JAK2 | Mutante JAK2 V617F |
|---------------|------|------|------|--------------------|
| 6 | +++ | +++ | +++ | NA |
| 7 | + | +++ | + | NA |
| 13 | ++ | +++ | +++ | +++ |
| 14 | + | +++ | +++ | +++ |
| 15 | ++ | +++ | +++ | +++ |
| 19 | + | +++ | +++ | +++ |
| 20 | + | +++ | +++ | +++ |
| 29 | + | +++ | +++ | +++ |
| 32 | ++ | +++ | +++ | NA |

| Compuesto No. | CDK2 | FLT3 | JAK2 | Mutante JAK2 V617F |
|---------------|------|------|------|--------------------|
| 33 | + | +++ | +++ | NA |
| 36 | ++ | +++ | +++ | NA |
| 38 | + | +++ | +++ | NA |
| 40 | + | +++ | +++ | NA |
| 46 | ++ | +++ | +++ | NA |
| 48 | + | +++ | +++ | NA |
| 50 | + | +++ | +++ | NA |
| 52 | + | +++ | +++ | NA |
| 53 | ++ | +++ | +++ | NA |
| 55 | + | +++ | +++ | NA |

5 NA= no analizado

$Cl_{50} \leq 1 \mu M$ +++

$1 \mu M < Cl_{50} \leq 5 \mu M$ ++

$Cl_{50} > 5 \mu M$ +

2. Líneas celulares

10 Las líneas celulares utilizadas en los estudios se presentan en forma resumida en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8: Características de las líneas celulares humanas utilizadas

| Líneas celulares | Origen del tumor | Proveedor | Medio de cultivo básico | Densidad de siembra (por pocillo) |
|------------------|----------------------|-----------|-------------------------|-----------------------------------|
| HCT116 | Colon | ATCC | Medio de McCoy | 3.000 |
| Colo205 | Colon | ATCC | RPMI 1640 | 5.000 |
| HL60 | AML | ATCC | RPMI 1640 | 8.000 |
| MV4-11 | AML | ATCC | MEM de Iscove | 6.000 |
| HEL | Eritroleucemia | ATCC | RPMI 1640 | 6.000 |
| DU145 | Próstata | ATCC | RPMI 6140 | 1.000 |
| U266 | Mieloma | DSMZ | RPMI 6140 | 10.000 |
| Karpas | Linfoma de linfoc. T | DSMZ | RPMI 1640 | 10.000 |

3. Prueba de proliferación basada en células para determinación de valores de GI₅₀

La eficacia biológica de la invención se demostró mediante la siguiente prueba. Las líneas celulares HL60 de cáncer humano (línea celular de leucemia mieloide aguda), Colo205 (línea celular de adenocarcinoma de colon), HEL92.1.7 (línea celular de eritroleucemia) y MV4-11 (línea celular de leucemia mieloide aguda) se obtuvieron de la ATCC. Se cultivaron en los medios de conformidad con las instrucciones de trabajo de la ATCC. Las células Colo205 se sembraron en placas de 96 pocillos a 5000 células por pocillo. Las células HEL92.1.7 y MV4-11 se sembraron a 6000 células por pocillo mientras que las células HL60 se sembraron a 8000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, durante 24 horas. Las células se trataron con compuestos a varias concentraciones durante 96 horas. El crecimiento celular se vigiló a continuación utilizando la prueba de proliferación celular "Celltiter96 Aqueous One Solution" de Promega (Madison Wisconsin). Se trazaron curvas de dosis-respuesta para determinar los valores de GI₅₀ para los compuestos utilizando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). GI₅₀ se define como la concentración de compuesto requerida para un 50% de inhibición del crecimiento celular. Los compuestos de esta invención inhibían la proliferación celular como se muestra en la siguiente Tabla 9. Los datos indicaban que los compuestos de esta invención son activos en la inhibición del crecimiento de células tumorales.

Tabla 9: Datos de GI₅₀ de la prueba de proliferación basada en células

| Compuesto No. | HL60 | Colo205 | HEL92.1.7 | MV4-11 |
|---------------|------|---------|-----------|--------|
| 6 | ++ | ++ | NA | NA |
| 7 | +++ | + | + | + |
| 13 | +++ | ++ | ++ | +++ |

| Compuesto No. | HL60 | Colo205 | HEL92.1.7 | MV4-11 |
|---------------|------|---------|-----------|--------|
| 14 | +++ | ++ | +++ | +++ |
| 15 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 19 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 20 | ++ | + | + | +++ |
| 29 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 32 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 33 | ++ | NA | ++ | +++ |
| 36 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 38 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 40 | +++ | NA | +++ | +++ |
| 46 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 48 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 50 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 52 | +++ | NA | +++ | +++ |
| 53 | +++ | NA | ++ | +++ |
| 55 | ++ | +++ | ++ | +++ |
| 56 | +++ | NA | ++ | +++ |

NA= no analizado

$GI_{50} \leq 1 \mu M$ +++

$1 \mu M < GI_{50} \leq 5 \mu M$ ++

$GI_{50} > 5 \mu M$ +

5

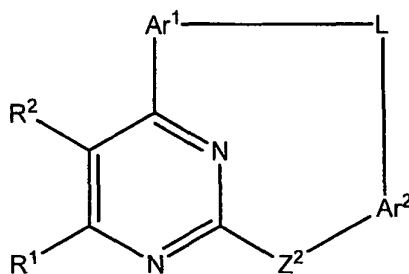
Efecto antineoplásico (o antitumoral) *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la invención se puede determinar utilizando a continuación estudios de xenoinjerto en animales *in vivo*. El modelo de xenoinjerto en animales es uno de los utilizados más comúnmente en modelos de cáncer *in vivo*.

- 10 En estos estudios, a ratones hembras sin pelo atímicos (Harlan), de 12-14 semanas de edad se les implanta por vía subcutánea en el flanco 5×10^6 células de leucemia mielomonocítica B bifenotípica humana MV4-11 en Matrigel (BD Biosciences, a 1:1). Cuando el tumor alcanza un tamaño de 100 mm^3 , se forman varios grupos de tratamiento de coincidencia por parejas con ratones sin pelo con xenoinjerto. Los inhibidores de cinasa seleccionados se disuelven en los vehículos apropiados y se administran a los ratones sin pelo con xenoinjerto por vía intraperitoneal u oral,
- 15 diariamente durante 21 días. El volumen de la dosis es de 0,01 ml/g de peso corporal. El volumen del tumor se calcula cada dos días o dos veces por semana después de la inyección, utilizando la ecuación: Volumen (mm^3) = $(w^2 \times l)/2$, en la cual w = anchura y l = longitud en mm de un tumor MV4-11. Los compuestos de esta invención que se someten a ensayo muestran una reducción significativa del volumen del tumor en relación con los testigos tratados solamente con vehículo. Por lo tanto, el resultado indica que los compuestos de esta invención son eficaces para
- 20 tratar una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula (I)

5 en donde:

10 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^3$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{NHCOOR}^3$, $-\text{NHCONHR}^3$, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, $-\text{SR}^3$, $\text{R}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$, $\text{R}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$, $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R^3 , R^4 y R^5 se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

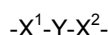
20 cada R^6 se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en un enlace, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 Z^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en un enlace, O, S, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{alquil}(\text{C}_{1-2})-$ y $-\text{alquil}(\text{C}_{1-2})-\text{NC}(\text{R}^7)-$;

cada R^7 se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

30 Ar^1 y Ar^2 se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

L es un grupo de fórmula:



en la cual X^1 está unido a Ar^1 y X^2 está unido a Ar^2 y en la cual X^1 , X^2 e Y se seleccionan de manera que el grupo L tiene entre 5 y 15 átomos en la cadena normal,

35 X^1 y X^2 son cada uno de manera independiente un grupo heteroalquilo que contiene al menos un átomo de oxígeno en la cadena normal,

