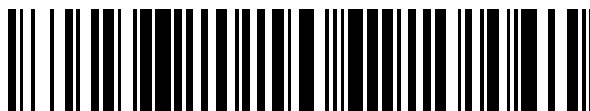


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 628**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2009** **E 09762895 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 2300457**

54 Título: **Pirroles sustituidos y métodos de uso**

30 Prioridad:

10.10.2008 US 104618 P

11.06.2008 US 60752 P

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

17.11.2014

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

GAZZARD, LEWIS J. y

LYSSIKATOS, JOSEPH P.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 522 628 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

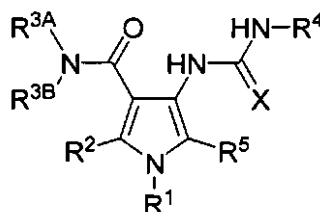
Pirroles sustituidos y métodos de uso

La invención se refiere a compuestos de pirrol sustituidos que son útiles como inhibidores de quinasas, más específicamente útiles como inhibidores de quinasa de control 1 (chk1), por lo tanto útiles como agentes terapéuticos contra el cáncer. La invención también se refiere a composiciones, más específicamente, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y sus usos médicos para tratar varias formas de cáncer y trastornos hiperproliferativos.

Las células individuales se replican haciendo una copia exacta de sus cromosomas, y después segregándolos en células separadas. Este ciclo de replicación de ADN, separación de cromosomas y división se regula por mecanismos dentro de la célula que mantienen el orden de las etapas y aseguran que cada etapa se lleve a cabo de forma precisa. Los puntos de control del ciclo celular están involucrados en esos procesos (Hartwell et al., Science, 3 de Nov. de 1989, 246(4930):629-34) en donde las células pueden detenerse para asegurar que los mecanismos de reparación de ADN tienen tiempo para actuar antes de continuar a lo largo del ciclo celular hasta la mitosis. Hay dos de estos puntos de control en el ciclo celular, el punto de control G1/S que está regulado por p53 y el punto de control G2/M que está controlado por la serina/treonina quinasa, quinasa de control 1 (chk1).

Chk1 y Chk2 no están relacionadas estructuralmente aunque las serina/treonina quinasas funcionalmente solapantes se activan en respuesta a estímulos genotóxicos (revisado en Bartek et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001, vol. 2, págs. 877-886). Chk1 y Chk2 retransmiten las señales de punto de control de la ATM y ATR, que las fosforila y activa. Chk2 es una proteína estable expresada a lo largo del ciclo celular, activada principalmente por ATM en respuesta a rupturas de ADN bicatenario (DSB). Por el contrario, la expresión de la proteína Chk1 está principalmente restringida a las fases S y G2. En respuesta a daño en el ADN, Chk1 se fosforila y activa por ATM/ATR, lo que da como resultado la detención del ciclo celular en las fases S y G2/M para permitir la reparación del daño en el ADN (revisado en Cancer Cell, Bartek y Lukas, Volumen 3, 5ª edición, mayo de 2003, páginas 421-429. Se ha demostrado que la inhibición de Chk1 anula la detención del ciclo celular, lo que conduce a una muerte potenciada de células tumorales después del daño en el ADN por varios agentes quimioterapéuticos. Las células que carecen de puntos de control de G1 son particularmente dependientes de los puntos de control de S y G2/M y se espera por lo tanto que sean más sensibles a tratamiento quimioterapéutico en presencia de un inhibidor de chk1, mientras que se puede predecir que las células normales con puntos de control de G1 funcionales sufran menor muerte celular.

La invención se refiere generalmente a pirroles sustituidos de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos, y/o sales de los mismos) con actividad inhibidora de quinasas, más específicamente con actividad inhibidora de chk1. Los compuestos de la presente invención son también útiles como inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), quinasa KDR, y tirosina quinasa similar a FMS (FLT3). Por consiguiente, los compuestos de la invención y composiciones de las mismas son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tal como el cáncer.



(I)

R¹ es fenilo o heteroarilo donde dicho fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -S(O)_pR⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(O)OR⁷, -NR⁸C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸SO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, y R⁹; R² es H, cloro, flúor, o CN;

R^{3A} y R^{3B} son independientemente H, alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -S(O)_pR⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(O)OR⁷, -NR⁸C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸SO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, y R⁹;

R^{3A} y R^{3B} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -S(O)_pR⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(O)OR⁷, -NR⁸C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸SO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, y R⁹;

X es O o N(R⁶);

R⁶ es H, CN, o alquilo C₁-C₂ donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados entre OH, O(alquilo C₁-C₂), flúor, y ciclopropilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, o (CH₂)₀₋₁-heterociclilo de 4-5 miembros, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, O(alquilo C₁-C₂), flúor y cicloalquilo C₃-C₅, y dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH;

R⁵ es H, cloro, flúor, o CN;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

cada aparición de R⁷ y R⁸ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R¹⁰,

R^{3A} y R^{3B} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R¹⁰;

R⁹ es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R¹⁰,

cara R¹⁰ es independientemente halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -OR¹¹, -S(O)_pR¹¹, -NR¹²C(O)R¹¹, -NR¹²C(O)OR¹¹, -NR¹²C(O)NR¹¹R¹², -NR¹²SO₂R¹¹, -OC(O)R¹¹, -OC(O)NR¹¹R¹², -S(O)₂NR¹¹R¹², o R¹³,

cada aparición de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R¹⁴; R¹¹ y R¹² se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R¹⁴;

R¹³ es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R¹⁴,

cara R¹⁴ es independientemente halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶, -OR¹⁵, -S(O)_pR¹⁵, -NR¹⁶C(O)R¹⁵, -NR¹⁶C(O)OR¹⁵, -NR¹⁶C(O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁶SO₂R¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, o R¹⁷,

cada aparición de R¹⁵ y R¹⁶ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆); y

R¹⁷ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆).

La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico. Las presentes composiciones son por lo tanto útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano), tales como cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para trastorno hiperproliferativo, como cáncer, en un mamífero.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento celular anormal o un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

10 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de forma alguna a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes, y materiales similares incorporados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo pero sin limitación los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas, o similares, esta solicitud será la determinante.

20 El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical saturado lineal o ramificado de hidrocarburo monovalente de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

35 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un doble enlace sp_2 , donde el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

40 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, triple enlace sp . Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propilino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o de 6 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los anillos carbocíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos de anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

50 "Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-14 átomos de carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

60 Las expresiones "heterociclo," "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles enlaces en el anillo) de 3 a 14 átomos de anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos C, donde uno o más átomos del anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S) o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o

[6,6] o un sistema puenteado [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2] o [3.2.2]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968). en particular, Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta hoy), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tictanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en donde los átomos del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 o 6 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los mismos es aromático) de 5-16 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinilo.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados con carbono (unidos a carbono) o nitrógeno (unidos a nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heteroarilos o heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tiofeno, pirrol o pirrolidina, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heteroarilos o heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, 2-oxo-1,2-dihidropiridina, o 4-oxo-1,4-dihidropiridina; posición 2 de un isoindol, o isoindolina; posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas, tales como $N^+ \rightarrow O$, $S(O)$ y $S(O)_2$.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento como a medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, como el desarrollo o proliferación del cáncer. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización en la evolución de la enfermedad, mejora o alivio de la patología, y remisión (tanto total o parcial), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también significa prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o el trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o el trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la afección o el trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, (i) trata o previene la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección, o trastorno descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retrasar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, por evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o mediante la determinación de la tasa de respuesta (RR).

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de forma intercambiable en esta solicitud. "Crecimiento celular anormal", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo

contrario, se refiere a crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales. Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o mediante la sobreexpresión de tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que sucede una activación aberrante de otra tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que prolifera por tirosina quinasa receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por activación aberrante de serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que sucede una activación aberrante de otra serina/treonina quinasa.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los tumores incluyen tumores sólidos y líquidos. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, mieloma, y neoplasias leucémicas o linfoides. Ejemplos más particulares de este tipo de cánceres incluyen cáncer espinocelular (por ejemplo, cáncer espinocelular epitelial), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y cáncer espinocelular del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, tumores cerebrales malignos, melanoma, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, cáncer de cabeza y cuello, así como leucemia mielógena aguda (AML).

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU 11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonaftamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), sulfonatos de alquilo y busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocina, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilaminas incluyendo altretamina, trietilenamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomeamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sacrodictina; espongistatina, análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona, antiadrenérgicos, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamidato; ácido aminolevulínico; eniluracilo; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicouona, elfornitina; acetato de eliptinio, una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio, lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol; nitraerina; pentostatina, fenamet; pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbazona, complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina, sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicouona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; dacarbazina, manomustina; mitobronitol; mitolactol, pipobroman, gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); clorambucil; 6-tioguanina; mercaptopurina; ifosfamida; mitoxantrona, novantrona; edatrexato, daunomicina; aminopterina, capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; difluorometilomitina (DMFO); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer); formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina en el nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de MEK (MAP quinasa quinasa), como XL518 (Exelixis, Inc.) y AZD6244 (Astrazeneca); inhibidores de Raf, como XL281 (Exelixis, Inc.), PLX4032 (Plexikon), e ISIS5132 (Isis Pharmaceuticals); inhibidores de mTor (diana de mamífero de rapamicina), como rapamicina, AP23573 (Ariad Pharmaceuticals), temsirolimus (Wyeth Pharmaceuticals) y RAD001 (Novartis); inhibidores de PI3K (fosfoinositida-3 quinasa), como SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.), y GDC-0941 (Genentech); inhibidores de cMet, como PHA665752 (Pfizer), XL-880 (Exelixis, Inc.), ARQ-197 (ArQule), y CE-355621; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos de un "agente quimioterapéutico" también incluyen un agente que dañe el ADN, tal como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino; carboplatino; ciclofosfamida, mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clomopazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalano, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; y temozolomida); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas similares a 5-fluorouracilo (5-FU) y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxurea y GEMZAR® (gemcitabina); antibióticos antitumorales, tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliceamicina, especialmente, caliceamicina gamma II y caliceamicina omega II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); antraciclinas como adriamicina, dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína de enediina relacionados), aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomycin, porfomicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, y zorrubicina; agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y NAVELBINE® (vinorelbina) y taxoides como taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones en nanopartículas diseñadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (docetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, RFS 2000, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, y camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán), e irinotecán y SN-38) y agentes citodiferenciadores (por ejemplo, retinoides, tales como ácido retinoico todo trans, ácido 13-cis retinoico y fenretinida); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Un "agente quimioterapéutico" también incluye un agente que modula la respuesta apoptótica incluyendo inhibidores de IAP (inhibidores de proteínas de apoptosis), tal como AEG40826 (Aegera Therapeutic); e inhibidores de bcl-2, tal como GX15-070 (Gemin X Biotechnologies), CNDO103 (Apogosisol; Coronado Biosciences), HA14-1 (2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo), AT101 (Ascenta Therapeutics), ABT-737 y ABT-263 (Abbott); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

El término "profármaco" como se usa en esta solicitud se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto de la invención que es capaz de ser activado enzimáticamente o hidrolíticamente o convertido en la forma parental más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, págs. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), págs. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen ésteres, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivatizarse en forma de profármaco para su uso en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos como los descritos anteriormente.

un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil

para suministrar un fármaco (como inhibidores de chk divulgados en el presente documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma están dispuestos comúnmente en formación de bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas.