Y es un grupo de fórmula $-\text{CR}^a=\text{CR}^b-$ o un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido,

40 en la cual R^a y R^b se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

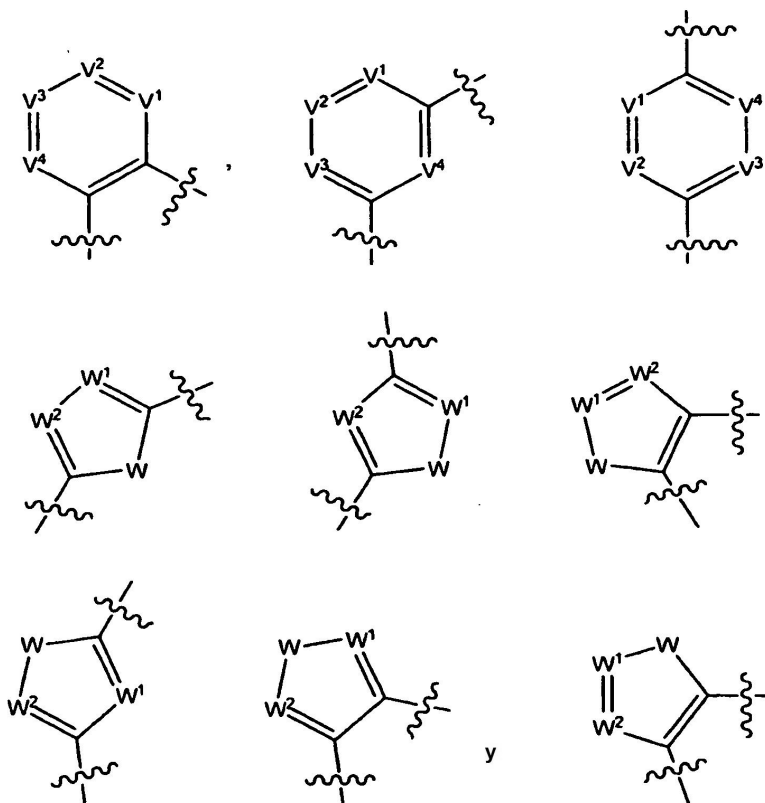
R^a y R^b pueden estar unidos de tal modo que cuando se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales están

unidos, forman un grupo cicloalquénilo o cicloheteroalquénilo;

o una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde Z^2 es -N(H)-.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



5

en donde V^1 , V^2 , V^3 y V^4 se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en N y C(R^{10});

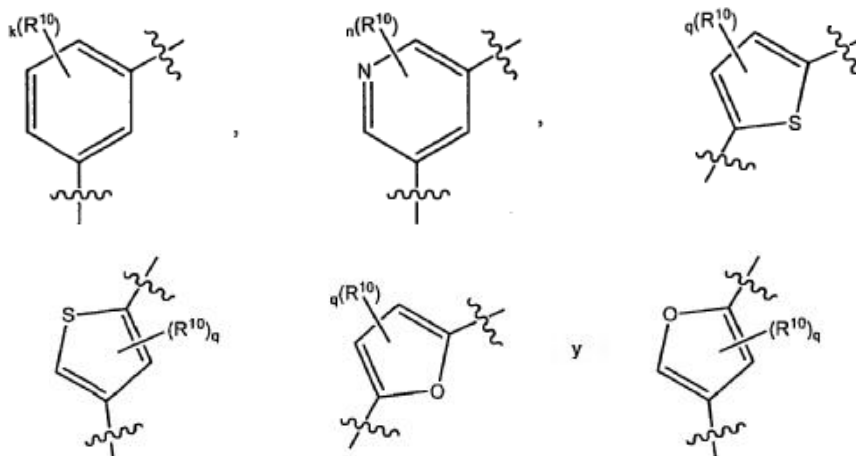
W se selecciona a partir del grupo que consiste en O, S y N(R^{10});

W^1 y W^2 se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste en N y C(R^{10});

10 en donde cada R^{10} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo, haloalquilo, haloalquénilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquénilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquénilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alquéniloxi, alquíniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR³, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, -SR³, R⁴S(O)R⁶⁻, R⁴S(O)₂R⁶⁻, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶⁻, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶⁻ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,

20 en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:



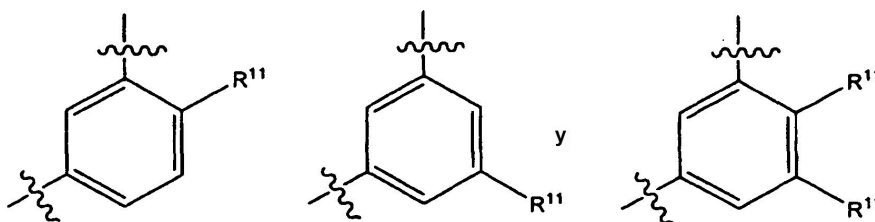
en donde R^{10} es como se ha definido en la reivindicación 3,

k es un número entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

5 n es un número entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3, y

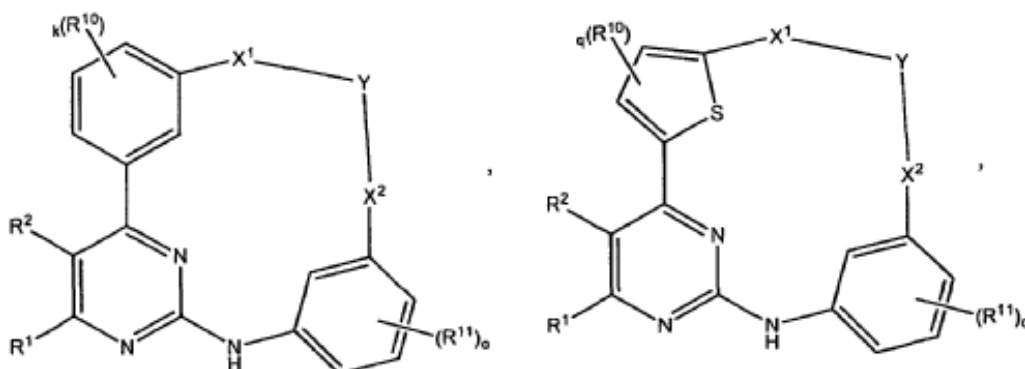
q es un número entero seleccionado a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

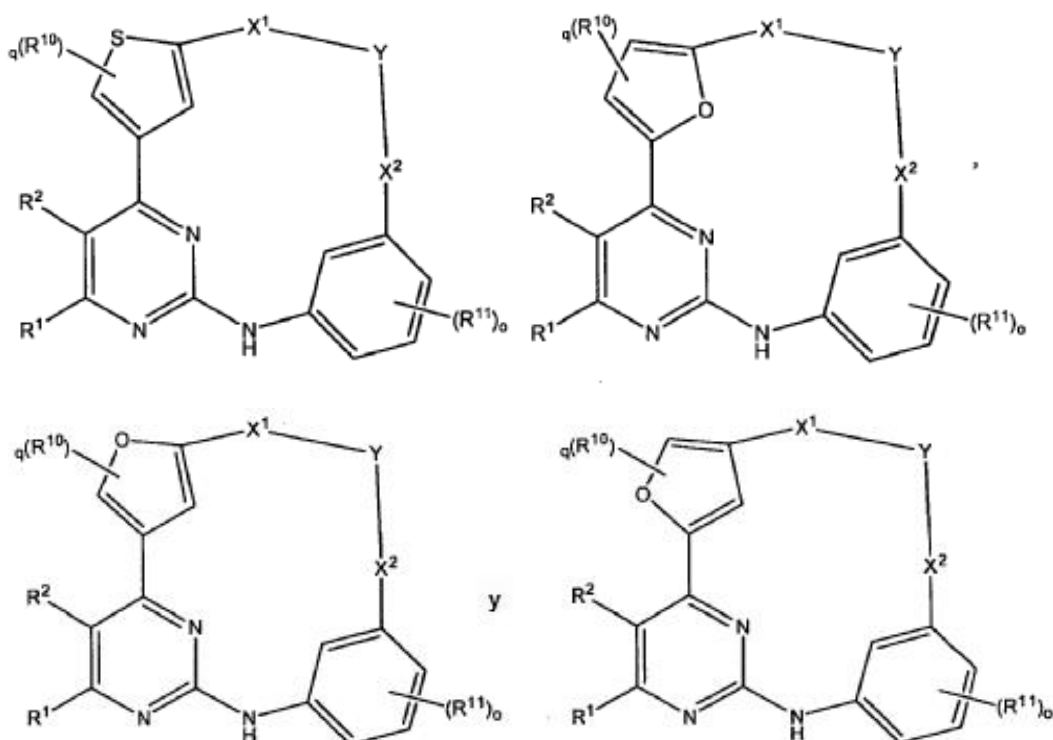
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Ar^2 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste en:



10 en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilalquilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxiarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $-COOH$, $-COR^3$, $-COOR^3$, $-CONHR^3$, $-NHCOR^3$, $-NHCOOR^3$, $-NHCONHR^3$, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, $-SR^3$, $R^4S(O)R^6-$, $R^4S(O)_2R^6-$, $R^4C(O)N(R^5)R^6-$, $R^4SO_2N(R^5)R^6-$, $R^4N(R^5)C(O)R^6-$, $R^4N(R^5)SO_2R^6-$, $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6-$ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

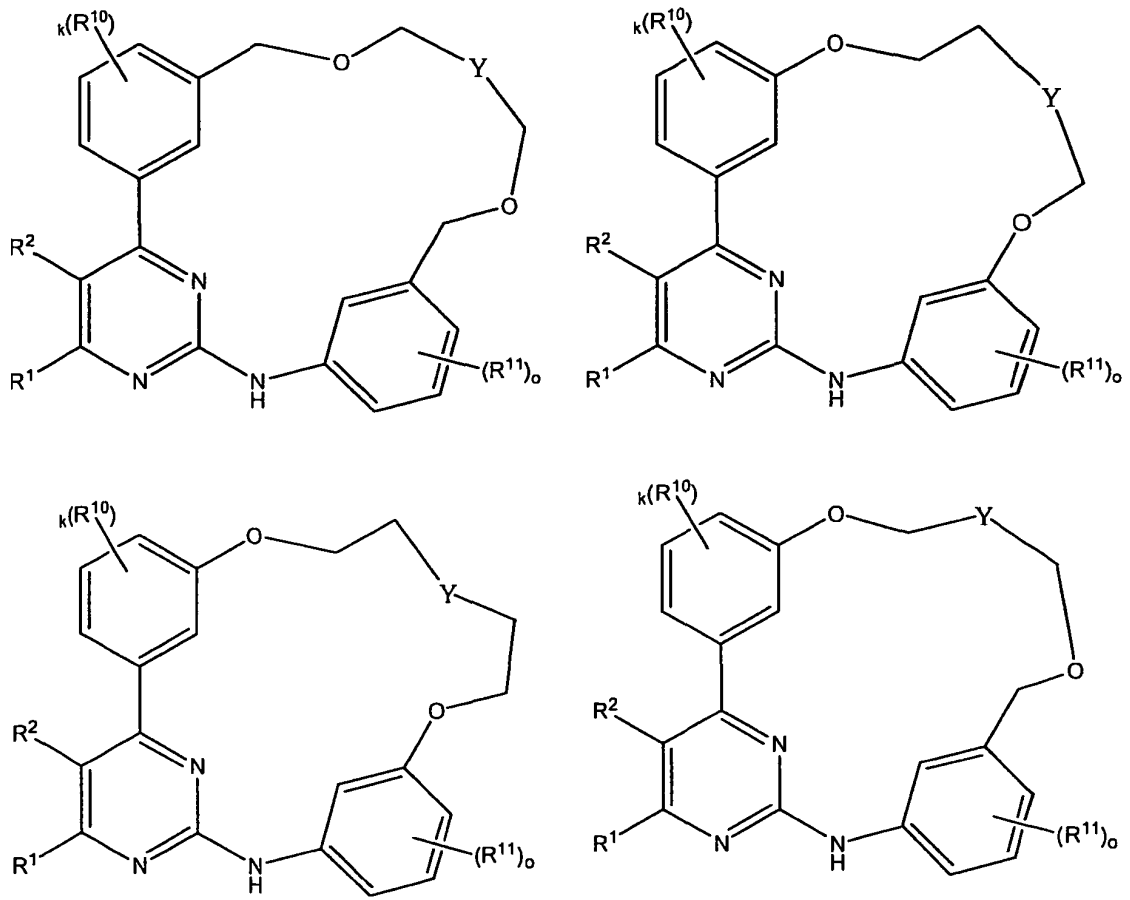


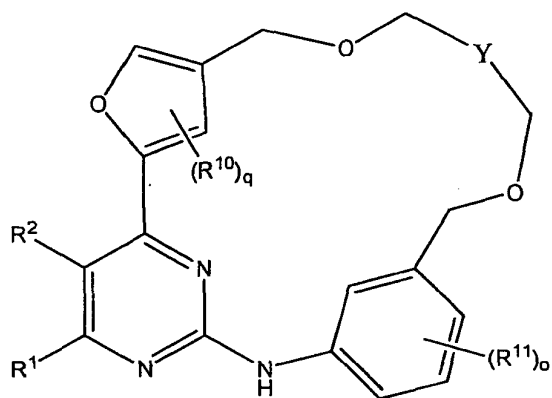
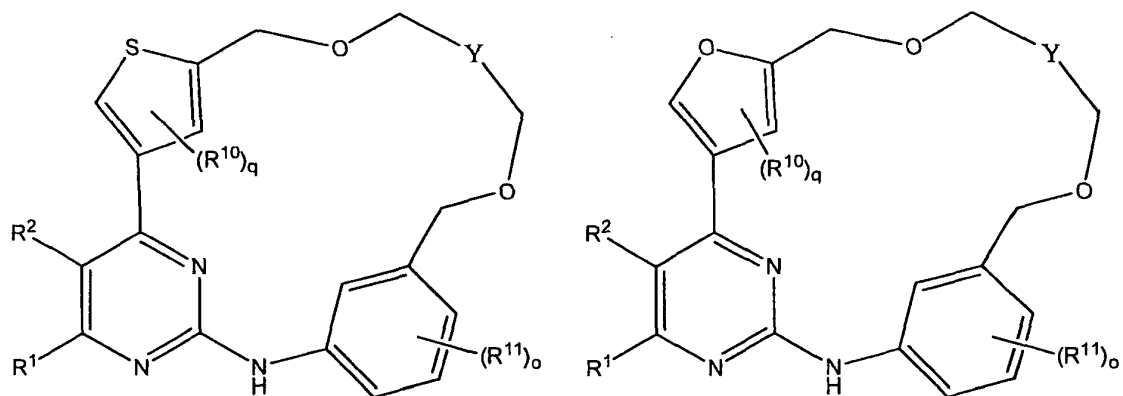
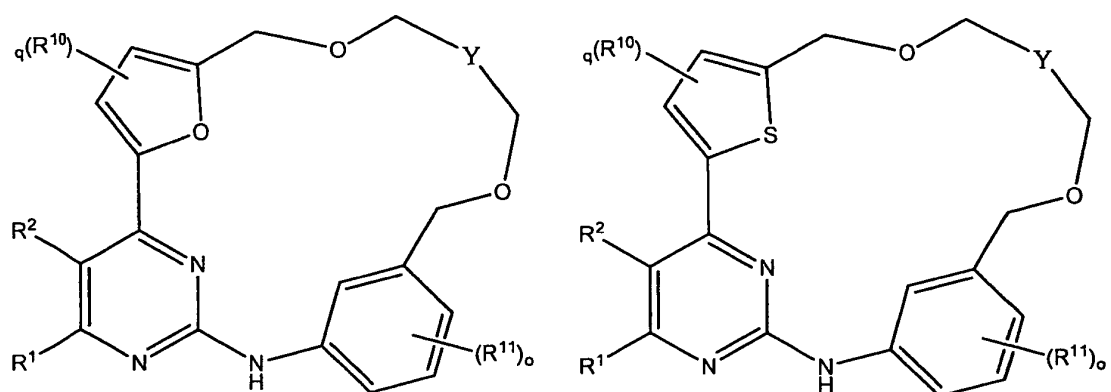
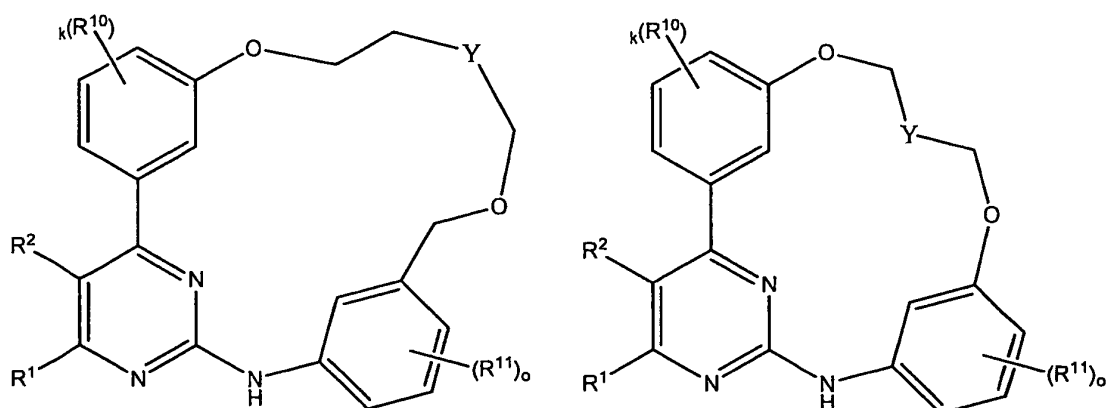