5 El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

10 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

15 El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución y conectividad química, pero diferentes orientaciones espaciales de sus átomos que no pueden interconvertirse mediante rotación alrededor de enlaces simples.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tal como cristalización, electroforesis y cromatografía.

25 "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por tanto existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activos, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

45 El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace. Por ejemplo, cualquier referencia a una estructura de 2-hidroxipiridina incluye su tautómero 2-oxo-1,2-dihidropiridina, también conocido como 2-piridona, y vice versa.

50 La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato" etanosulfonato, bencensulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga del compuesto progenitor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. De este modo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/ uno o más contraiones.

65

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, de potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con el resto de ingredientes que componen una formulación y/o con el mamífero que se va a tratar con la anterior.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBZ), 2-(trimetilsilil)etoximetilol (SEM) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y *t*-butildimetilsililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Las expresiones "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de la Fórmula (I)", a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos de Fórmula I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos de Fórmula (I), donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están reemplazados por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención proporciona pirroles sustituidos de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) como se describen anteriormente con actividad inhibidora de quinasas, como actividades inhibidoras de chk1, chk2, GSK-3, KDR y/o FLT3. Los presentes compuestos son particularmente útiles como inhibidores de la quinasa chk1.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^1 es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, y R^9 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I). En determinadas realizaciones de la presente invención, R^1 es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente seleccionados entre halo, CN, y CF_3 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^2 es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3A} es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3B} es H, cicloalquilo o heterociclilo, donde dicho cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, y R^9 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3B} es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, y R^9 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3B} es cicloalquilo opcionalmente sustituido con $-NR^7R^8$; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3B} es heterociclilo saturado monocíclico de 4-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, y R^9 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3B} es piperidinilo, pirrolidinilo, azepanilo, o azetidínilo, donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, azepanilo, o azetidínilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, y R^9 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3B} es piperidinilo; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^{3A} y R^{3B} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, y R^9 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, X es O; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En determinadas realizaciones de la presente invención, X es $N(R^6)$ y R^6 es H, o CN; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

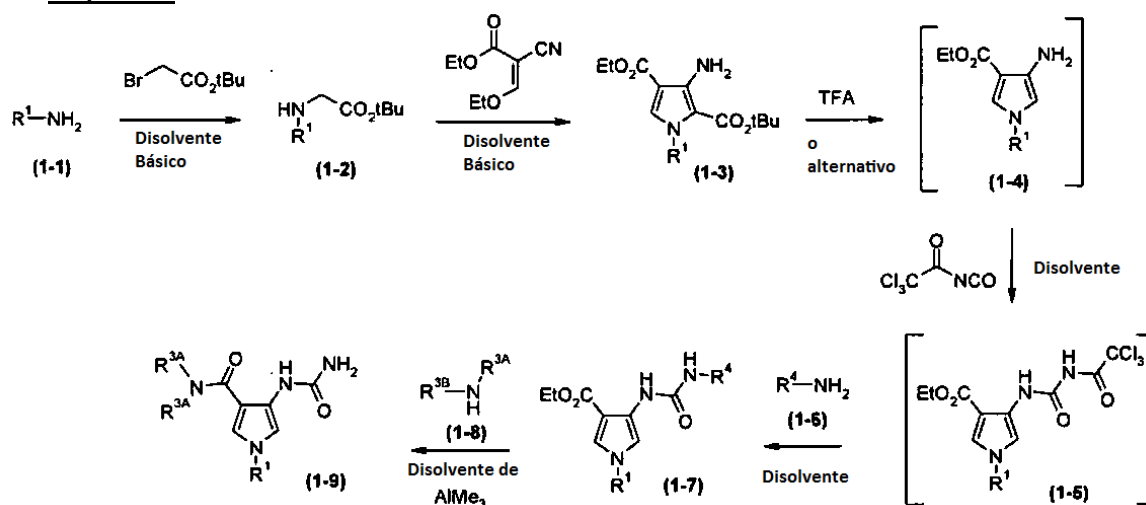
En determinadas realizaciones de la presente invención, R^4 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , n-propilo, i-propilo, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, ciclopropilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , o CH_2CF_3 ; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En determinadas realizaciones de la presente invención, R^4 es ciclobutilo, N-3-oxetanilo, (2-oxetanil)metilo, (3-oxetanil)metilo, (2-tetrahidrofuranil)metilo, o (3-tetrahidrofuranil)metilo; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En determinadas realizaciones de la presente invención, R^5 es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I), o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos del título descritos en los EJEMPLOS 1-21.

Los presentes compuestos se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas a continuación o por métodos conocidos en la técnica. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles, o prepararse usando métodos sintéticos conocidos.

Por ejemplo, los pirroles de N-arilo de fórmula (1-9), (2-6), (3-3) o (4-12) pueden prepararse usando las rutas sintéticas indicadas en los Esquemas 1-4.

Esquema 1

Los compuestos de fórmula (1-1) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles, o prepararse usando métodos sintéticos bien conocidos. Pueden hacerse reaccionar con un alfa-haloacetato, como bromoacetato de *tert*-butilo, en presencia de una base, como trietilamina o *N,N*-diisopropilamina, con la adición opcional de un catalizador de transferencia de fases, como yoduro de *tert*-butilamonio, en un disolvente adecuado, como THF, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 65 °C, para obtener compuestos de fórmula (1-2).

Los compuestos de fórmula (1-2) pueden convertirse a compuestos de fórmula (1-3) por reacción con alcoxiaacrilonitrilo, como etil(etoximetil)cianoacetato, en presencia de una base, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura entre temperatura ambiente y 120 °C.

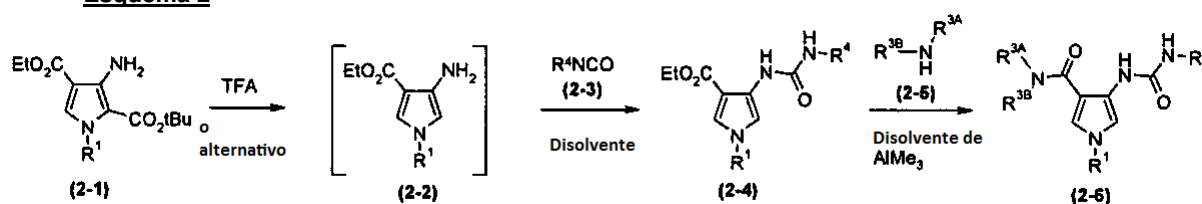
Los compuestos de fórmula (1-4) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (1-3) por reacción con ácido trifluoroacético, con la adición opcional de un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, los compuestos de fórmula (1-4) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (1-3) por reacción con un ácido, como ácido clorhídrico 0,5-6,0 N, en un disolvente adecuado, como 1,4-dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (1-5) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (1-4) por reacción con isocianato de tricloroacetilo, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o diclorometano, a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula (1-5) pueden hacerse reaccionar con una amina (1-6), como amoníaco, en un disolvente adecuado, como metanol, a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, para obtener los compuestos de fórmula (1-7).

Los compuestos de fórmula (VI) (1-7) pueden hacerse reaccionar con una amina (1-8), como (S)-(+)-3-amino-1-Boc-piperidina, en presencia de un ácido de Lewis, como trimetilaluminio, en un disolvente inerte, como tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 65 °C. Debe entenderse que si los compuestos de fórmula (1-7) o (1-8) contienen un grupo protector, puede ser necesario desproteger los productos resultantes para producir compuestos de fórmula (1-9), o sales de los mismos, que pueden a continuación convertirse en la base libre correspondiente u otras sales farmacéuticamente aceptables por métodos estándar.

Los pirrolos de *N*-arilo de fórmula (2-6) pueden prepararse usando las rutas sintéticas indicadas en el Esquema 2.

Esquema 2

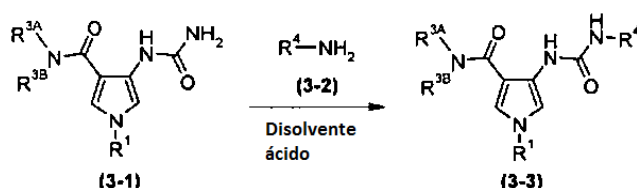
Los compuestos de fórmula (2-1) e intermedios de fórmula (2-2) pueden prepararse usando las rutas sintéticas indicadas en el Esquema 1.

Los intermedios de fórmula (2-4) pueden prepararse mediante tratamiento del intermedio (2-2) con un isocianato de alquilo (2-3), en un disolvente adecuado, tal como THF o dietil éter, a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (2-4) pueden hacerse reaccionar con una amina (2-5), como (S)-(+)-3-amino-1-Boc-piperidina, en presencia de un ácido de Lewis, como trimetilaluminio, en un disolvente inerte, como tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 65 °C. Los productos resultantes pueden necesitar desprotección para producir los compuestos de fórmula (2-6), o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los pirrolos de *N*-arilo de fórmula (3-3) pueden prepararse usando las rutas sintéticas indicadas en el Esquema 3.