en donde R¹, R², R¹⁰, R¹¹, k, X¹, X², Y, q y o son como se han definido anteriormente,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en:
- (a) -O-alkil(C₁₋₅)-,
 - (b) -alkil(C₁₋₅)-O- y
 - (c) -alkil(C₁₋₅)-O-alkilo(C₁₋₅).
- 10 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en:
- (a) -OCH₂-
 - (b) -CH₂O-,
 - (c) -OCH₂CH₂-,
 - (d) -CH₂CH₂O-,
 - (e) -CH₂OCH₂- y
 - (f) -CH₂CH₂OCH₂-.
- 15 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X² se selecciona a partir del grupo que consiste en:
- 20 (a) -OCH₂-
 - (b) -CH₂O-,
 - (c) -OCH₂CH₂-,
 - (d) -CH₂CH₂O-,
 - (e) -CH₂OCH₂- y
 - 25 (f) -CH₂CH₂OCH₂-.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

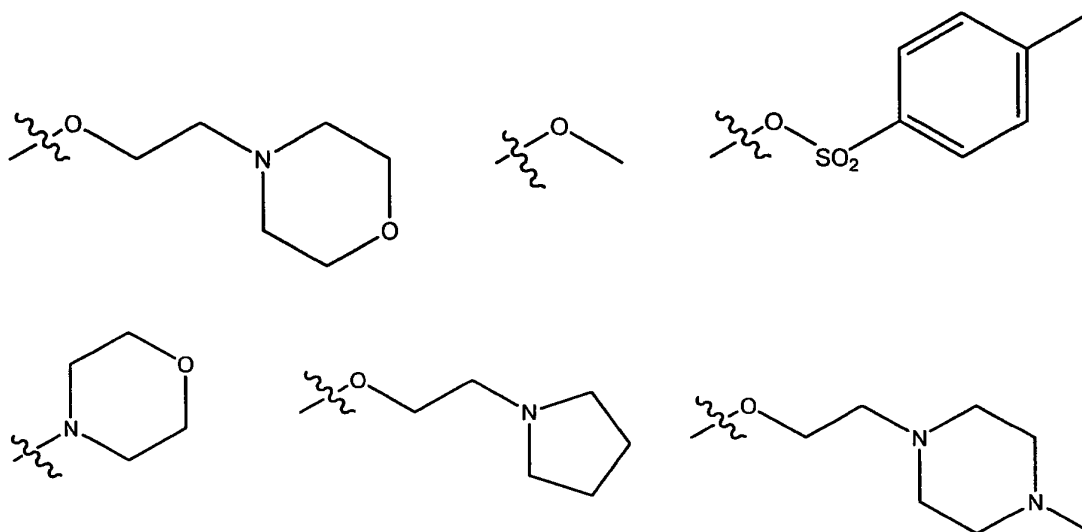


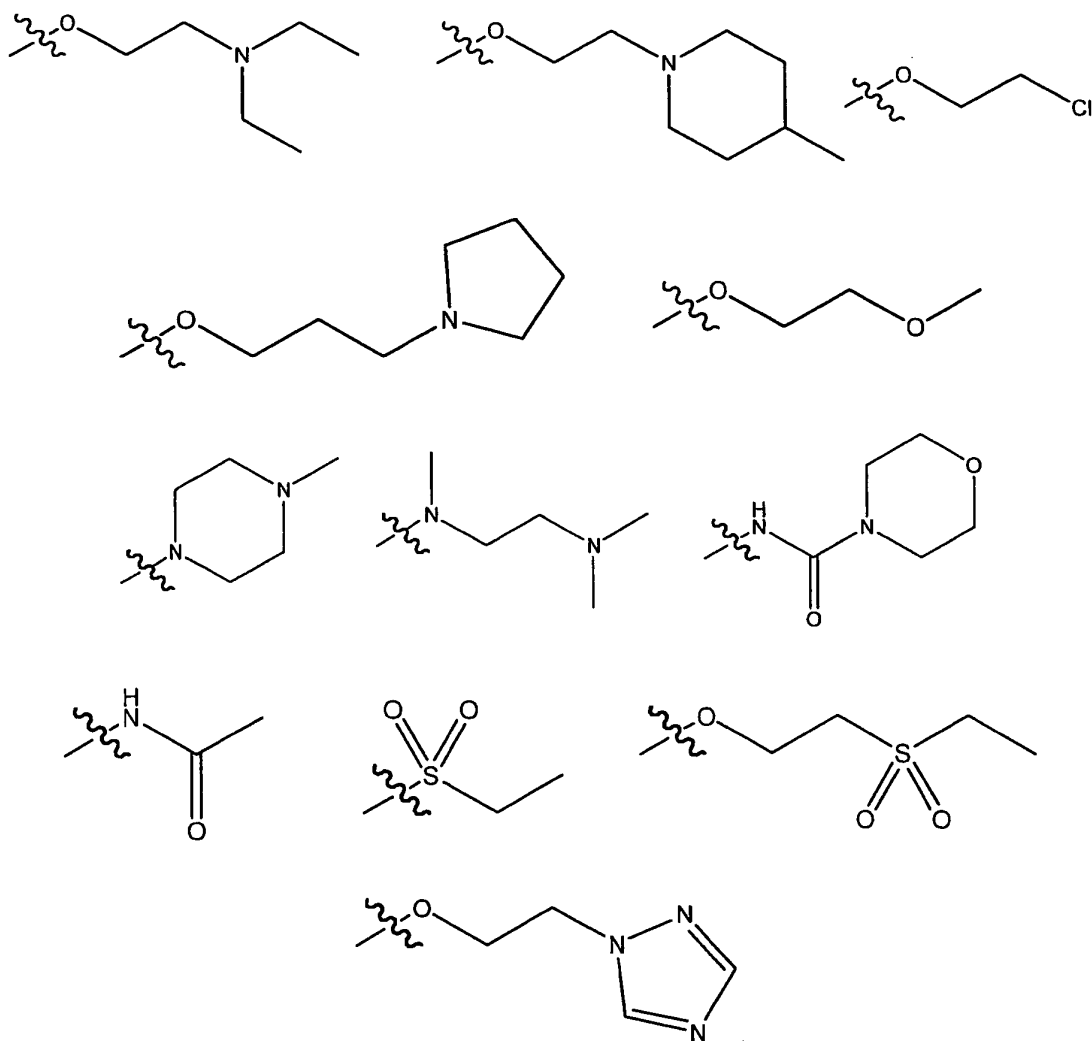


en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , k, Y, q y o son como se han definido anteriormente,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 y R^2 son H.
- 5 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6 o 10, en donde R^{10} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, halógeno, amino, alquilo, haloalquilo, haloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi y alcoxialquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
- 10 13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde R^{10} se selecciona a partir del grupo que consiste en H, hidroxilo, metoxi, fluoro, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo y 2-morfolino-etoxi, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 o 10, en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en H, alcoxi, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo y arilsulfoniloxi, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
15. Un compuesto según las reivindicaciones 5, 6, 10 o 14, en donde cada R^{11} se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en:



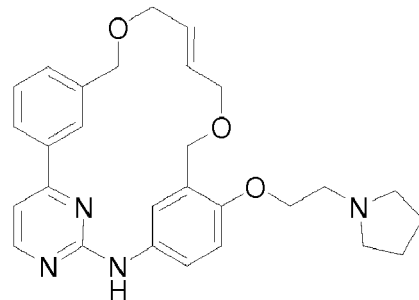
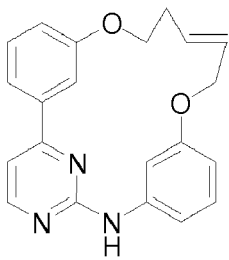
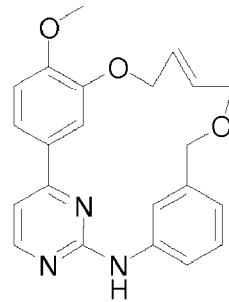
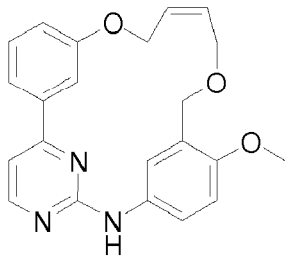
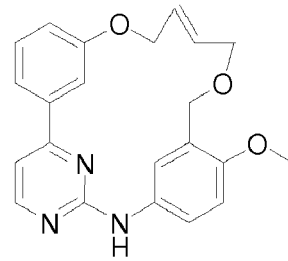
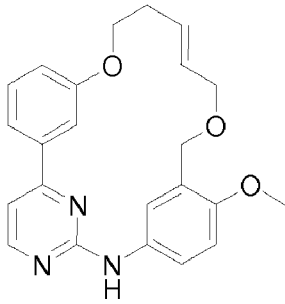
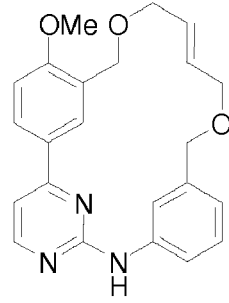
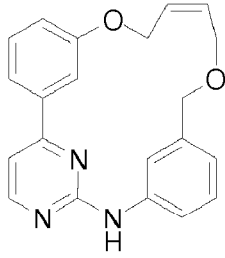
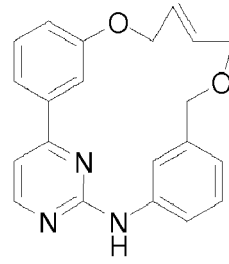
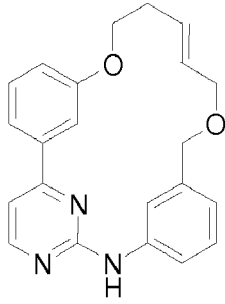


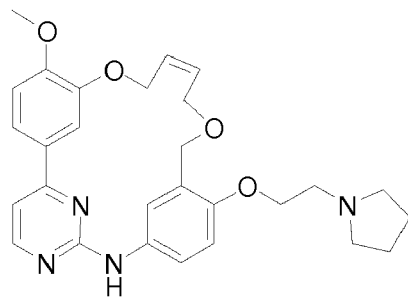
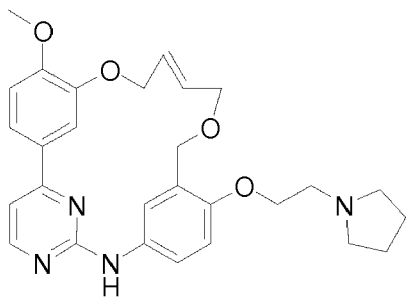
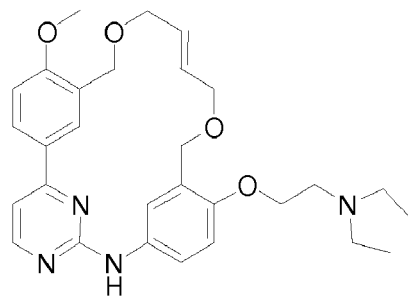
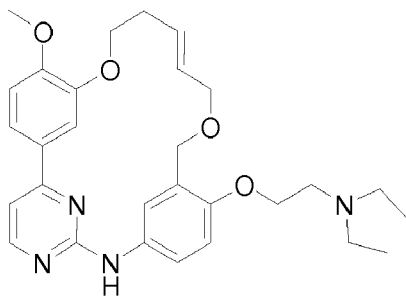
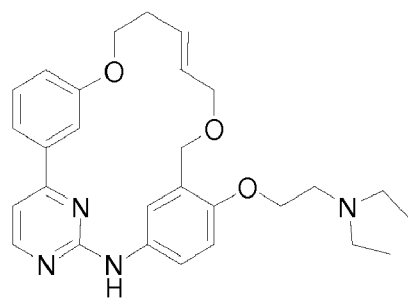
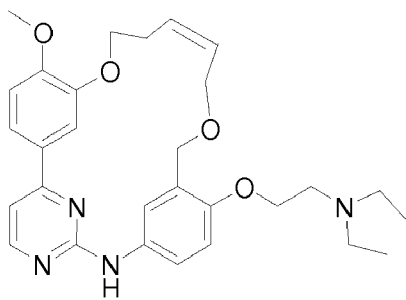
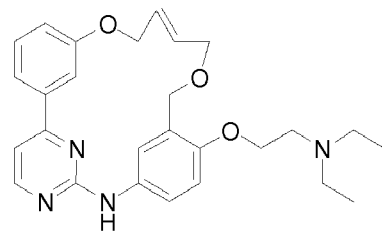
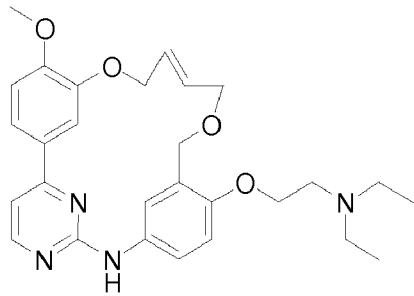
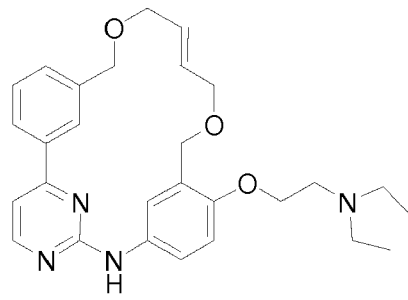
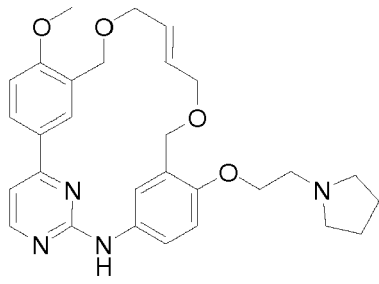
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde Y se selecciona a partir del grupo que consiste en:

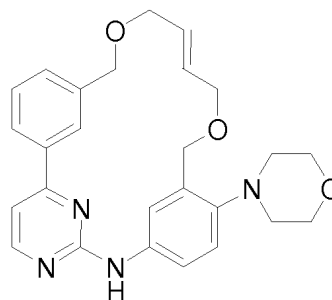
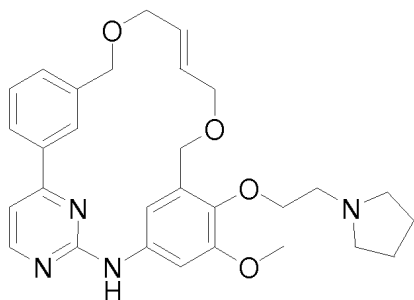
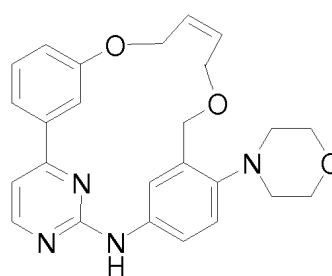
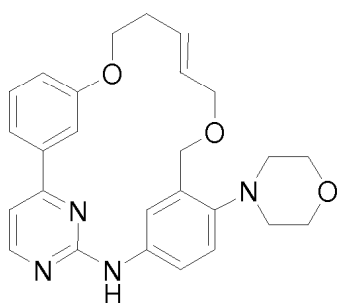
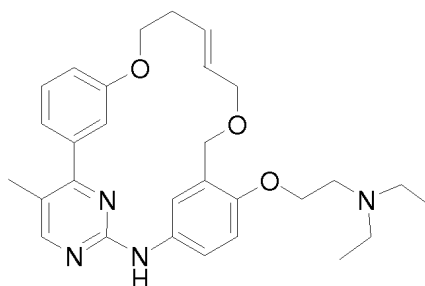
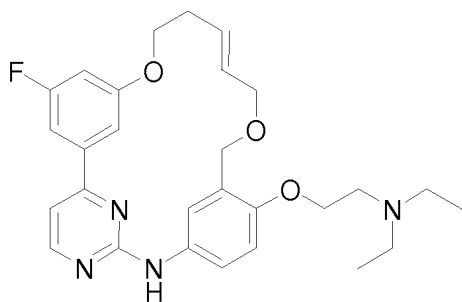
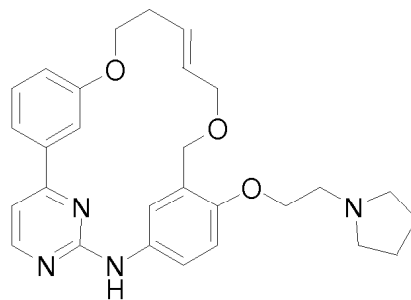
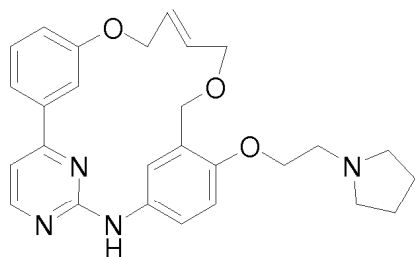
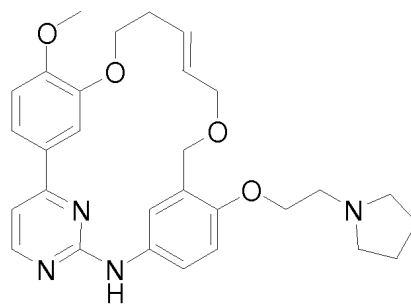
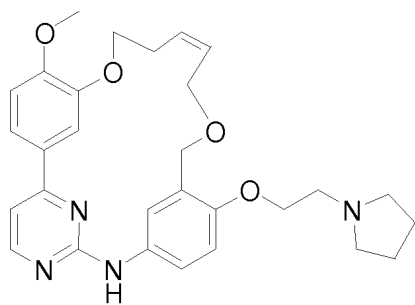


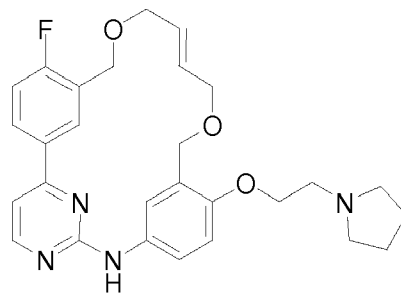
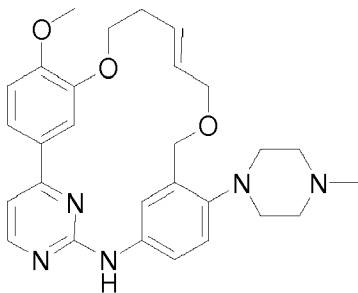
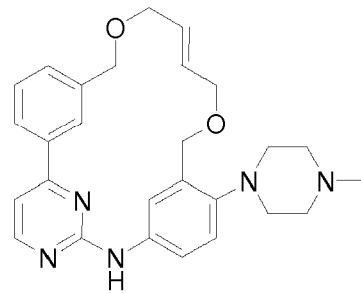
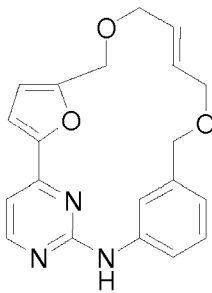
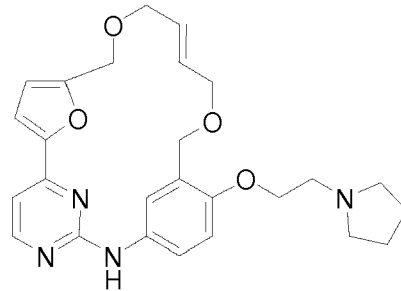
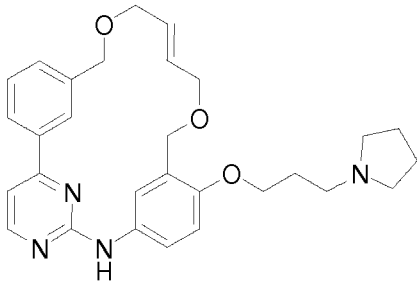
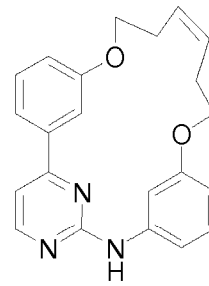
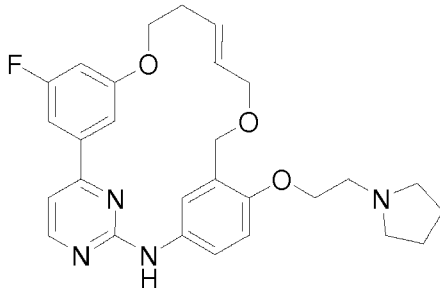
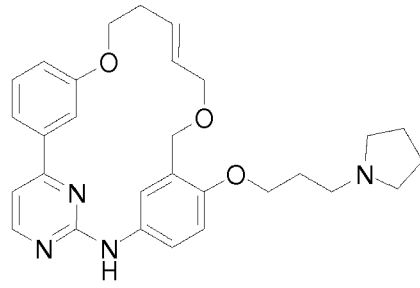
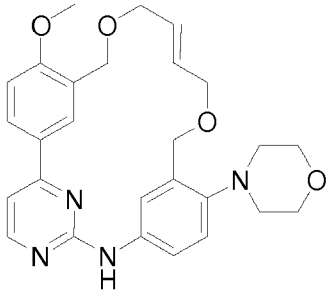
5 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el sustituyente opcional se selecciona a partir del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, halogenoalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alquilquilo, heteroarilquilo, arilquilo, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ y acilo.