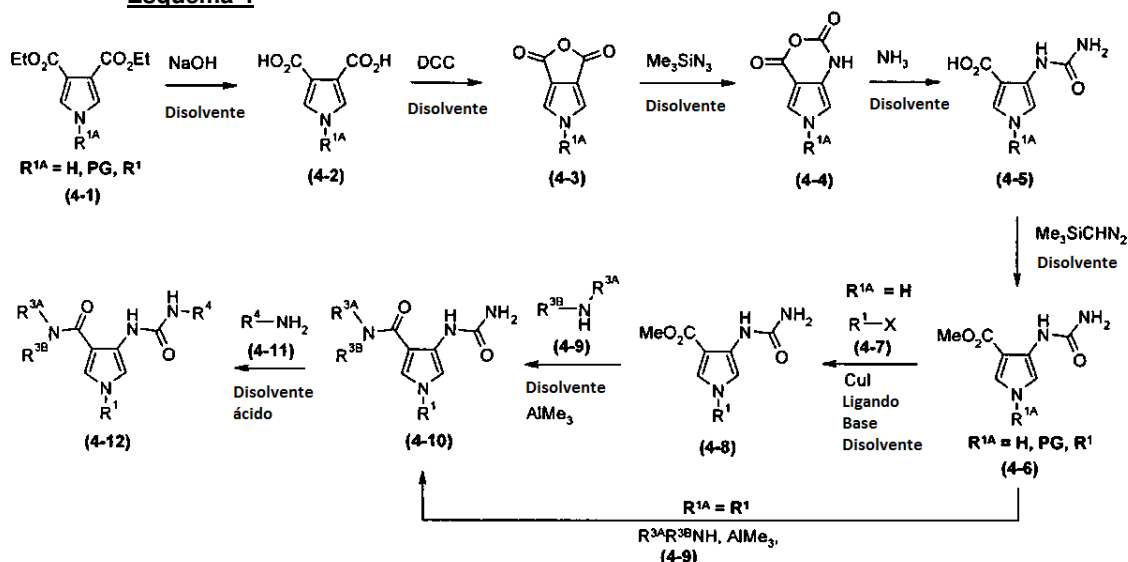
Esquema 3



Los intermedios de fórmula (3-1) pueden hacerse reaccionar con una amina (3-2), como 2-metoxietilamina o ciclopropanometilamina en presencia de un ácido, como ácido acético, en un disolvente de alto punto de ebullición adecuado, tal como tolueno, a una temperatura entre 100 °C y 150 °C. Los productos resultantes pueden necesitar desprotección para producir los compuestos de fórmula (3-3), o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los pirrolos de *N*-arilo de fórmula (4-13) pueden prepararse usando las rutas sintéticas indicadas en el Esquema 4.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (4-1) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles, o prepararse usando métodos sintéticos bien conocidos. Los compuestos de fórmula (4-2) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (4-1) con una base, como hidróxido de sodio o hidróxido potásico, en un disolvente adecuado, como metanol o etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 85 °C.

Los compuestos de fórmula (4-2) pueden convertirse a compuestos de fórmula (4-3) por reacción con un agente deshidratante, como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o THF, a una temperatura entre temperatura ambiente y 50 °C.

Los compuestos de fórmula (4-4) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (4-3) por reacción con trimetilsilil azida, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o THF, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 5 Los compuestos de fórmula (4-4) pueden convertirse a compuestos de fórmula (4-5) por reacción con amoníaco, en un disolvente adecuado, como dioxano o THF, con la adición opcional de un codisolvente, como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 10 Los compuestos de fórmula (4-6) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (4-5) por reacción con dimetilsilil diazometano, en un disolvente adecuado, como THF con metanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 15 Los compuestos de fórmula (4-6), donde R^{1A} es PG (grupo protector), pueden convertirse a compuestos de fórmula (4-6), donde R^{1A} es H, donde R^5 = H, usando métodos de desprotección estándar como se describen anteriormente. Los compuestos de fórmula (4-6), donde R^{1A} = H, pueden convertirse a compuestos de fórmula (4-8) por reacción con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo (4-7), en presencia de un catalizador adecuado, como bromuro de cobre (I) o yoduro de cobre (I), con uso opcional de un ligando, como *trans-N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina o 1,10-fenantrolina, en presencia de una base adecuada, como fosfato de potasio, en un disolvente adecuado, como *N,N*-dimetilformamida o tolueno, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.
- 20

- 25 Los compuestos de fórmula (4-10) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (4-6), donde R^{1A} es R^1 , o a partir de compuestos de fórmula (4-8) por reacción con una amina (4-9), como (S)-(+)-3-amino-1-Boc-piperidina, en presencia de un ácido de Lewis, como trimetilaluminio, en un disolvente inerte, como tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 65 °C.

- 30 Los intermedios de fórmula (4-10) pueden hacerse reaccionar con una amina (4-11), en presencia de un ácido, como ácido acético, en un disolvente de alto punto de ebullición adecuado, tal como tolueno, a una temperatura entre 100 °C y 150 °C. Los productos resultantes pueden necesitar desprotección para producir los compuestos de fórmula (4-12), o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 Se apreciará que cuando existan grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (1-9), (2-6), (3-3), o (4-12), o cualquier intermedio usado en la preparación pueden derivatizarse adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos estándar empleando sustitución, oxidación, reducción, o reacciones de escisión. Los enfoques particulares de sustitución incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

- 40 En un ejemplo adicional los grupos de amina primaria ($-NH_2$) pueden alquilarse usando un proceso de alquilación reductora empleando un aldehído o una cetona y borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético aproximadamente a temperatura ambiente. Los grupos de amina secundaria ($-NH-$) pueden alquilarse de manera similar empleando un aldehído.

- 45 En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria o amina secundaria pueden convertirse en grupos amida ($-NHCOR'$ o $-NRCOR'$) por acilación. Puede conseguirse la acilación por reacción con un cloruro ácido adecuado en presencia de una base, como trietilamina, en un disolvente adecuado, como diclorometano, o por reacción con un ácido carboxílico adecuado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. De manera similar, los grupos amina pueden convertirse en grupos sulfonamida ($-NHSO_2R'$ o $-NR''SO_2R'$) por reacción con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de una base adecuada, como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos de amina primaria o secundaria pueden convertirse en grupos urea ($-NHCONR'R''$ o $NRCONR'R''$) por reacción con un isocianato adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, como diclorometano.
- 50

- 55 Puede obtenerse una amina ($-NH_2$) por reducción de un grupo nitro ($-NO_2$), por ejemplo, por hidrogenación catalítica, usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono en un disolvente, tal como acetato de etilo o un alcohol, por ejemplo, metanol. Como alternativa, la transformación puede llevarse a cabo por reducción química usando, por ejemplo, un metal, por ejemplo, estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.
- 60

- 65 En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos amina ($-CH_2NH_2$) por reducción de nitrilos ($-CN$), por ejemplo, por hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente, tal como un éter, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

En un ejemplo adicional, los grupos amina (-NH₂) pueden obtenerse a partir de grupos de ácido carboxílico (-CO₂H) por conversión a la acil azida (-CON₃) correspondiente, reordenamiento de Curtius e hidrólisis del isocianato (-N=C=O) resultante.

5 Los grupos aldehído (-CHO) pueden convertirse a grupos amina (-CH₂NR'R'') por aminación reductora empleando una amina y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético aproximadamente a temperatura ambiente.

10 En un ejemplo adicional, los grupos aldehído pueden convertirse en grupos alqueno (-CH=CHR') mediante el uso de una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons usando un fosforano o fosfonato adecuado en condiciones estándar conocidas para los expertos en la materia.

15 Los grupos aldehído pueden obtenerse por reducción de grupos éster (como -CO₂Et) o nitrilos (-CN) usando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Como alternativa, los grupos aldehído pueden obtenerse por la oxidación de grupos alcohol usando cualquier agente oxidante adecuado conocidas para los expertos en la materia.

20 Los grupos éster (-CO₂R') pueden convertirse en el grupo ácido (-CO₂H) correspondiente por hidrólisis catalizada por ácido o por base, dependiendo de la naturaleza de R. Si R es *t*-butilo, puede lograrse la hidrólisis catalizada por ácido por ejemplo, por tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o por tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

25 Los grupos de ácido carboxílico (-CO₂H) pueden convertirse a amidas (CONHR' o -CONR'R'') por reacción con una amina adecuada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

30 En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos pueden homologarse por un carbono (es decir -CO₂H to -CH₂CO₂H) por conversión en el cloruro ácido correspondiente (-COCl) seguido de síntesis de Amdt-Eistert.

35 En un ejemplo adicional, pueden generarse grupos -OH a partir del éster (por ejemplo, -CO₂R') o aldehído (-CHO) correspondiente por reducción, usando, por ejemplo, un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro sódico en un disolvente, tal como metanol. Como alternativa, puede prepararse un alcohol por reducción del ácido correspondiente (-CO₂H), usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o usando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

40 Los grupos alcohol pueden convertirse en grupos salientes, tal como átomos halógenos o grupos sulfonilo, tal como un alquilsulfonilo, por ejemplo, trifluorometilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, grupo *p*-toluenesulfonilo usando condiciones conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un alcohol con cloruro de tioilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano) para producir el cloruro correspondiente. También puede usarse una base (por ejemplo, trietilamina) en la reacción.

45 En otro ejemplo, pueden alquilarse grupos alcohol, fenol o amida por acoplamiento de un fenol o amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina y un activador como dietil, diisopropil o dimetilazodicarboxilato. Como alternativa, puede lograrse la alquilación por desprotonación usando una base adecuada, por ejemplo, hidruro sódico seguido de la adición posterior de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.

50 Los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos pueden someterse a intercambio halógeno-metal por tratamiento con una base, por ejemplo, una base de litio como *n*-butil o *t*-butil litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo, aproximadamente a -78 °C, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y después inactivarse con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Por tanto, por ejemplo, puede introducirse un grupo formilo usando *N,N*-dimetilformamida como el electrófilo. Los sustituyentes de halógeno aromático pueden, como alternativa, someterse a reacciones catalizadas por metales (por ejemplo, paladio o cobre), para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, tio o amino. Los procedimientos adecuados que pueden emplearse incluyen aquellos descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

60 Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden experimentar desplazamiento nucleófilo después de reacción con un nucleófilo adecuado, tal como una amina o un alcohol. De manera ventajosa, dicha reacción puede efectuarse a una temperatura elevada en presencia de irradiación de microondas.

65 Los compuestos de la presente invención se ensayan para su capacidad de inhibir la actividad y activación de chk1 (ensayos primarios) y para sus efectos biológicos (ensayos secundarios) como se describe más adelante. Los compuestos que tienen un CI₅₀ de menos de 10 μM (más preferentemente menos de 5 μM, incluso más preferentemente menos de 1 μM, lo más preferentemente menos de 0,5 μM) en el ensayo de actividad y activación de chk1 del Ejemplo i, y un CE₅₀ de menos de 10 μM (más preferentemente de menos de 5 μM, lo más preferentemente

de menos de 1 μM) en el ensayo celular del Ejemplo ii, son útiles como inhibidores de chk1.

La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico como, tal como aquellos descritos en el presente documento. La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de la Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico, tal como un agente que dañe el ADN, incluyendo aquellos descritos en el presente documento. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano). Por ejemplo, los presentes compuestos y composiciones son útiles para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano),

La presente invención incluye un método para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos. Por ejemplo, la presente invención incluye un método para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos.

La presente invención incluye un método para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico como, tal como aquellos descritos en el presente documento. La presente invención también incluye un método para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como un agente que dañe el ADN, incluyendo aquellos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la presente invención incluye un método para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico como, tal como aquellos descritos en el presente documento. La presente invención incluye un método para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como un agente que dañe el ADN, incluyendo aquellos descritos en el presente documento.