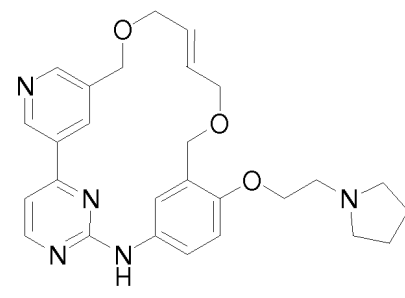
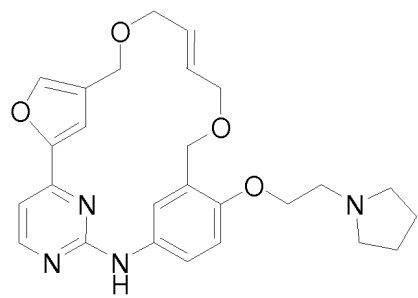
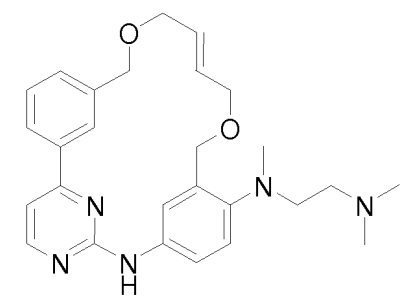
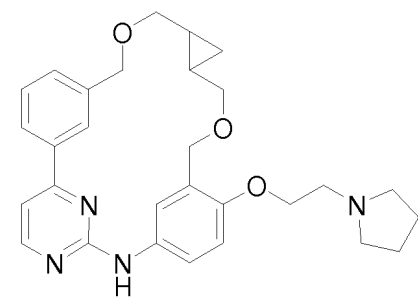
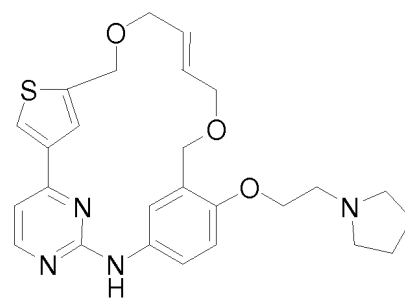
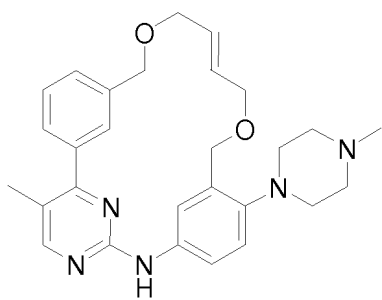
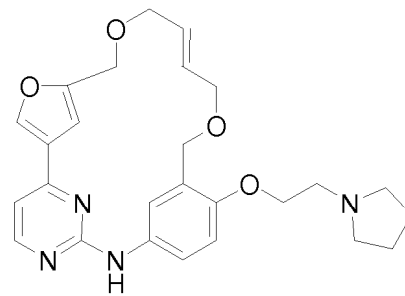
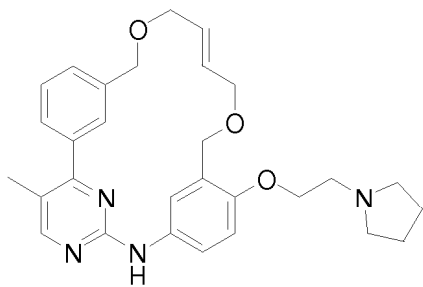
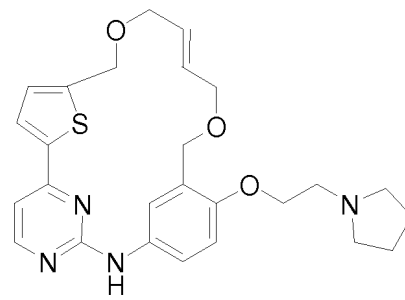
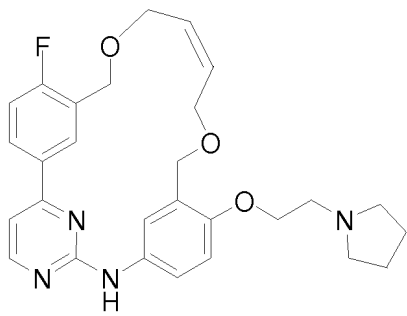
18. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

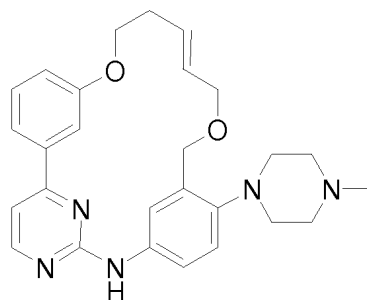
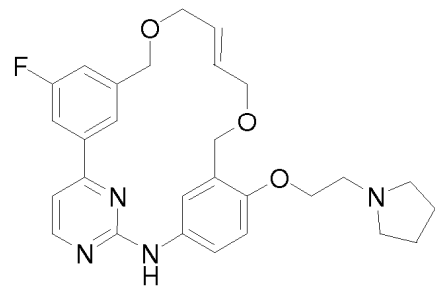
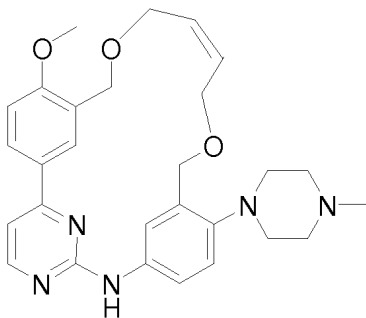
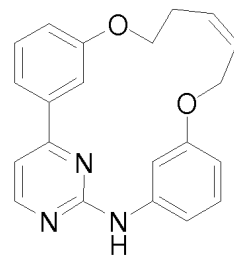
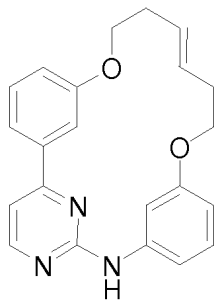
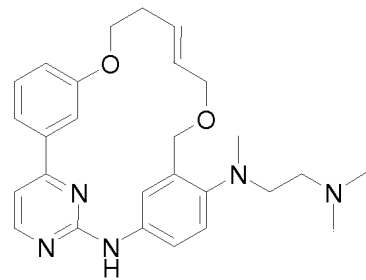
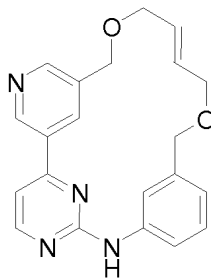
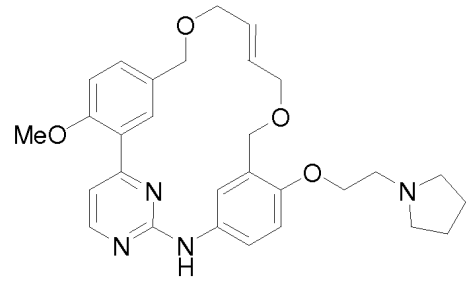
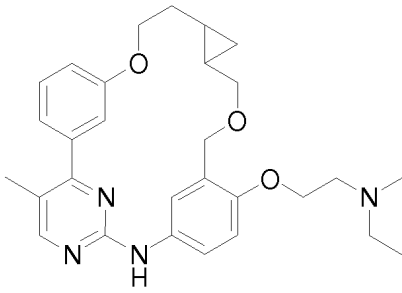






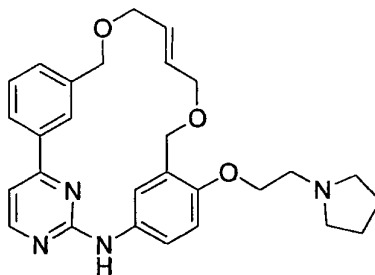






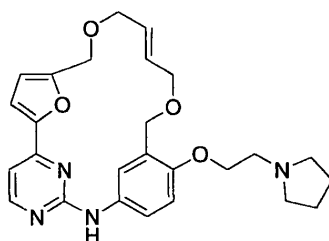
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 22. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para inhibir una o varias proteínas cinasas *in vitro*.

23. Un uso según la reivindicación 22, en donde una o varias proteínas cinasas son una proteína cinasa dependiente de ciclina o una proteína cinasa de tirosina.

15 24. Un uso según la reivindicación 23, en donde la cinasa dependiente de ciclina es una cinasa CMCG del Grupo I que se selecciona a partir del grupo que consiste en CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddcdc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B y OsC2R o un equivalente funcional de las mismas.

25. Un uso según la reivindicación 24, en donde la cinasa CMCG del Grupo I es CDK2.

26. Un uso según la reivindicación 23, en donde la proteína cinasa de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo VII o una proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV.

20 27. Un uso según la reivindicación 26, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII se selecciona a partir del grupo que consiste en TYK2, JAK1, JAK2 y HOP o un equivalente funcional de las mismas.

28. Un uso según la reivindicación 26 o 27, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII es JAK2 o un equivalente funcional de la misma.

29. Un uso según la reivindicación 28, en donde la JAK2 incluye una mutación de V a F en la posición 617.

25 30. Un uso según la reivindicación 26, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV se selecciona a partir del grupo que consiste en PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Fik2, FLT1, FLT2, FLT3 y FLT4 o un equivalente funcional de las mismas.

31. Un uso según la reivindicación 30, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV es FLT3 o un equivalente funcional de la misma.

30 32. Un uso según la reivindicación 31, en donde la FLT3 incluye una duplicación interna en tándem de los aminoácidos VDFREYEDH en la posición 592-601.

33. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en un método de tratamiento de una afección en un animal en el cual la inhibición de una o varias proteínas cinasas puede prevenir, inhibir o

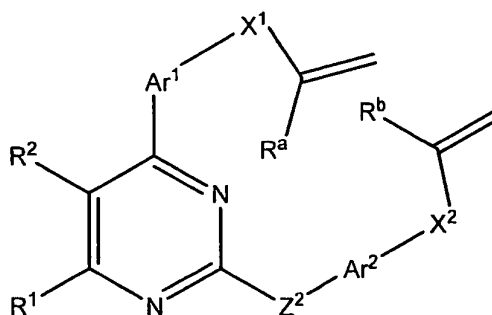
mejorar la patología o la sintomatología de la afección.

34. Un compuesto para uso según la reivindicación 33, en donde la o las proteínas cinasas son una proteína cinasa dependiente de ciclina o una proteína cinasa de tirosina.
- 5 35. Un compuesto para uso según la reivindicación 34, en donde la cinasa dependiente de ciclina es una cinasa CMCG del Grupo I seleccionada a partir del grupo que consiste en CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddcdc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B y OsC2R o un equivalente funcional de las mismas.
- 10 36. Un compuesto para uso según la reivindicación 35, en donde la cinasa CMCG del Grupo I es CDK2 o un equivalente funcional de la misma.
- 15 37. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, en donde la afección se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de próstata, retinoblastoma, neoplasma maligno de mama, tumor maligno de colon, hiperplasia del endometrio, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células hepáticas, neoplasma maligno del páncreas, leucemia mieloide, carcinoma cervical, tumor fibroide, adenocarcinoma del colon, leucemia de linfocitos T, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, cáncer de ovario, restenosis, astrocitoma, neoplasmas de la vejiga, neoplasmas musculoesqueléticos y enfermedad de Alzheimer.
- 20 38. Un compuesto para uso según la reivindicación 34, en donde la proteína cinasa de tirosina es una proteína cinasa de tirosina del Grupo VII o una proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV.
39. Un compuesto para uso según la reivindicación 38, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII se selecciona a partir del grupo que consiste en TYK2, JAK1, JAK2 y HOP o un equivalente funcional de las mismas.
40. Un compuesto para uso según la reivindicación 39, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo VII es JAK2 o un equivalente funcional de la misma.
- 25 41. Un compuesto para uso según la reivindicación 40, en donde la JAK2 incluye una mutación de V a F en la posición 617.
42. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en donde la afección se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma de mama, cáncer de ovario, carcinoma de colon, cáncer de próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicos, queloides, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión pulmonar y degeneración de la retina.
- 30 43. Un compuesto para uso según la reivindicación 38, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV se selecciona a partir del grupo que consiste en PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Flk2, FLT1, FLT2, FLT3 y FLT4 o un equivalente funcional de las mismas.
- 35 44. Un compuesto para uso según la reivindicación 43, en donde la proteína cinasa de tirosina del Grupo XIV es FLT3 o un equivalente funcional de la misma.
45. Un compuesto para uso según la reivindicación 44, en donde la FLT3 incluye una duplicación interna en tándem de los aminoácidos VDFREYEDH en la posición 592-601.
- 40 46. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45, en donde la afección se selecciona a partir del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicos, leucocitosis, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de linfocitos T aguda, trastornos mieloproliferativos y leucemia mielomonocítica crónica.
- 45 47. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con cinasa.
48. Un compuesto para uso según la reivindicación 47, en donde el trastorno relacionado con cinasa es un trastorno proliferativo.
- 50 49. Un compuesto para uso según la reivindicación 48, en donde el trastorno proliferativo se selecciona a partir del grupo que consiste en trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, leucemia de linfocitos B aguda, leucocitosis, enfermedad de Hodgkin, linfoma

de linfocitos B, leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma de mama, cáncer de ovario, carcinoma de colon, cáncer de próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicos, queloides, retinoblastoma, neoplasma maligno de mama, tumor maligno de colon, hiperplasia del endometrio, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células hepáticas, neoplasma maligno del páncreas, leucemia mieloide, carcinoma cervical, tumor fibroide, adenocarcinoma del colon, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, cáncer de ovario, restenosis, astrocitoma, neoplasmas de la vejiga y neoplasmas musculoesqueléticos.

- 5 50. Un compuesto para uso según la reivindicación 48, en donde el trastorno proliferativo es cáncer.
51. Un compuesto para uso según la reivindicación 50, en donde el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico.
- 10 52. Un compuesto para uso según la reivindicación 51, en donde el tumor sólido es un tumor presente en un órgano o tejido o con metástasis procedente de los mismos seleccionado a partir del grupo que consiste en mama, ovario, colon, próstata, endometrio, hueso, piel, pulmón, hígado, páncreas, cuello uterino, cerebro, tejido neural, tejido linfático, vaso sanguíneo, vejiga y músculo.
- 15 53. Un compuesto para uso según la reivindicación 51, en donde el cáncer hematológico se selecciona a partir del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucocitosis, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de linfocitos T aguda, leucemia mielomonocítica crónica, metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y linfoma de linfocitos B.
- 20 54. Un método para sintetizar un compuesto de fórmula I según se define en la reivindicación 1, en donde el método incluye las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde R¹, R², R^a, R^b, Z², Ar¹, Ar², X¹ y X² son como se han definido en la reivindicación 1;

- (b) someter el compuesto a metátesis de cierre de anillo;
- 25 (c) opcionalmente hacer reaccionar el doble enlace formado de esta manera para formar un grupo cicloalquilo.
55. Un método según la reivindicación 54, en donde la etapa (b) implica tratar la sal de ácido trifluoroacético (TFA) o de ácido clorhídrico (HCl) del compuesto con 5-10% molar de catalizador de Grubbs de 2^a generación en diclorometano a 40°C.
- 30 56. Un método según la reivindicación 54 o 55, en donde la etapa (c) incluye tratar el producto de la metátesis con una solución etérea preparada recientemente de diazometano (CH₂N₂) en diclorometano/dioxano a 0°C.