La presente invención incluye un método de uso de los presentes compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, organismos, o afecciones patológicas asociadas.

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo, "principio(s) activo(s)") puede efectuarse mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), vía tópica, por inhalación y administración rectal.

La cantidad de principio activo administrado dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe el medicamento. Sin embargo, una dosis eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis unitarias o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del anteriormente reseñado, mientras que, en otros casos, se pueden utilizar dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

El principio activo puede aplicarse como una terapia individual o en combinación con uno o más agentes

quimioterapéuticos, por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias para administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de principios activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones de propilenglicol acuoso o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y varios disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para administración oral, los comprimidos que contienen varios excipientes, tal como ácido cítrico, pueden emplearse junto con varios disgregantes como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y con aglutinantes como sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, agentes lubricantes como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco se usan a menudo para preparar comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas duras o blandas. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones o jarabes acuosos para administración oral, el principio activo en estos puede combinarse con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Se conocen en la técnica métodos para preparar varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de principio activo, o serán evidentes para los expertos en la materia. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª Edición (1975).

Ejemplos

Abreviaturas

ATP	Adenosin-5'-trifosfato
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-D ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
Equiv.	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
h	Hora
HCl	Ácido clorhídrico
HM-N	Isolute® HM-N es una forma modificada de una tierra diatomea que puede adsorber eficientemente muestras orgánicas
mmol	Milimoles
mol	Moles
CLEM	Cromatografía líquida Espectrometría de masas
MeOH	Metanol
MeOH-D ₄	Metanol deuterado
MeCN	Acetonitrilo
N	Normal (concentración)
RMN	Resonancia magnética nuclear
NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
SCX-II	Cartuchos basados en gel de sílice preempaquetados Isolute® con un grupo funcional de ácido propilsulfónico unido químicamente.
Si-SPE	Cartucho preempaquetado para cromatografía ultrarrápida de sílice Isolute®
Si-ISCO	Cartucho preempaquetado para cromatografía ultrarrápida de sílice ISCO®
TBAI	Yoduro de <i>tert</i> -butil amonio
TLC	Cromatografía en capa fina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Sal de Rochelle	tetrahidrato de L-tartrato de potasio y sodio

Condiciones experimentales generales

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia o un espectrómetro Bruker Avance DPX (300MHz) con una sonda de 5 mm de resonancia dual. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: br = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete.

Se efectuaron experimentos de cromatografía líquida a alta presión - espectrometría de masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (R_T) e iones de masa asociada usando uno de los siguientes métodos:

Método A: Experimentos efectuados en un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Micromass ZQ unido a un sistema Hewlett Packard HP 1100 LC con un detector de matriz de diodos. Este sistema usa una columna Higgins Clipseus C18 de 5 micrómetros, 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial es agua al 95 % que contiene ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contiene ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 5 minutos adicionales.

Método B: Experimentos efectuados en un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Platform LC unido a un sistema Hewlett Packard HP 1100 LC con detector de matriz de diodos y muestreador automático de 100 posiciones usando una columna C 18(2) Phenomenex Luna, 30 x 4.6mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente es agua al 95 % que contiene ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contiene ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) durante los primeros 0,5 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 0,50 minutos adicionales.

Los experimentos de microondas se llevaron a cabo usando un instrumento Biotage Initiator 60TM que usa un resonador de modo único y un ajuste de campo dinámico. Pueden lograrse una temperatura de 40-250 °C, y pueden alcanzarse presiones de hasta 30 bar.

EJEMPLO i Ensayos de Chk1 y Chk2 (Ensayos primarios de Chk)

Se usa como fuente de actividad enzimática Proteína recombinante mutante humana de longitud completa marcada con histidina y expresada en células de insecto (Invitrogen, chk1 a partir del producto PV3982 y chk2 a partir del producto PV3983).

El ensayo AlphaScreen de chk1 se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 10 μM usando sustrato-1 péptido Akt biotinilado (Cell Signalling Technology, producto N° 1065) como sustrato. Se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato usando tecnología AlphaScreen. Esto consiste en un anticuerpo anti-fosfo-sustrato-1 Akt (Cell Signalling Technology, producto N° 9611) y dos perlas AlphaScreen (Perkin Elmer), un producto recubierto con Proteína A que se une a la cadena de Ig del anticuerpo (producto 6760137), y uno recubierto con estreptavidina que se une a la biotina en el sustrato péptido-1 Akt biotinilado (producto 6760002). La actividad de chk1 da como resultado la producción de sustrato péptido-1 Akt fosforilado, suceso que hace que las dos especies de perlas se pongan en estrecha proximidad en presencia de anticuerpo, lo que da lugar a la generación de luminiscencia que se detecta en un lector Perkin Elmer (Fusion).

El ensayo de Chk1 radiométrico de ATP se lleva a cabo por incubación durante 30 minutos en presencia de ATP 10 μM que contiene ^{33}P -ATP de 0,3 μCi por muestra y usando ChKTide (secuencia peptídica KKKVSRSGLYRSPMPENLNRPR) como sustrato. Después de acidificar con ácido fosfórico al 1 % y lavar para eliminar el ATP no incorporado, se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato mediante la medida de la radioactividad usando un instrumento Topcount de Perkin Elmer.

El ensayo AlphaScreen de chk1 se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 30 μM usando tirosina hidroxilasa biotinilada (Cell Signalling Technology, producto N° 1132) como sustrato. Se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato usando tecnología AlphaScreen. Esto consiste en un anticuerpo peptídico anti-fosfotirosina hidroxilasa (ser 40) (Cell Signalling Technology, producto N° 2791) y dos perlas AlphaScreen (Perkin Elmer), un producto recubierto con Proteína A que se une a la cadena de Ig del anticuerpo (producto 6760137), y una recubierta con estreptavidina que se une a la biotina en el péptido (ser 40) de tirosina hidroxilasa biotinilada (producto 6760002). La actividad de chk2 da como resultado la producción de péptido de tirosina hidroxilasa fosforilado, suceso que hace que las dos especies de perlas se pongan en estrecha proximidad en presencia de anticuerpo, lo que da lugar a la generación de luminiscencia que se detecta en un lector Perkin Elmer (Fusion).

El ensayo de Chk2 radiométrico de ATP se lleva a cabo por incubación durante 30 minutos en presencia de ATP 30 μM que contiene ^{33}P -ATP de 0,3 μCi por muestra y usando ChKTide (secuencia peptídica KKKVSRSGLYRSPSPENLNRP) como sustrato. Después de acidificar con ácido fosfórico al 1 % y lavar para eliminar el ATP no incorporado, se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato mediante la medida de la radioactividad usando un instrumento Topcount de Perkin Elmer.

Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo, la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1 %.

La CI_{50} se define como la concentración a la cual un compuesto de ensayo dado logra una inhibición del 50 % del control. Los valores de CI_{50} se calculan usando el paquete de programas informáticos XLfit (versión 2.0.5).

Los compuestos del título ensayados de los EJEMPLOS 1-21 mostraron una CI_{50} de menos de 5 μM en los ensayos descritos en el EJEMPLO i contra chk1.

EJEMPLO ii Ensayo celular (supresión del punto de control)

Los compuestos se ensayan en un ensayo celular usando la línea celular HT-29 (ATCC HTB-38) derivada de adenocarcinoma colorrectal humano.

La línea celular se mantiene en medio DMEM/F12 (1:1) (Invitrogen Gibco, N° 31331) suplementado con FCS al 10% a 37 °C en un incubador humidificado con CO_2 al 5 %.

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 30.000 células/pocillo y se exponen a SN-38 20 nm en DMSO al 0,4 % después de 24 horas. Una columna de 8 pocillos en cada placa se usó para generar un control de señal máxima. Estas células se tratan con DMSO al 0,4 % sin SN-38. Las células se crecen durante 16 h adicionales, a continuación, el medio que contiene DMSO más o menos SN-38 se retira y reemplaza con medio que contiene nocodazol 300 nM solo (para determinar el valor inicial) o en combinación con diez concentraciones de inhibidor de chk1 (la concentración final de DMSO es del 0,4 %). Las células se crecen durante 24 h adicionales. Se retira el medio y se sustituye por 50 μl de tampón de lisis que contiene inhibidores de la proteasa e inhibidores de fosfatasa. Este tampón contiene detergente para llevar a cabo la rotura celular. Después de la rotura celular completa, se transfieren 25 μl de lisado a una placa de 96 pocillos de 4 puntos MesoScale recubierta con un anticuerpo para histona H3 (MesoScale Discovery (MSD), producto K110EWA-3) que se han bloqueado previamente con albúmina de suero bovino al 3 % en suero salino tamponado con Tris. Después de la transferencia del lisado a la placa de MSD, la histona H3 en el lisado se captura sobre el anticuerpo recubierto por incubación a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la etapa de captura la placa se lava y se incuba con un anticuerpo para histona H3 fosforilada que se conjuga con un marcador Sulfo. Este marcador da una señal cuando está en proximidad al electrodo en la base de la placa de MSD. La unión del anticuerpo marcado a la proteína capturada permite la detección en un lector de MSD.

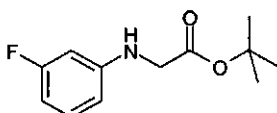
La CE_{50} se define como la concentración a la que un compuesto dado logra una disminución del 50 % en los niveles medidos de fosfo-histona H3 dentro del intervalo de una curva de respuesta a dosis normal en comparación con la señal generada por nocodazol 300 nM solo. Los valores de CE_{50} se calculan usando el paquete de programas informáticos XLfit (versión 2.0.5) o Graphpad Prism, (versión 3.03) ajustando una curva sigmoidal con una pendiente variable.

Los compuestos del título ensayados de los EJEMPLOS 1-21 mostraron una CE_{50} de menos de 10 μM en el ensayo descrito en el EJEMPLO ii.

SÍNTESIS DE PIRROLES

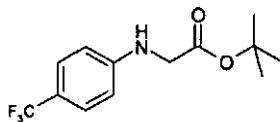
Método general 1: Preparación de *tert*-butil ésteres del ácido (4-arilamino)-acético. A una solución de anilina (10,4-90,1 mmol, 1,0 equiv.), TBAI (0,20 equiv.) y DIPEA (1,05 equiv.) en THF seco se le añade bromoacetato de *tert*-butilo (1,01-1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre temperatura ambiente y 65 °C, en una atmósfera de nitrógeno, durante un periodo de 16-64 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc o DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó, y se concentró. El residuo resultante se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40-330 g, ISCO, EtOAc al 0-40 % en pentano/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título.

***Terc*-butil éster del ácido (3-fluorofenilamino)-acético**



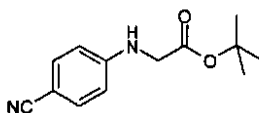
Siguiendo el método general 1, empleando 3-fluoroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (19,3 g, 95%); RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,10 (dt, J = 6,7, 8,2 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,27 (dt, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,4 (s a, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

5 **Terc-butil éster del ácido (4-trifluorometilfenilamino)-acético**



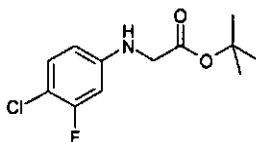
10 Siguiendo el método general 1, empleando 4-trifluorometilanilina, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (4,36 g, 53 %); RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,82 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Terc-butil éster del ácido (4-cianofenilamino)-acético



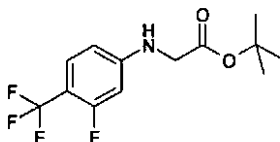
15 Siguiendo el método general 1, empleando 4-cianoanilina, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (6,38 g, 67%); RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,81 (s a, 1H), 3,82 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

20 **Terc-butil éster del ácido (4-cloro-3-fluorofenilamino)-acético**



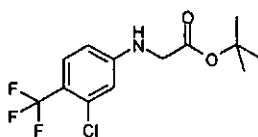
25 Siguiendo el método general 1, empleando 4-cloro-3-fluoroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (4,76 g, 92%); RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,17-7,09 (m, 1H), 6,38-6,28 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,49 (s, 8H).

30 **Terc-butil éster del ácido (3-flúor-4-fluorometilfenilamino)-acético**



35 Siguiendo el método general 1, empleando 4-amino-2-fluorobenzotrifluoruro, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (1,92 g, 44%); RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,38-6,26 (m, 2H), 4,65 (s a, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

Terc-butil éster del ácido (3-cloro-4-trifluorometilfenilamino)-acético



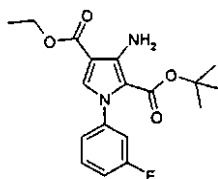
40

Siguiendo el método general 1, empleando 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (6,65 g, 84%); RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 4,45 (s a, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

5 **Método general 2:** Preparación de ésteres de 4-etilo de 2-*terc*-butil éster de ácido 3-amino-1-(*aril*)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico

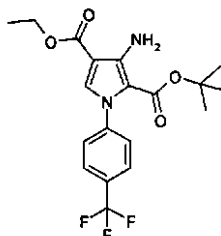
10 A una solución de *N*-arilglicinato de *terc*-butilo (3,8-85,8 mmol, 1 equiv.) en tolueno se le añadió DBU (2,0-3,0 equiv.) y (etoximetileno)cianoacetato de etilo (2,0-3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110-120 °C, en atmósfera de nitrógeno, durante 3-18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se repartió entre EtOAc o DCM y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc o DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80-330 g, ISCO, EtOAc en pentano/hexano al 0-40 % o DCM en pentano al 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

15 **4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-Amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico**



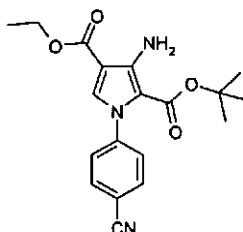
20 Siguiendo el método general 2, empleando *terc*-butil éster de ácido (3-fluorofenilamino)acético, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (9,5 g, 32%); CLEM (método B): T_R = 4,22 min. M+H+ = 349; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,36 (dt, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 7,00 (dt, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H).

25 **4-etil éster de 2-*terc*-butil éster de ácido 3-Amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico**



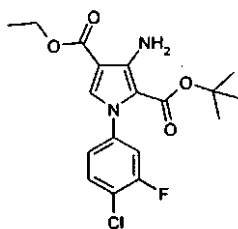
30 Siguiendo el método general 2, empleando *terc*-butil éster de ácido (4-trifluorometilfenilamino)-acético, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (1,86 g, 41%); CLEM (método B): T_R = 4,59 min. M+H+ = 399; RMN¹H (CDCl₃ 400 MHz), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,82 (s a, 2H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-Amino-1-(4-cianofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico

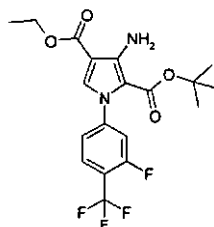


35 Siguiendo el método general 2, empleando *terc*-butil éster de ácido (4-cianofenilamino)acético, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (6,26 g, 65%); CLEM (método B): T_R = 3,98 min. M+H+ = 356; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37-1,31 (m, 12H).

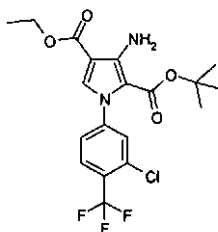
40

4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-Amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico

5 Siguiendo el método general 2, empleando *tert*-butil éster del ácido (4-cloro-3-fluorofenilamino)-acético, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,20 g, 31%); CLEM (método B): $T_R = 4,42$ min. $M+H^+ = 383$; RMN^1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 7,43 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 8,5, 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,38-1,29 (m, 12H).

10 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-Amino-1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico

15 Siguiendo el método general 2, empleando *tert*-butil éster del ácido (3-fluoro-4-trifluorometilfenilamino) acético, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (1,68 g, 62%); CLEM (método B): $T_R = 4,43$ min. $M+H^+ = 417$; RMN^1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 7,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,39-1,30 (m, 12H).

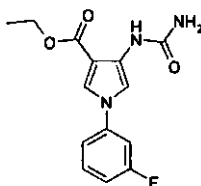
20 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-Amino-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico

25 Siguiendo el método general 2, empleando *tert*-butil éster del ácido (3-cloro-4-trifluorometilfenilamino) acético, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (5,30 g, 57%); RMN^1H ($DMSO-D_6$, 300 MHz): 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,23 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

Método general 3: Preparación de etil ésteres del ácido 1-(aril)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico

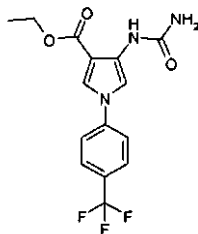
30 A 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-amino-1-(aril)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (0,15-4,63 mmol, 1,0 equiv.), se le añadió TFA (5,0-23 ml, 40 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas y después se evaporó a sequedad. Al residuo resultante se le añadió THF seco, en una atmósfera de nitrógeno, seguido de adición gota a gota de isocianato de tricloroacetilo (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas y después se evaporó a sequedad. Al residuo resultante se le añadió amoniaco en metanol 2 N (10 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-16 horas. Después de este tiempo, se eliminó el disolvente al vacío para producir el residuo en bruto. Cuando se necesitó purificación, se cargó el residuo resultante en H-MN y a continuación se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40-120 g, ISCO, EtOAc al 0-100 % en DCM o MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título.

40

Etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico

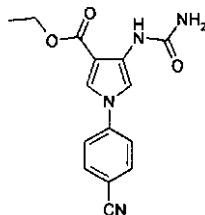
5 Siguiendo el método general 3, empleando 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color naranja (0,99 g, 74%); CLEM (método B): $T_R = 3,21$ min. $M+H^+ = 292$; RMN 1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 8,50 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,40 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,16 (dt, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (tdd, $J = 8,2, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

10

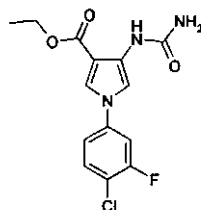
Etil éster del ácido 1-(4-Trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico

15 Siguiendo el método general 3, empleando 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (0,50 g, 58%); CLEM (método B): $T_R = 3,52$ min. $M+H^+ = 342$; RMN 1H (DMSO- D_6 , 400 MHz): 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,42 (s a, 2H), 4,29 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

20

Etil éster del ácido 1-(4-cianofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico

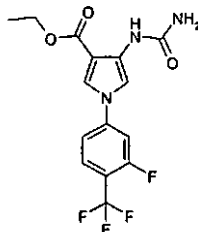
25 Siguiendo el método general 3, empleando 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-cianofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (0,226 g, 61%); CLEM (método B): $T_R = 3,02$ min. $M+H^+ = 299$; RMN 1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 8,49 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,33 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etil éster del ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico

35 Siguiendo el método general 3, empleando 4-etil éster de 2-*tert*-butil éster del ácido 3-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto

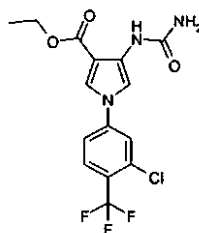
blanquecino (0,998 g, 100%); CLEM (método B): $T_R = 3,44$ min, $M+H^+ = 326$; RMN 1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8,33 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 11,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5 **Etil éster del ácido 1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico**



10 Siguiendo el método general 3, empleando 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,38 g, 96%); CLEM (método B): $T_R = 3,53$ min. $M+H^+ = 360$; RMN 1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 8,49 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,33 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

15 **Etil éster del ácido 1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico**

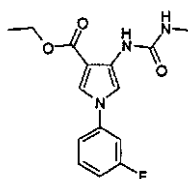


20 Siguiendo el método general 3, empleando 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,73 g, 100%); CLEM (método B): $T_R = 3,70$ min. $M+H^+ = 376$; RMN 1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8,42 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,29 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Método general 4: Preparación de etil ésteres del ácido 4-(3-alkil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

25 A 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(aril)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (0,82-0,86 mmol), 1,0 equiv.), se le añadió TFA (2,4-3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas y después se evaporó a sequedad. Al residuo resultante se le añadió THF seco, en una atmósfera de nitrógeno, seguido de adición
30 gota a gota de isocianato de alquilo (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-16 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM y después se filtró a través de un cartucho de cromatografía ultrarrápida de NH_2 , eluyendo adicionalmente con MeOH. Los lavados orgánicos combinados se cargaron en H-MN y se concentraron al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40-120 g, ISCO, EtOAc al 0-50 % en DCM o EtOAc al 0-30% en pentano) o mediante (sílice, columna Si-SPE de 10-50g, Isolute, DCM al 50 % en pentano, DCM, después MeOH en DCM al 20 %) para proporcionar el
35 compuesto del título.

Etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico

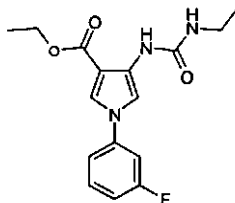


40 Siguiendo el método general 4, empleando 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico e isocianato de metilo, se obtuvo el compuesto del título como un

sólido de color blanco (194 mg, 74%); CLEM (método B): $T_R = 3,38$ min. $M+H^+ = 306$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,39 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,15 (dt, $J = 9,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5

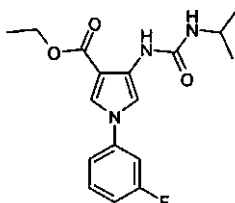
Etil éster del ácido 4-(3-etil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico



10 Siguiendo el método general 4, empleando 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico e isocianato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color crema (0,192 g, 73%); CLEM (método B): $T_R = 3,61$ min. $M+H^+ = 320$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 8,41 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,38 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (dt, $J = 9,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (td, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

15

Etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-isopropil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico

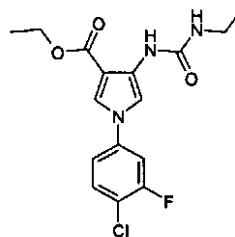


20

20 Siguiendo el método general 4, empleando 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico e isocianato de isopropilo, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (0,150 g, 55%); CLEM (método B): $T_R = 3,77$ min. $M+H^+ = 334$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 8,35 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,38 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,15 (dt, $J = 9,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,98 (tdd, $J = 8,2, 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,94 (s a, 1H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

25

Etil éster del ácido 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico



30

30 Siguiendo el método general 4, empleando 4-etil éster de 2-*terc*-butil éster del ácido 3-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico e isocianato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,65 g, 76%); CLEM (método B): $T_R = 3,87$ min. $M+H^+ = 354$; RMN¹H (DMSO-*D*₆, 400 MHz): 8,27 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 10,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

35

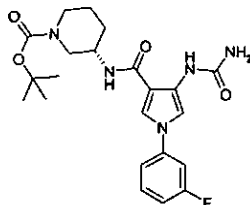
Método general 5: Preparación de *terc*-butil ésteres del ácido (S)-3-[[1-(3-aril)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico

40

A una solución de (S)-3-amino-1-Boc-piperidina (0,8-1,5 equiv.) en THF, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trimetilaluminio en hexanos 2N (2,0-3,3 equiv.), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente

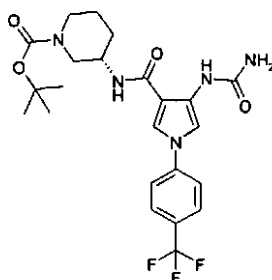
durante 0,25-2 horas. Después de este tiempo, se añadió una solución THF de etil éster del ácido 1-(aril)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico (0,59-3,26 mmol, 1,0 equiv.), y la mezcla de reacción se calentó a 65-70 °C durante un periodo de 3,5-24 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y después se inactivó por adición de una solución saturada de sal de Rochelle. Después de 0,25-0,5 horas, se extrajo la mezcla con EtOAc o DCM y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12-120 g, ISCO, EtOAc en DCM al 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

Terc-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



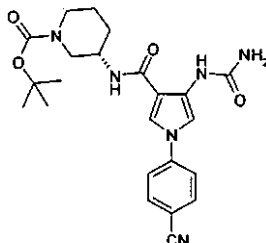
Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color naranja (0,51 g, 35%); CLEM (método B): $T_R = 3,38$ min. $M+H^+ = 446$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 9,15 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,15 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 9,9, 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (tdd, $J = 8,2, 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 6,36 (s a, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 13,3, 3,5$ Hz, 1H), 3,49-3,33 (m, 3H), 1,93-1,52 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Terc-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(4-Trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



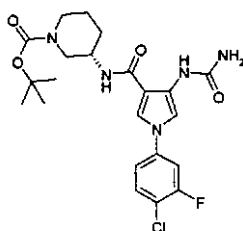
Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (0,08 g, 40%); CLEM (método B): $T_R = 3,65$ min. $M+H^+ = 496$; RMN¹H (CDCl₃), 400 MHz): 9,15 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 3H), 3,38-3,26 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Terc-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(4-cianofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



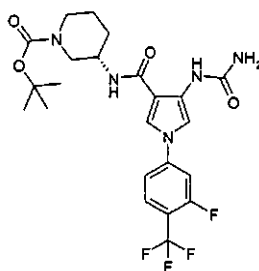
Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(4-cianofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (0,105 g, 23%); CLEM (método B): $T_R = 3,16$ min. $M+H^+ = 453$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 9,17 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,47 (s a, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,51-3,32 (m, 3H), 1,95-1,64 (m, 3H), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



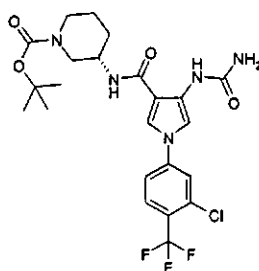
5 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un cristal de color amarillo pálido (212 mg, 25%); CLEM (método B); $T_R = 3,57$ min. $M+H^+ = 480$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 9,15 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,07-3,94 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,48-3,27 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,62-1,50 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-[[1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



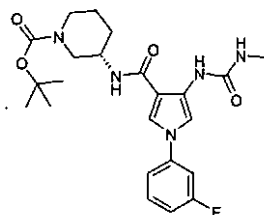
15 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un cristal de color amarillo pálido (117 mg, 13%); CLEM (método B): $T_R = 3,67$ min. $M+H^+ = 514$; RMN¹H (CDCl₃), 300 MHz): 9,16 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 1,92-1,64 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-[[1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



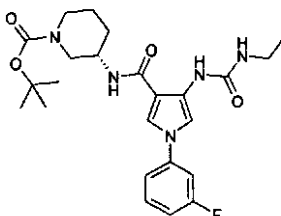
25 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (220 mg, 31%); CLEM (método B): $T_R = 3,80$ min. $M+H^+ = 530$.

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-ureido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



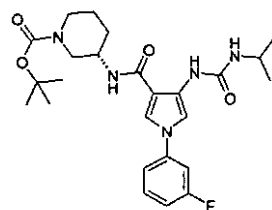
5 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico, se proporcionó el compuesto del título como un cristal (171 mg, 27%); CLEM (método B): $T_R = 3,54$ min. $M+H^+ = 460$; RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,39 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,15 (dt, $J = 9,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-[[4-(3-etil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



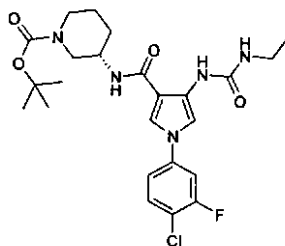
15 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 4-(3-etil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un cristal blanquecino (257 mg, 46%); CLEM (método B): $T_R = 3,69$ min. $M+H^+ = 474$; RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,03 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dt, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,11 (dt, $J = 9,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (ddt, $J = 8,2, 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,65-3,41 (m, 3H), 3,36-3,26 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,19 (t, 3H).

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-(3-isopropil-ureido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



25 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-isopropil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (78 mg, 59%); CLEM (método B): $T_R = 3,88$ min. $M+H^+ = 488$; RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (c, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,11 (dd, $J = 10,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,20 (s a, 1H), 4,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Terc-butil éster del ácido
(S)-3-[[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



5 Siguiendo el método general 5, empleando etil éster del ácido 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color amarillo (220 mg, 42%); CLEM (método B): $T_R = 3,94$ min. $M+H^+ = 508$.

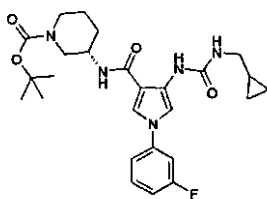
10 Método general 6: Preparación de *terc-butil* ésteres del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-(3-ureido-sustituido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico con calentamiento convencional

15 A una solución de *terc-butil* éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico (90-100 mg, 0,20-0,23 mmol, 1,0 equiv.) y amina (1,0 equiv.), en tolueno, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido acético (0,8 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24-72 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se separó entre DCM y agua. La capa de DCM se pasó a través de una frita hidrófoba y a continuación se evaporó para producir el compuesto del título como un residuo en bruto.

20 Método general 7: Preparación de *terc-butil* ésteres del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-(3-ureido-sustituido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico con irradiación de microondas.

25 A una solución de *terc-butil* éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico (75-100 mg, 0,17-0,23 mmol, 1,0 equiv.) y amina (1,5 equiv.), en tolueno, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido acético (0,8 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se separó entre DCM y agua. La capa de DCM se pasó a través de una frita hidrófoba y a continuación se evaporó para producir el compuesto del título como un residuo en bruto.

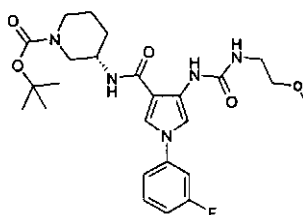
30 **Terc-butil éster del ácido**
(S)-3-[[4-(3-ciclopropilmetil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



35 Siguiendo el método general 6, empleando *terc-butil* éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y ciclopropanometilamina, se obtuvo el compuesto del título en bruto como una espuma de color naranja (114 mg); CLEM (método B): $T_R = 3,94$ min. $M+H^+ = 500$. Este material en bruto se usó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

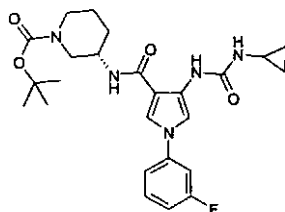
40

Terc-buti **éster** **del** **ácido**
(S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico



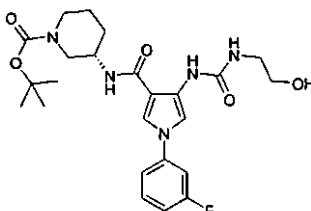
5 Siguiendo el método general 6, empleando *terc-butil* éster del ácido (S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico y 2-metoxietilamina, se obtuvo el compuesto del título en bruto como una espuma de color naranja (109 mg); CLEM (método B): $T_R = 3,69$ min. $M+H^+ = 504$. Este material en bruto se usó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-([4-(3-ciclopropilureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico



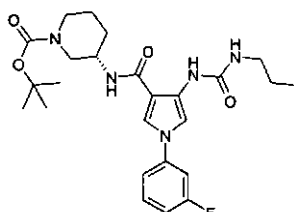
15 Siguiendo el método general 7, empleando **Terc-butil** éster del ácido (S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico and ciclopropilamina, se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-50 %) proporcionó el compuesto del título como un cristal (64 mg, 78%); CLEM (método B): $T_R = 3,70$ min. $M+H^+ = 486$.

Terc-butil **éster** **del** **ácido**
(S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-hidroxi-etil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico



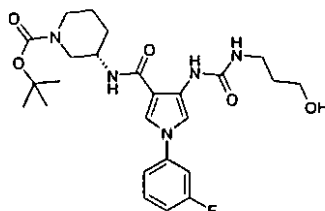
25 Siguiendo el método general 6, empleando *terc-butil* éster del ácido (S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico and 2-amino-etanol, se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-100%) proporcionó el compuesto del título como un cristal (60 mg, 55%); CLEM (método B): $T_R = 3,25$ min. $M+H^+ = 490$.

(S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-propil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico



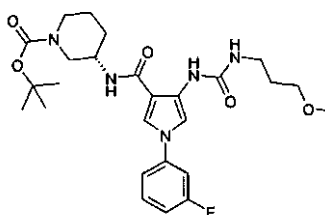
5 Siguiendo el método general 6, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y propilamina, se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-50 %) proporcionó el compuesto del título como un cristal (100 mg, 65%); CLEM (método B): $T_R = 3,89$ min. $M+H^+ = 488$.

***Terc*-butil éster del ácido**
(S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-[3-(3-hidroxi-propil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



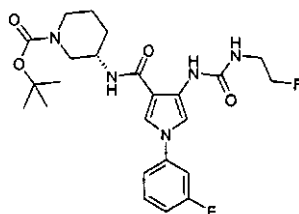
10 Siguiendo el método general 6, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y 3-amino-propan-1-ol, se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-100%) proporcionó el compuesto del título como un cristal (70 mg, 60%); CLEM (método B): $T_R = 3,37$ min. $M+H^+ = 504$.

***Terc*-butil éster del ácido**
(S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-[3-(3-metoxi-propil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



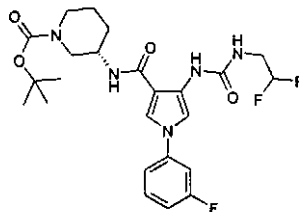
20 Siguiendo el método general 6, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y 3-metoxi-propilamina se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-60%) proporcionó el compuesto del título como un cristal (100 mg, 71%). CLEM (método B): $T_R = 3,67$ min. $M+H^+ = 518$.

***Terc*-butil éster del ácido**
(S)-3-[[4-[3-(2-fluoroetil)-ureido]-1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico



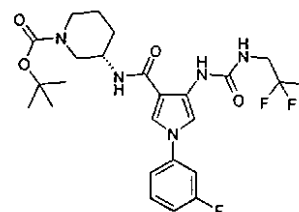
35 Siguiendo el método general 7, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y clorhidrato de 2-fluoroetilamina, se proporcionó el producto en bruto deseado (Nota: se añadieron 0,34 mmol de acetato de sodio anhidro a la mezcla de reacción para neutralizar la amina). Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-100%) proporcionó el compuesto del título como un cristal (80 mg, 95%). CLEM (método B): $T_R = 3,68$ min. $M+H^+ = 492$.

***Terc*-butil éster del ácido
(S)-3-[[4-[3-(2,2-difluoroetil)-ureido]-1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico**



Siguiendo el método general 7, empleando *terc*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y 2,2-difluoroetilamina, se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-50 %) proporcionó el compuesto del título como un cristal (100 mg, 57%). CLEM (método B): $T_R = 3,81$ min. $M+H^+ = 510$.

***Terc*-butil éster del ácido
(S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico**



Siguiendo el método general 7, empleando *terc*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico y 2,2,2-trifluoroetilamina, se proporcionó el producto en bruto deseado. Una cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo en DCM al 0-100%) proporcionó el compuesto del título como un cristal (70 mg, 39%). CLEM (método B): $T_R = 4,00$ min. $M+H^+ = 528$.

Método general 8: Preparación de (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(aril)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico

Al *terc*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-aril)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico (0,07-1,14 mmol, 1,0 equiv.), se le añadió TFA (0,2-3,4 ml, 40 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo en bruto resultante se purificó usando uno de los métodos siguientes para proporcionar el compuesto del título.

A = Se carga el residuo en bruto en H-MN y se purifica a continuación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12-40 g, ISCO, MeOH en DCM al 0-30%);

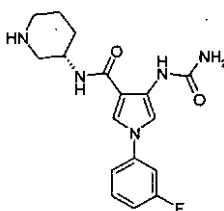
B = HPLC de fase reversa (C 18 Phenomenex Gemini, trietilamina 20 mM en agua en un gradiente de MeCN al 5-95%);

C = Se carga en un cartucho de SCX -2 Isolute® con MeOH, se lava el cartucho con MeOH, antes de eluir el producto deseado con amoníaco en MeOH 2N.

D = Se disuelve en DCM y se filtra a través de un cartucho NH₂ de cromatografía ultrarrápida de 5 g Isolute®, se lava el cartucho con MeOH en DCM al 10%, a continuación MeOH en DCM al 20%, seguidamente con MeOH, concentrando al vacío el filtrado y sometiendo el residuo a purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12-40 g, ISCO, MeOH en DCM al 0-30%).

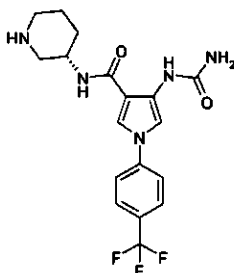
E = Se tritura con acetonitrilo.

EJEMPLO 1: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico



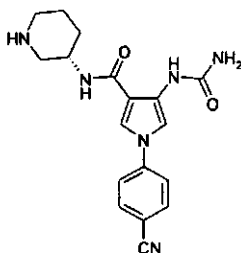
5 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color crema (237 mg, 60%); CLEM (método A), $T_R = 5,18$ min. $M+H^+ = 346$; RMN 1H (CD_3OD , 300 MHz): 7,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 2: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA



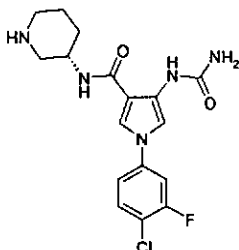
10 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (70 mg, 100%); CLEM (método A), $T_R = 6,09$ min. $M+H^+ = 396$; RMN 1H ($DMSO-D_6$, 300 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,30$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,35 (s a, 2H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,43-3,31 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H).

EJEMPLO 3: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-cianofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

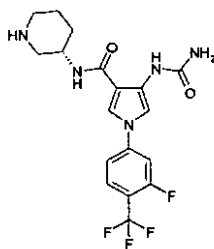


20 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(4-cianofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (66 mg, 67%); CLEM (método A), $T_R = 4,96$ min. $M+H^+ = 353$; RMN 1H ($DMSO-D_6$, 300 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 3H), 6,39 (s a, 2H), 4,17-4,02 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,79-1,48 (m, 2H).

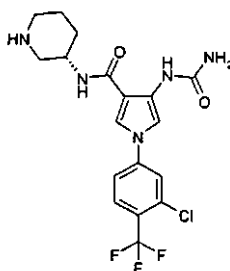
EJEMPLO 4: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA



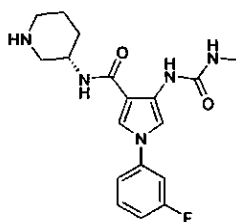
30 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (146 mg, 68%); CLEM (método A), $T_R = 5,88$ min. $M+H^+ = 380$; RMN 1H ($DMSO-D_6$, 300 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,36 (s a, 2H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,79-1,48 (m, 2H).

EJEMPLO 5: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

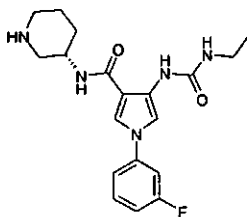
5 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (120 mg, 100%); CLEM (método A), T_R = 6,36 min. $M+H^+$ = 414; RMN 1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 6,40 (s a, 2H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,98-2,70 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,79-1,47 (m, 2H).

EJEMPLO 6: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

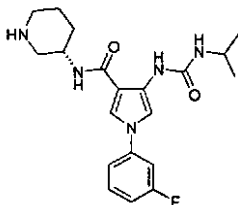
15 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un compuesto blanquecino (115 mg, 51%); CLEM (método A), T_R = 6,61 min. $M+H^+$ = 430; RMN 1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 6,40 (s a, 2H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,89-2,68 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,75-1,47 (m, 2H).

EJEMPLO 7: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico

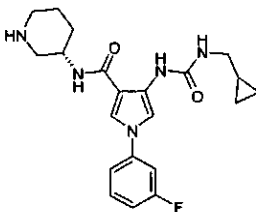
20 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-ureido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación D y después E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (105 mg, 79%); CLEM (método A), T_R = 5,10 min. $M+H^+$ = 360; RMN 1H (CDCl $_3$), 300 MHz): 9,15 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,95 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,91-2,74 (m, 6H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 1H).

EJEMPLO 8: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-(3-etil-ureidol-1-(3-fluorofenil) 1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

5 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[4-(3-etil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación D y después E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (144 mg, 71%); CLEM (método A), T_R = 5,85 min. $M+H^+$ = 374; RMN 1H (CD_3OD , 300 MHz): 7,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,09-2,84 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,94-1,62 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

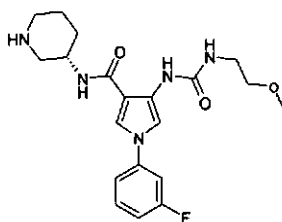
EJEMPLO 9: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-isopropil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

15 Siguiendo el método general 8, *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[1-(3-fluorofenil)-4-(3-isopropil-ureido)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color crema (80 mg, 100%); CLEM (método A), T_R = 6,17 min. $M+H^+$ = 388; RMN 1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 9,51-9,22 (m, 2H), 9,09 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 2H), 6,95 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,35-3,09 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,98-1,74 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

EJEMPLO 10: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-(3-ciclopropilmetil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

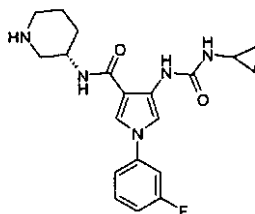
30 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[4-(3-ciclopropilmetil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (40 mg, 50% en 2 etapas); CLEM (método A), T_R = 6,43 min. $M+H^+$ = 400; RMN 1H ($CDCl_3$), 300 MHz): 9,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,88-4,24 (br. s, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 3H), 2,96-2,66 (m, 3H), 1,91-1,49 (m, 4H), 1,04-0,90 (m, 1H), 0,51-0,39 (m, 2H), 0,22-0,11 (m, 2H).

EJEMPLO 11: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-pirrol-3-carboxílico



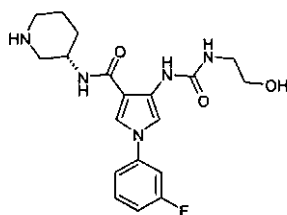
5 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (38 mg, 47% en 2 etapas); CLEM (método A), $T_R = 5,83$ min. $M+H^+ = 404$; RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,13 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,58-3,40 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 3H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,63-1,50 (m, 1H).

EJEMPLO 12: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-(3-ciclopropil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

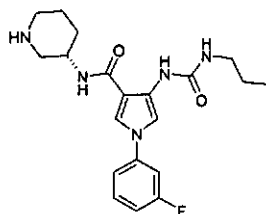


15 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-([4-(3-ciclopropil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico (94 mg, 0,19 mmol), y el método de purificación D y después E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (19 mg, 26%); CLEM (método A), $T_R = 5,83$ min. $M+H^+ = 386$; RMN^1H (CD_3OD , 300 MHz): 7,83 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,28 (dt, $J = 10,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,14 (dd, $J = 12,2, 3,9$ Hz, 1H), 2,92 (dt, $J = 12,7, 3,7$ Hz, 1H), 2,62-2,49 (m, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 2H), 0,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H).

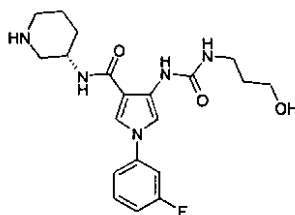
EJEMPLO 13: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-hidroxietil)-ureido]-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA



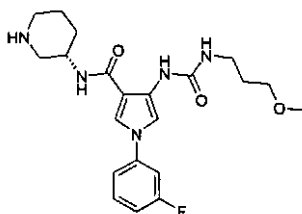
30 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-([1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-hidroxietil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-piperidin-1-carboxílico (60 mg, 0,12 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (23 mg, 48%); CLEM (método A), $T_R = 2,12$ min. $M+H^+ = 390$; RMN^1H (CD_3OD , 400 MHz): 7,81-7,79 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,26 (dt, $J = 10,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 4,24 (tt, $J = 10,2, 3,9$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,51 (dd, $J = 12,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,32-3,29 (m, 3H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H).

EJEMPLO 14: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-(3-propil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

5 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-({1-(3-fluorofenil)-4-[3-propilureido]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,20 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (60 mg, 76%); CLEM (método A), $T_R = 2,31$ min. $M+H^+ = 388$; RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): 7,80 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,03 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

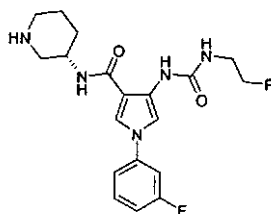
EJEMPLO 15: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-[3-(3-hidroxipropil)-ureido]-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

20 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-({1-(3-fluorofenil)-4-[3-(3-hidroxipropil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-piperidin-1-carboxílico (70 mg, 0,14 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (18 mg, 32%); CLEM (método A), $T_R = 2,11$ min. $M+H^+ = 404$; RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): 7,80-7,79 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (td, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,26 (dt, $J = 10,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 4,24 (tt, $J = 10,2, 3,9$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,51 (dd, $J = 12,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,76 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H).

EJEMPLO 16: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-[3-(3-metoxipropil)-ureido]-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA

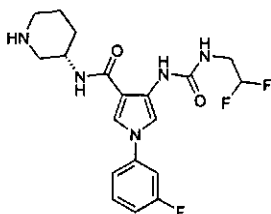
30 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-({1-(3-fluorofenil)-4-[3-(3-metoxipropil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (75 mg, 92%); CLEM (método A), $T_R = 2,21$ min. $M+H^+ = 418$; RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,52 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,34 (td, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,14 (dt, $J = 9,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,38-3,30 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,90 (c, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,30-2,12 (m, 3H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 3H).

EJEMPLO 17: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-[3-(2-fluoroetil)-ureido]-1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA



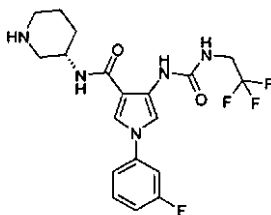
Seguendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-((1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2-fluoroetil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-piperidin-1-carboxílico (80 mg, 0,16 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (45 mg, 70%); CLEM (método A), $T_R = 2,20$ min. $M+H^+ = 392$; RMN 1H (CD_3OD , 300 MHz): 7,78 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,06 (tdd, $J = 8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,46 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H).

EJEMPLO 18: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-[3-(2,2-difluoroetil)-ureido]-1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA



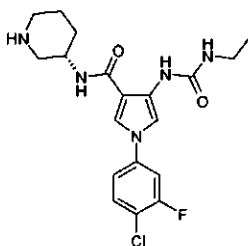
Seguendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-((1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2,2-difluoroetil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,20 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (55 mg, 68%); CLEM (método A), $T_R = 2,24$ min. $M+H^+ = 410$; RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,71 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,15 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,02 (tt, $J = 56,0, 3,8$ Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H).

EJEMPLO 19: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA



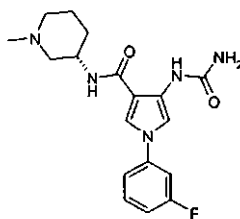
Seguendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-((1-(3-fluorofenil)-4-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-piperidin-1-carboxílico (70 mg, 0,13 mmol), y el método de purificación A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (25 mg, 44%); CLEM (método A), $T_R = 2,37$ min. $M+H^+ = 428$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9,13 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,16 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,94-2,74 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H).

EJEMPLO 20: (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico



5 Siguiendo el método general 8, empleando *tert*-butil éster del ácido (S)-3-[[4-(3-etil-ureido)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico, y el método de purificación D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (70 mg, 40%); CLEM (método A), $T_R = 6,49$ min. $M+H^+ = 408$; RMN 1H (DMSO- D_6 , 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 3H), 2,83 (dt, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,40 (dd, $J = 11,9, 9,5$ Hz, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EJEMPLO 21: ((S)-1-metil-piperidin-3-il)-amida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico



15 A una solución de (S)-1-metil-piperidin-3-il amina (120 mg, 1,05 mmol) en THF (8,0 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trimetilaluminio en hexanos 2N (1,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de este tiempo, se añadió una solución THF (5,0 ml) de etil éster del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico (291 mg, 1,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 65-70 °C durante un periodo de 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se inactivó por adición de una solución saturada de sal de Rochelle. Después de 0,5 horas, se extrajo la mezcla con DCM (3x10 ml) y EtOAc (1x10 ml). Se secó la fase orgánica combinada ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, Isolute, MeOH en DCM al 0-20 %) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,17mmol, 17%). CLEM (método A), $T_R = 5,13$ min. $M+H^+ = 360$; RMN 1H (DMSO- D_6 , 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,39 (dt, $J = 10,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,12 (td, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 1H).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Genentech, Inc.

<120> PIRROLES SUSTITUIDOS Y MÉTODOS DE USO

<130> SJK/FP6735260

<140> EP 09762895.2

<140> 2009-06-10

<150> PCT/US2009/003493

<150> 2009-06-10

<150> US 61/104,618

<151> 2008-10-10

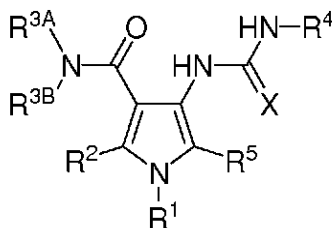
<150> 61/060.752
 <151> 11-06-2008

 <160> 1
 5
 <210> 1
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Se sintetiza la secuencia

 <400> 1
 15
 Lys Lys Lys Val Ser Arg Ser Gly Leu Tyr Arg Ser Pro Ser Met
 1 5 10 15
 Pro Glu Asn Leu Asn Arg Pro Arg
 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

- 5 R^1 es fenilo o heteroarilo donde dichos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$ y R^9 ; R^2 es H, cloro, flúor o CN;
- 10 R^{3A} y R^{3B} son independientemente H, alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$ y R^9 ;
- 15 R^{3A} y R^{3B} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_pR^7$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-NR^8C(O)NR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$ y R^9 .
- X es O o N(R^6);
- 20 R^6 es H, CN o alquilo C_1-C_2 donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, O(alquilo C_1-C_2), flúor y ciclopropilo;
- R^4 es H, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 o $(CH_2)_{0-1}$ -heterociclilo de 4-5 miembros, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, O(alquilo C_1-C_2), flúor y cicloalquilo C_3-C_5 , y dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
- 25 R^5 es H, cloro, flúor o CN;
- 30 cada p es independientemente 0, 1 o 2;
- cada aparición de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R^{10} ;
- 35 R^7 y R^8 se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{10} ;
- R^9 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R^{10} ;
- 40 cada R^{10} es independientemente halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-S(O)_pR^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}SO_2R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ o R^{13} ;
- cada aparición de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R^{14} ; R^{11} y R^{12} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de
- 45 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{14} ;
- R^{13} es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos R^{14} ;
- 50 cada R^{14} es independientemente halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^{15}$, $-S(O)_pR^{15}$, $-NR^{16}C(O)R^{15}$, $-NR^{16}C(O)OR^{15}$, $-NR^{16}C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{16}SO_2R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$ o R^{17} ;
- cada aparición de R^{15} y R^{16} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-alquilo C_1-C_6$, $-OH$, $-SH$, $-O(alquilo C_1-C_6)$, $-S(alquilo C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-SO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-C(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)(alquilo C_1-C_6)$, $-NHSO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquilo C_1-C_6)$, $-SO_2N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-OC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquilo C_1-C_6)C(O)N(alquilo C_1-C_6)_2$,

-NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆); y

R¹⁷ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆); o una sal y/o un solvato y/o un hidrato de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -S(O)_pR⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(O)OR⁷, -NR⁸C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸SO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸ y R⁹.

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R¹ es fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN y CF₃.

4. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, donde R² es H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R^{3A} es H.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R^{3B} es H, cicloalquilo o heterociclilo, donde dichos cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OR⁷, -S(O)_pR⁷, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸C(O)OR⁷, -NR⁸C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸SO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸ y R⁹.

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde R^{3B} es heterociclilo saturado monocíclico de 4-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros.

8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R^{3B} es piperidinilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8 donde X es O.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R⁴ es H, CH₃, CH₂CH₃, n-propilo, i-propilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, ciclopropilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂ o CH₂CF₃.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R⁵ es H.

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

(S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-cianofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-((3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA;
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-((3-cloro-4-trifluorometilfenil)-4-ureido-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA;
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-((3-fluorofenil)-4-(3-metil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-((3-etil-ureido)-1-(3-fluorofenil) 1H-pirrol-3-carboxílico - TFA;
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-((3-fluorofenil)-4-(3-isopropil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxílico - TFA;
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 4-((3-ciclopropilmetil-ureido)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; o
 (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 1-((3-fluorofenil)-4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-pirrol-3-carboxílico.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que además comprende un segundo agente quimioterapéutico.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, donde dicho segundo agente quimioterapéutico es un agente que daña al ADN.
- 10 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en terapia.
17. Un compuesto para su uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
- 15 18. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 17, donde el compuesto es para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 20 19. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 18, donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y leucemia.
- 25 20. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, donde un segundo agente quimioterapéutico se administra a dicho mamífero de manera secuencial o consecutiva con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
21. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 20, donde dicho segundo agente quimioterapéutico es un agente que daña al ADN.
- 30 22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento celular anormal o un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
23. El uso de la reivindicación 22, donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 35 24. El uso de la reivindicación 23, donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y leucemia.
- 40 25. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 22-24, donde un segundo agente quimioterapéutico se administra a dicho mamífero de manera secuencial o consecutiva con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
26. El uso de la reivindicación 25, donde dicho segundo agente quimioterapéutico es un agente que daña al ADN.